T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

İNVAZİV MALİGN MELANOMUN KLİNİKOPATOLOJİK KRİTERLERİ İLE GENEL SAĞKALIM İLİŞKİSİ VE 2018 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ MELANOM SINIFLAMASINA GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SELİN KESTEL KAYIK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. F. PINAR UYAR GÖÇÜN

ANKARA

ŞUBAT 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

İNVAZİV MALİGN MELANOMUN KLİNİKOPATOLOJİK KRİTERLERİ İLE GENEL SAĞKALIM İLİŞKİSİ VE 2018 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ MELANOM SINIFLAMASINA GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SELİN KESTEL KAYIK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. F. PINAR UYAR GÖÇÜN

ANKARA

ŞUBAT 2021

TEŞEKKÜRLER

Tüm eğitim yaşamım süresince sağlığım, iyiliğim, başarım için hep fedakarlıkta bulunan Babam, Annem, Kardeşim ve aileme; asistanlığım süresince hep yanımda olabilmek için desteğini hiç esirgemeyen, en büyük desteğim, ailem, eşim Serhat Kayık'a; asistanlığımın başlangıcındaki süreçte yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ndeki saygıdeğer hocalarıma, dermatopatolojiyi sevmeme sebep olan ve tezimi yapabilmeme olanak sağlayan başta değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özlem Erdem olmak üzere, tezim süresince iletişim desteğini hissettiğim değerli tez Hocam Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e ve anlayışlarını, yardımlarını, uluslararası düzeyde eğitim alabilmemizi ve gelişimimizi önemseyen, destekleyen Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Aylar Poyraz, Prof. Dr. Nalan Akyürek, Prof. Dr. İpek Işık Gönül, Doç. Dr. Güldal Esendağlı, Doç. Dr. Özgür Ekinci, Dr. Öğretim Üyesi Betül Öğüt, Dr. Öğretim Üyesi M.Arda İnan'a, asistan arkadaşlarıma, laboratuvar personelimize, arşiv görevlimize, temizlik çalışanımıza, sekreterliğimize sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selin Kestel Kayık

İÇİNDEKİLER

Teşekkür i
İçindekiler ii
Kısaltmalar iv
Tablo Listesi vi
Şekil Listesi viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Deri Embriyolojisi 6
2.1.1. Epidermis embriyolojisi 6
2.1.2. Dermis embriyolojisi 9
2.1.3. Melanosit biyolojisi 9
2.1.4. Deri ekleri embriyolojisi 11
2.1.5. Tırnak gelişimi 16
2.2. Deri Anatomisi 17
2.3. Deri Histolojisi 19
2.3.1. Bazal tabaka 19
2.3.2. Melanositler 20
2.3.3. Spinöz tabaka 26
2.3.4. Granüler tabaka 28
2.3.5. Korneal tabaka 29
2.3.6. Bazal membran zonu 29
2.3.7. Dermis Histolojisi 30
2.3.8. Deri altı doku 32
2.3.9. Kan damarları, lenfatikler, sinirler ve kas 33
2.3.10. Deri ekleri histolojisi 35
2.4. Göz Embriyolojisi 45
2.5. Göz Histolojisi 47
2.6. Diğer Primer Melanomların Olası Kökenleri 61
2.7. Melanom Tanımı 64
2.7.1. Melanom epidemiyolojisi 66
2.7.2. Melanom gelişimi ilişkili risk faktörleri 66
2.7.3. Melanom gelişiminde major sinyal yolakları ve tedavi ilişkisi 72
2.7.4. Melanomda moleküler sınıflama 80
2.7.5. Melanom tanısı 83
2.8. DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması 91
2.8.1. Yolak I: Düşük kümülatif güneş hasarlı melanom/Yüzeyel yayılan melanom 92
2.8.2. Yolak II: Yüksek kümülatif güneş hasarlı melanom/Lentigo Malign Melanom 101

2.8.3. Yolak III: Dezmoplastik Melanom 105
2.8.4. Yolak IV: Spitz melanom 108
2.8.5. Yolak V: Akral melanom 115
2.8.6. Yolak VI: Mukozal melanom 120
2.8.7. Yolak VII: Konjenital nevüsten gelişen melanom 124
2.8.8. Yolak VIII: Mavi nevüsten (MN) gelişen melanom 128
2.8.9. Yolak IX: Uveal melanom (UM) 131
2.8.10. Nodüler melanom (NM) 137
3. GEREÇ VE YÖNTEM 141
3.1. Olguların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması 141
3.2. Etik Kurul Onayı 141
3.3. Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi 142
3.4. İstatistiksel Analiz 162
4. BULGULAR 164
4.1. DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması 164
4.2. Primer Deri Melanomu 166
4.3. Mukozal Melanom 179
4.4. Konjonktival Melanom 186
4.5. Uveal Melanom 191
4.6. Metastatik Melanom 198
5. TARTIŞMA 207
5.1. DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması 207
5.2. Primer Deri Melanomu 214
5.3. Mukozal Melanom 224
5.4. Oküler Melanom 229
5.4.1. Konjonktival Melanom 229
5.4.2. Uveal Melanom 234
5.5. Metastatik Melanom 238
6. SONUÇ 249
7. ÖZET 255
8. SUMMARY 259
9. KAYNAKLAR 263

KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LH	Langerhans hücresi
UV	Ultraviyole
RBF	Radial büyüme fazı
VBF	Vertikal büyüme fazı
KGH	Kümülatif güneş hasarı
YYM	Yüzeyel yayılan melanom
LMM	Lentigo malign melanom
DM	Dezmoplastik melanom
SM	Spitzoid/Spitz melanom
CTLA-4	Sitotoksik T lenfosit antijen 4
PD-1	Programlanmış hücre ölümü 1
Wnt	"Wingless-type MMTV integration site family"
FOXD3	"Forkhead box" transkripsiyon faktörü
SNAI1	Snail Family Transcriptional Repressor 1
SNAI2	Snail Family Transcriptional Repressor 2
ETS1	"v-ets erythroblastosis virus E26" oncogen homoloğu 1
Mitf	Mikroftalmia-ilişkili transkripsiyon faktörü
Bcl-2	B hücreli lenfoma 2
Pax3	"Paired box" protein 3
TYR	Tirozinaz
Tyrp-1	Tirozinaz-ilişkili protein 1
DCT	Dopakrom tautomeraz/tirozinaz-ilişkili protein-2
Frzb-1	"frizzled" ilişkili protein
BMP	"Bone morphogenic" protein
Edn3	Endotelin-3
Ednra	endotelin reseptör A

Ednrb	endotelin reseptör A
MSH	Melanosit uyarıcı hormonun
MC1R	Melanokortin 1 reseptörü
CREB	cAMP "response-element binding"
ERK	Ekstraselüler-ilişkili kinaz
AP-3	Adaptör protein 3
AP-1	Adaptör protein 1
Filaggrin	"Filament aggregating" protein
GEFs	"Guanine nucleotide exchange factors"
GAPs	GTPaz-aktive edici proteinler
Sos	"Son of Sevenless"
c-Myc	"Avian myelocytomatosis virus oncogene cellular" homoloğu
PTEN	Fosfataz ve tensin homolog
NOS	Başka türlü sınıflandırılamayan
SEER	"Surveillance, Epidemiology, and End Results"
ENE	"Extranodal extension"
BAP1	BRCA1 ilişkili protein 1
AKT	"v-akt murine thymoma viral oncogene"
CYSLTR2	G protein ilişkili lökotrien reseptörü ("cysteinyl leukotriene receptor 2")
PLCB4	Fosfolipaz C beta 4
NRAS	Nöroblastom rat sarkom viral onkogen homoloğu
BRAF	"Rapidly associated fibrosarcoma, homolog B"

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2018 DSÖ Sınıflamasına göre melanom gelişiminde farklı yolaklar. 91

Tablo 2. Displazi derecelendirmesinde kullanılan nükleer özellikler. 97

Tablo 3. Deri Melanomunda Patolojik Tümör (pT) evrelemesi (AJCC 2017). 152

Tablo 4. Deri Melanomunda Patolojik Lenf nodu (pN) evrelemesi (AJCC 2017). 153

Tablo 5. Deri Melanomunda Patolojik Uzak Metastaz evrelemesi (AJCC 2017). 154

Tablo 6. Baş-boyun yerleşimli kütanöz melanomlarda güvenli cerrahi sınır uzaklığı. 154

Tablo 7. Gövde ve ekstremite yerleşimli kütanöz melanomlarda güvenli cerrahi sınır. 154

Tablo 8. Baş-boyun yerleşimli mukozal melanomların tümör evrelemesi. 157

Tablo 9. Uveal melanomda histolojik tip ve derecelendirme (AJCC 2017). 159

Tablo 10. İris melanomlarında patolojik tümör evrelemesi (AJCC 2017). 160

Tablo 11. Silier cisim ve koroid melanomlarında tümör boyut kategorisi. 161

Tablo 12. Silier cisim ve koroid melanomlarında patolojik tümör evrelemesi (AJCC 2017). 161

Tablo 13. Konjonktival melanomda patolojik tümör evrelemesi (AJCC 2017).162

Tablo 14. Melanom vakalarının Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre dağılımı. 164

Tablo 15. Melanom vakalarında Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve DSÖ sınıflaması için Log Rank testi ile analiz sonuçları. 165

Tablo 16. Primer deri melanomlarına ait tanımlayıcı istatistikler. 167

Tablo 17. Primer deri melanomlarında Kaplan-Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları. 172

Tablo 18. Mukozal melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler. 181

Tablo 19. Mukozal melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları. 182

Tablo 20. Konjonktival melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler. 186

Tablo 21. Konjonktival melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları. 189

Tablo 22. Uveal melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler. 192

Tablo 23. Uveal melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları. 196

Tablo 24. Metastatik melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler. 198

Tablo 25. Metastatik melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları. 201

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Deri, epidermis (e) ve dermisten (d) oluşur. Özelleşmiş adneksiyal yapılar (kıl folikülü (h), ter bezleri (g), sebase bezler (s)) epidermisten dermise uzanım gösterir. Bazal hücreler (b), stratum korneum (sc), langerhans hücreleri (lc), melanosit (m), fibroblast (f), perivasküler mast hücresi (mc), dendrosit (dc), damar (v). 4

Şekil 2. Deri gelişimi. A. 4 hafta. B. 7 hafta. C. 11 hafta. D. Yenidoğan. 7

Şekil 3. Nöral krest gelişimi ve genetik düzenleyicileri. 10

Şekil 4. Kıl şaftı yüzey ektoderminden, dermal papilla dermisin mezoderminden gelişir. Erektör pili kası mezodermal tabakadan gelişir. 12

Şekil 5. Epidermise ve kıl folikülüne ulaşan melanoblastlar, farklı gruplara ayrılır. Epidermal interfoliküler melanositler deri renginden sorumluyken, kıl folikül melanositleri, kıl pigmentasyonunu sağlar. 13

Şekil 6. Ekrin ter bezinin gelişimi. 14

Şekil 7. Apokrin ter bezi. 14

Şekil 8. Kıl ve ilişkili sebase bez ile erektör pili kasının gelişimi. Sebase bez, kıl folikülünün yanından bir çıkıntı olarak gelişir. 15

Şekil 9. Tırnak gelişimi. 16

Şekil 10. Kalın avuç içi deri örneği (H&E). 18

Şekil 11. İnce saçlı deri örneği (H&E). 18

Şekil 12. Avuç içi, kalın deri örneği. Yüzeyel hücre tabakaları ve melanin pigmenti (H&E). 19

Şekil 13. Bazal tabakadaki melanositlerin epidermise uzantıları. 20

Şekil 14. Gövde nöral krest hücrelerinin göç yolu ve melanoblast özelleşmesi sırasında gen ekspresyonunun genel şeması. 20

Şekil 15. Nörojenikten, melanojenik seriye farklılaşma, FoxD3 ve Mitf'yi içeren çok sayıda sinyal etkileşimi gerektirir. 21

Şekil 16. Melanoblast göç ve gelişiminin fare embriyosundaki şematik özeti. 23

Şekil 17. Melanin sentezi. 25

Şekil 18. Epidermiste Langerhans hücresi, Merkel hücresi, melanosit ve Meissner cisimciğinin konumu. 26

Şekil 19. Toker hücreleri (H&E). 28

Şekil 20. Epidermal bariyer yapıları. 29

Şekil 21: Deri bazal membran zonu. 30

Şekil 22. Avuç içi, ayak tabanı, parmaklar, tırnak yatağı, kulaklar ve burunda bulunan arteriovenöz şant. 33

Şekil 23. Deri vasküler ağ tabakaları. 33

Şekil 24. Glomus tümöründe izlenen, oval nükleuslu, soluk eozinofilik sitoplazma ve belirgin hücre sınırlarına sahip neoplastik glomus hücreleri (H&E). 33

Şekil 25. Dermal lenfatikler. 34

Şekil 26. Meissner cisimciği (H&E). 34

Şekil 27. Vater-Pacini cisimciği (GÜTF, X40 büyütme H&E). 35

Şekil 28. Pilar ünite, saçlı deri (GÜTF, X40, H&E). 35

Şekil 29. Kıl folikülü bölümleri. 36

Şekil 30. Longitudinal kıl folikülü kesitinde "Henley" ve "Huxley" tabakaları. 37

Şekil 31. Kıl kökü, ("root/bulb") zonunun histolojisi (H&E). 38

Şekil 32. Sebase bez, sebositler (H&E). 39

Şekil 33. Ter bezlerinin basit çizimi. 40

Şekil 34. Ekrin ter bezinin bölümleri (H&E). 40

Şekil 35. Akrosiringium (H&E). 41

Şekil 36. Apokrin ter bezi, sekretuar bezler ve atılım yapan duktuslar (H&E). 42

Şekil 37. Apokrin bezin sekretuar kısmı (H&E). 43

Şekil 38. Tırnak ünitesinin sagital şeması. 43

Şekil 39. Normal tırnak yapısı (H&E). 44

Şekil 40. Solda 22. gün embriyo dış görünümü, sağda 22. gün göz gelişimi. 45

Şekil 41. Solda 27. gün embriyo dış görünümü, sağda 27. gün göz gelişimi. 45

Şekil 42. Göz tabakaları. 47

Şekil 43. Korneal limbustan skleraya geçiş (H&E). 48

Şekil 44. Kornea transvers kesiti (H&E). 50

Şekil 45. Kornea ve limbus. 50

Şekil 46. Göz anatomisi. 51

Şekil 47. Konjonktivanın bölümleri. 52

Şekil 48. İris histolojisi (H&E). 53

Şekil 49. Normal göz, silier cisim (H&E). 55

Şekil 50. Lens ve silier cisim, posteriordan bakış. 55

Şekil 51. Ora serrata düzeyinde, pars planadan retina ve koroide geçiş (H&E). 56

Şekil 52. Pars planada, iç pigmentsiz ve dış pigmentli epitel hücre tabakaları (H&E). 56

Şekil 53. Koroid ve retina (H&E). 57

Şekil 54. Koroid ve retina tabakalarının detayları (H&E). 58

Şekil 55. Göz küresi posterioru. Sklera, koroid, optik sinir, optik papilla, retina ve fovea (H&E). 59

Şekil 56. Göz kapağı (Sagital kesit) (H&E). 61

Şekil 57. Melanositlerin bilinen çeşitli dokulardaki dağılım şeması. 64

Şekil 58. Vertebralılarda, nöral krest hücreleri, göç ve farklılaşma modelleri. 65

Şekil 59. INK4a/ARF lokusunun gen ürünü: $p16^{INK4a}$/Rb yolağı, hücresel yaşlanmayı uyaran temel yolaktır. Bu yolağın kaybı melanom patogenezine katkı sağlar. Bu koruyucu hücresel yolağın kaybı, p53 kaybından daha zarar vericidir, neden melanositik tümörogenez için p53 kaybı gerekmediğini açıklar. 71

Şekil 60. Mitojen aktive protein kinaz (MAPK)/ Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) yolağı. 75

Şekil 61. Üç temel MAPK yolağı, ekstraselüler düzenlenen kinaz, c-Jun *N*-terminal kinaz ve p38. 76

Şekil 62. MAPK yolağında en sık direnç mekanizmaları. 1) RTK upregülasyonu. 2) BRAF amplifikasyonu. 3) BRAF alternatif "splicing". 4) NF1 kaybı. 5) COT aşırı ekspresyonu. 6) ERK aktivasyonu. 7) PTEN kaybı. 8)Alternatif yolakların aktivasyonu. 79

Şekil 63. Kütanöz melanomlarda sık görülen genetik değişiklikler. 82

Şekil 64. Melanomda çeşitli birbirinden ayrılan ("divergent") yolak modeli. 90

Şekil 65. Yüzeyel yayılan melanom. (GÜTF, X40 büyütme H&E). 94

Şekil 66. Melanomda BRAF mutasyon tipleri sıklıklarının tahmini insidansı. 101

Şekil 67. Lentigo malign melanom. (GÜTF, X100 büyütme H&E). 103

Şekil 68. Lentigo malign melanom, mikroinvaziv (GÜTF, X100 büyütme H&E). 104

Şekil 69. Spitz melanom (GÜTF, X100 büyütme, H&E). 111

Şekil 70. Spitz melanom (GÜTF, X100 büyütme, H&E). 111

Şekil 11. Spitz melanom (GÜTF, X40 büyütme, H&E). 112

Şekil 72. Spitz melanom (GÜTF, X400 büyütme, H&E). 112

Şekil 73. Spitz melanom (GÜTF, A) X100, B) X400 büyütme, H&E). 113

Şekil 74. Akral lentijinöz melanom (GÜTF, H&E). A, B. Akral nodüler melanom yüzeyi ve periferik epidermal yakalık yapısı (X40, X12,5 büyütme). C.Tetrapolar mitoz (X400 büyütme). D. Subkütan doku uzanımı (X40 büyütme). E, F. Nodül periferinde lentijinöz büyüme paterni (X100, X40 büyütme). 118

Şekil 75. ALM. A. Deri eki tutulumu (GÜTF, X100 büyütme, H&E). B. Dev hücre oluşumu ve belirgin pleomorfizm gösteren melanositler (GÜTF, X200 büyütme, H&E). 119

Şekil 76. Anorektal zon. Mukozal melanom (A, B. GÜTF, X100 büyütme, H&E). 122

Şekil 77. Sinonazal melanom (A, B. GÜTF, X100 büyütme, H&E). 122

Şekil 78. Konjenital nevüsten gelişen malign melanom. A, C. Yüzeyi ülsere malign melanom. B, C, D. Deri ekleri çevresinde, derinde ve melanomun her iki yanında uzanım gösteren matür nevoid hücreler (A, B, C, D. GÜTF, X12,5 büyütme, H&E). 126

Şekil 79. Uveal melanom, posterior koroid, kubbe şeklinde büyüme (A, GÜTF, X12,5 büyütme, H&E), retina infiltrasyonu (B, GÜTF, X100 büyütme, H&E), epiteloid hücreler (C, GÜTF, X400 büyütme, H&E), çevresinde pigmentli atipik melanositlerin dizilim gösterdiği nekroz (D, GÜTF, X100 büyütme, H&E). 134

Şekil 80. Uveal melanomda aktive olan yolağın şeması. 135

Şekil 81. Nodüler melanom (GÜTF, X12,5 büyütme, H&E). 138

Şekil 82. Dermiste tek tek izlenen elastik lifler, solar elastoz derece 1 (GÜTF, X200 büyütme, H&E). 145

Şekil 83. Dermiste fasikül veya demet oluşturan elastik lifler, solar elastoz derece 2 (GÜTF, X200 büyütme, H&E). 145

Şekil 84. Dermiste lifsel özelliğini kaybetmiş homojen bazofilik elastotik materyal, solar elastoz derece 3 (GÜTF, X200 büyütme, H&E). 146

Şekil 85. Gövde derisi, solar elastoz sıfır (GÜTF, X100 büyütme, H&E). 146

Şekil 86. Ara dönem regresyon bulguları (Lentigo malign melanom, GÜTF X100 büyütme, H&E). 147

Şekil 87. Fokal adneks tutulumu (ok) izlenen YYM (GÜTF, X40 büyütme, H&E). 148

Şekil 88. Yoğun tümör infiltre eden lenfosit paternleri. 149

Şekil 89. YYM, yoğun TİL (GÜTF, X40 büyütme, H&E). 150

Şekil 90. Metastatik nodüler melanom. A. Yüzeyel dermal lenfovasküler invazyon (ok). B. Tümör periferinde lenfovasküler invazyon (ok). (A, B. GÜTF, H&E, X100). 150

Şekil 91. Akral melanom olgusunda mitotik aktif alan (Mavi ok- mitoz, GÜTF, H&E, X400). 151

Şekil 92. Perivasküler psödorozet (A, B. Beyin. C, D. Beyin. GÜTF, A, B, C, X200, D, X100, H&E). 156

Şekil 93. Mantar şeklinde büyüme paterni. 158

Şekil 94. Kubbe ("dome") şeklinde büyüme paterni. 158

Şekil 95. Olguların DSÖ sınıflamasına göre sıklık dağılımı. 165

Şekil 96. DSÖ sınıflamasına göre genel sağkalım grafiği. 166

Şekil 97. Primer deri melanomlarında Breslow kalınlığına göre genel sağkalım. 175

Şekil 98. Primer deri melanomlarında solar elastoz durumuna göre genel sağkalım. 175

Şekil 99. Primer deri melanomlarında ülserasyon durumuna göre genel sağkalım. 176

Şekil 100. Primer deri melanomlarında mitoz sayısına göre genel sağkalım. 176

Şekil 101. Primer deri melanomlarında genel sağkalım. 177

Şekil 102. Primer deri melanomlarında cerrahi sınıra göre genel sağkalım. 177

Şekil 103. Primer deri melanomlarında cinsiyete göre genel sağkalım. 178

Şekil 104. Primer deri melanomlarında lenfovasküler invazyona göre genel sağkalım. 178

Şekil 105. Primer deri melanomlarında tanı yaşına göre genel sağkalım. 179

Şekil 106. Mukozal melanom olgularında genel sağkalım. 184

Şekil 107. Mukozal melanom olgularında cerrahi sınıra göre genel sağkalım. 185

Şekil 108. Mukozal melanom olgularında yerleşime göre genel sağkalım. 185

Şekil 109. Konjonktival melanomlarda genel sağkalım. 190

Şekil 110. Konjonktival melanomlarda patolojik tümör evresine göre genel sağkalım. 190

Şekil 111. Uveal melanom olgularında genel sağkalım. 195

Şekil 112. Metastatik melanom olgularında genel sağkalım. 203

Şekil 113. Metastatik melanom tanı yaşının genel sağkalıma etkisi. 204

Şekil 114. Metastatik melanomda yerleşime göre genel sağkalım. 204

Şekil 115. Metastatik melanomda perivasküler psödorozet durumuna göre genel sağkalım. 205

Şekil 116. Metastatik melanomda sitoplazma özelliğine göre genel sağkalım. 205

Şekil 117. Metastatik melanomda nükleer özelliğe göre genel sağkalım. 206

1. GİRİŞ

Malign melanom en sık deri kökenli olmakla birlikte, daha az sayıda hastada uveal veya mukozal kaynaklıdır. Malign melanom, kadınlarda ve erkeklerde 5. en sık görülen malignitedir (1). Amerika'da, tüm deri kanserlerinin %4'ünü oluşturmasına rağmen, deri kanserlerine bağlı mortalitenin %75'inden sorumludur (2). Dünya genelinde ise, tüm deri kanserlerinin <%21,3'ünü oluşturup deri kanserleri içindeki mortalitenin %47,2'sinden sorumludur (3, 4). Malign melanom gelişme sıklığı, yaş ile artış gösterse de genç hastalarda da melanom gelişebilmektedir. Melanom, genç erişkinlerde, özellikle kadınlarda, en sık tanı alan kanserlerden biridir. 2020 yılında, Amerika'da 100.350 invaziv melanomun (60.190-erkek, 40.160-kadın) yeni tanı alacağı öngörülmektedir, 15-29 yaş aralığında ise, bu sayı 2400 yeni vaka olarak öngörülmektedir (5). Melanomda sağkalım tanı anındaki evre ile anlamlı ilişkilidir. Örneğin, Amerika'da lokalize melanomun (Evre 0, I, II) 5 yıllık sağkalımı %98,4 iken, bölgesel melanomun (Evre III) 5 yıllık sağkalımı %63,6, metastatik melanomun (Evre IV) 5 yıllık sağkalımı ise %22,5'tir (6). Bu da erken tanının önemini vurgulamaktadır. Türkiye'de ise, epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. Abali ve ark. (7) 2015 yılında, ulusal 23 tıbbi onkoloji merkezinin katılımı ile 14/12/1989 ve 25/07/2013 tarihleri arasında, histopatolojik olarak tanı alan 1635 melanom hastasının kayıtlı olduğunu tespit etmişlerdir. 1157 invaziv deri melanomu hastasından, sağkalımına erişilebilen 842'sinin 5 yıllık genel sağkalım oranı %66 olarak saptanmıştır (7). Sağkalımın düşüklüğü ise ülkemizde kayıtlı hastaların %75'inin tanı anında evre III veya IV olması ile ilişkilendirilmiştir (7). Breslow

kalınlığı ve evre ile sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş ve erkek cinsiyetin prognozu olumsuz etkilediği vurgulanmış, ancak pek çok prognostik belirtecin kayıtlarda olmaması nedeniyle melanom tanı ve takibinde ülkemizde gelişme gerekliliği vurgulanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 yılında yayınladığı Deri Tümörleri Sınıflaması kitabında, melanom sınıflamasında; klinik, histolojik, epidemiyolojik ve genomik karakteristiklere göre 9 ayrı "alt tip" veya "yolak" tanımlanmıştır (8). Buna göre temel iki grup, güneşe maruz bölgelerde gelişen melanomlar ile güneş görmeyen ya da ultraviyole (UV) ışın etkisi ile etiyolojik olarak ilişkisiz melanomlardan oluşmaktadır. Güneşe maruz bölgelerde gelişen melanomlar ise; düşük kümülatif güneş hasarı (KGH) ilişkili melanom (Yolak I) / yüzeyel yayılan melanom (YYM), yüksek kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom (Yolak II) / lentigo malign melanom (LMM) ve dezmoplastik melanom (DM) (Yolak III) olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır (8). Güneş görmeyen ya da UV ışın etkisi ile etiyolojik olarak ilişkisiz melanomlar; malign Spitz tümör (Spitzoid/Spitz melanom (SM)) (Yolak IV), akral melanom (Yolak V), mukozal melanom (Yolak VI), konjenital nevüs zemininde gelişen melanom (Yolak VII), mavi nevüsten gelişen melanom (Yolak VIII), uveal melanom (Yolak IX) olarak 6 alt gruba ayrılmıştır (8). 2011 yılında ileri evre melanom tedavisinde, Sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) inhibitörü ipilimumab ve BRAF inhibitörü vemurafenib, 2014 yılında ise programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) inhibitörü pembrolizumab Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almıştır (9). Melanom ile başlayan gelişmeler pek çok kanserde immünoterapi kullanılmasına öncülük etmiştir (10).

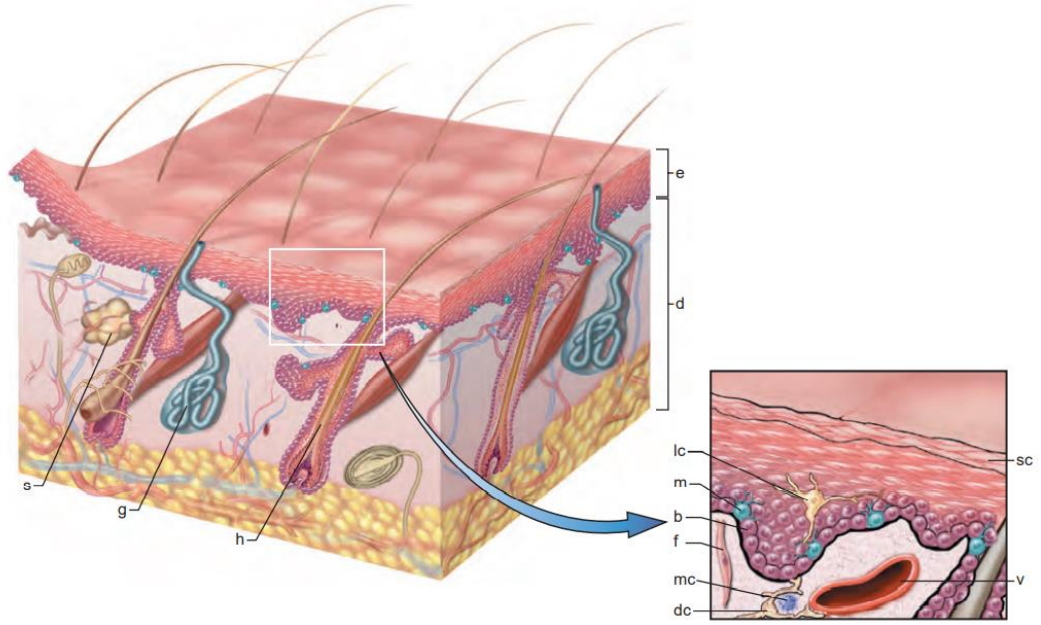
Melanomu daha yakından incelemek için başlatılan çalışmamızda, bilinen klinikopatolojik prognostik özellikler (Tümör lokalizasyonu, histolojik tip, satellit nodül varlığı, Breslow kalınlığı, ülserasyon, mikrosatellit, cerrahi sınır uzaklıkları, mitotik oran, Clark seviyesi, lenfovasküler invazyon, nörotropizm, tümör infiltre eden lenfositler, tümör regresyonu, sentinel lenf nodu incelemesi, diğer metastaz paternleri) ve olası prognostik özellikler (Solar elastoz, melanositlerin sitolojik özellikleri, pigmentasyon, adneksiyel tutulum, eşlik eden dev hücre ve/veya bizar hücre bulunması) incelenerek sağkalım ile ilişkisi değerlendirilecektir (11, 12). Ayrıca mevcut demografik, patolojik, genomik ve klinik veriler doğrultusunda, melanom vakalarını, DSÖ'nün son kitabına göre yeniden sınıflandırmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Deri, erişkinlerde yaklaşık 5 kg ağırlığında olup 2 metrekareye yakın yüzey alanını kaplar. Vücuttaki en büyük organdır. Tüm vücut yüzeyini örter ve dış ortamın fiziksel, kimyasal ve biyolojik zararlı etkilerine karşı mekanik bariyer görevi görür. Keratinositlerin ürettiği keratin proteini ve keratinositler arası dezmozomların oluşturduğu sıkı bağlantılar ile fiziksel bariyer görevi görür (14). Deri, immünolojik bir organdır:

- Keratinosit kaynaklı endojen antibiyotikler (defensin, katelisidin), bakteri, virüs ve mantarlara karşı doğal bağışıklıkta görev alır (13).

- Langerhans hücreleri (LH) olarak adlandırılan intraepidermal dendritik hücreler (Şekil 1), derinin karşılaştığı mikrobiyal ve mikrobiyal olmayan antijenlerin işlendiği ilk yerdir (14).



Şekil 1. Deri, epidermis (e) ve dermisten (d) oluşur. Özelleşmiş adneksiyal yapılar (kıl folikülü (h), ter bezleri (g), sebase bezler (s)) epidermisten dermise uzanım gösterir. Bazal hücreler (b), stratum korneum (sc), langerhans hücreleri (lc), melanosit (m), fibroblast (f), perivasküler mast hücresi (mc), dendrosit (dc), damar (v) (14).

- LH, doğal (“innate”) immun yanıtı güçlendirici faktörler salgılar ve deriden bölgesel lenf nodlarına götürdükleri antijenik kargolarını T lenfositlere sunarak adaptif immun yanıtın uyarılmasında da rol alırlar. Dermiste bulunan ve özelleşmiş dendritik hücreler olan dendrositler, benzer görevleri yapar (14).

- Bölgesel lenf nodlarında, dendritik hücreler tarafından uyarılan T hücrelerinden, kütanöz lenfosit-ilişkili antijen isimli adezyon molekülü ile CCR4 ve CCR10 gibi kemokin reseptörleri taşıyanlar lenf nodundan ayrılıp dermise yönelirler. Bu yolculukta, aktive olmuş keratinositlerden salgılanan kemokinler de görev almaktadır. Bu T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, kütanöz inflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkların mikroskobik paternlerinin oluşturulmasında görevlidir (14).

- Dermiste az sayıda B hücresi de bulunur ve deride karşılaşılan antijenlere karşı hümoral immün cevapta görev alır (14).

- Deri mikrobiyomu olarak adlandırılan, normal olarak deride bulunan bakteri, mantar, virüs ve akar (“mite”) gibi organizmalar, zararlı organizmaların deride kolonize olmasını engeller. Deride normal olarak bulunan mikroorganizmaların, kütanöz immün yanıtı eğittiği ve potansiyel patojenlere karşı immün cevabı kuvvetlendirdiği düşünülmektedir (14)

Melanositlerin ürettiği kahverengi melanin pigmenti UV ışınların zararlı etkilerine karşı korur (14). Vücut sıcaklığı, elektrolit düzenlenmesinde de rol alır.

Deride, afferent sinir lifleri ve özelleşmiş sinir sonlanmalarının oluşturduğu yapılar; dokunma, titreşim, kaşınma, sıcak, soğuk, ağrı, pozisyon gibi çeşitli somatik duyuların algılanmasından sorumludur (14). Ayrıca, otonomik efferent

sinir lifleri; ter bezleri ve erektör pili kası gibi adnekse ait bileşenlerin düzenlenmesinde rol alır, dermisteki doğal ve adaptif immün hücrelerin fonksiyonlarını etkilemek ile görevlidir. Ter bezleri, vücut sıcaklığını düzenler (14). Kıl folikülleri; kıl şaftını üretir ve travma, yanık gibi durumlarda, yüzeyel epitelyal deri yapılarının rejenerasyonunda görevli epitelyal kök hücreleri korur (14) Psikolojik iyi hal için önemlidir. Sadece primer deri hastalıkları değil, iç organların hastalıklarında da uyarıcı bulgular verir (15).

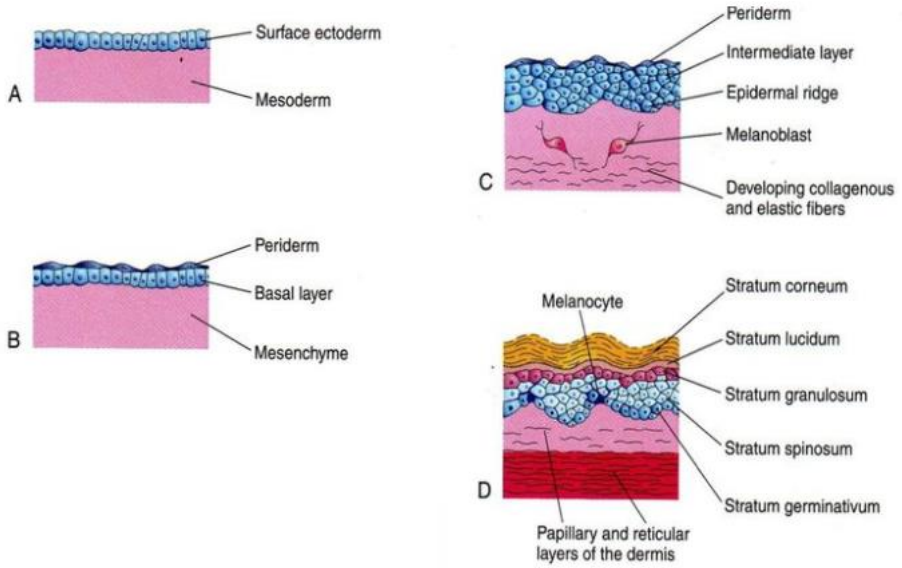
2.1 Deri Embriyolojisi

Deri; epidermis, dermis ve deri altı yağ dokusu (subkütan doku) olmak üzere 3 tabakadan oluşur.

2.1.1. Epidermis Embriyolojisi

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

Başlangıçta embriyo tek tabakalı ektodermal hücreler ile çevrilidir (Şekil 2). İkinci ayın başında (6-8. Haftada) bu epitel iki tabakaya ayrılır: Bazal (germinatif) tabaka ve üzerini döşeyen periderm. Hücre bağlantı proteinleri, 8. haftada iki tabakalı embriyonik epidermis döneminde eksprese edilmeye başlar. İlk trimesterin sonunda dermoepidermal bileşke ve elemanları, elektron mikroskopik olarak matür deri ile benzer görünümdedir. Prolifere olan bazal tabaka üzerinde 11. haftaya kadar ara (“intermediate”) tabaka oluşur (Şekil 2).



Şekil 2. Deri gelişimi. **A.** 4 hafta. **B.** 7 hafta. **C.** 11 hafta. **D.** Yenidoğan (16).

Embriyonik epidermal tek tabakanın oluşumu ve epidermisin gelişmesinde anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörü p63'tür (16). Periderm hücreleri intrauterin hayatın ikinci yarısında dökülür ve amniyotik sıvı içinde bulunabilir (17). Dökülen periderm hücreleri, fetal deriyi kaplayan verniks kazeozayı oluşturur (beyaz yağlı madde). Daha sonra verniks, derideki sebase glandların sekresyonu olan sebumu da içerir (16). Verniks, fetal dönemde, gelişmekte olan deriyi, amniotik sıvıdaki idrar içeriğinden korur (16). 23. Haftanın sonunda epidermis son şeklini alır, 4 tabaka ayırt edilebilir, periderm yerini korneal tabakaya bırakır. Yeni hücre yapımından sorumlu olan bazal tabaka, dermise uzanım gösteren epidermal kenarları oluşturur. Embriyoda 10. haftada oluşmaya başlayan epidermal kenarlar, 17. haftada kalıcı olarak oluşmuştur (16). Epidermal kenarlar, parmak uçlarında, avuç içi ve ayak tabanında, paterni genetik olarak belirlenen girinti ve çıkıntıları oluşturarak parmak izini meydana getirir (16).

Keratinositler epidermisin %90-95'ini oluşturur. Epidermisin keratinosit dışı hücreleri, melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleridir. Keratinosit dışı hücreler embriyoda 8-10. haftada görülür (16).

Gelişimin ilk 3 ayı (Embriyonik dönemin sonunda) nöral krest hücreleri, dermisin gelişmekte olduğu mezenkime göç eder ve melanoblastlara farklılaşır (16). Daha sonra bu hücreler, dermoepidermal bileşkeye göç ederek melanositlere farklılaşır. Melanoblastların, melanositlere dönüşümü sırasında pigment granülleri oluşur. Wnt ("Wingless-type MMTV integration site family") sinyal yolağı bu işlemi düzenler (16). Nöral krest hücrelerinin göçünden hemen sonra, 40.-50. gün civarında deride melanositler görülmeye başlar (16). Elektron mikroskobik olarak tanınabilen melanozomlar, 8-10 haftada fetal epidermiste görülebilir (18). Beyaz ırkta melanositlerin hücre gövdeleri, epidermisin bazal tabakasında sınırlıyken, dendritik uzantıları epidermal hücrelerin arasına uzanır. Melanositler, doğumdan önce melanin üretimine başlayıp epidermal hücrelere melanini dağıtır. Normalde dermiste çok az miktarda melanin içeren hücre bulunabilir (16). Melanositler, doğumdan sonra derinin pigmentasyonunu sağlar. Pigment yapımı, koyu tenli ırklarda intrauterin dönemde gözlenebilirken, açık tenlilerde prenatal dönemde pigment yapımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir (16). Melanositlerdeki melanin miktarına göre farklı deri renklerinin görülebilir.

Langerhans hücreleri, kemik iliğindeki CD34 pozitif hematopoetik öncül hücrelerden gelişir. Karakteristik sitoplazmik belirteci olan "Birbeck" granülleri 10 haftalık embriyoda elektron mikroskobik olarak görülebilir (19). Daha karakteristik bir immünhistokimyasal belirteç olan CD1a ekspresyonu, 12.-13. hafta sonunda

tamamlanır (20). Merkel hücreleri de 8-10 haftalık embriyoda görülebilir. Kökeni tartışmalıdır (21). Nöral krest kökenli ya da komşu keratinositlerden farklılaşarak epidermal kökenli olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (22-24). Başlangıçta epidermiste Merkel hücreleri çok sayıdadır, artan gestasyonel yaş ile sayıca azalır (25).

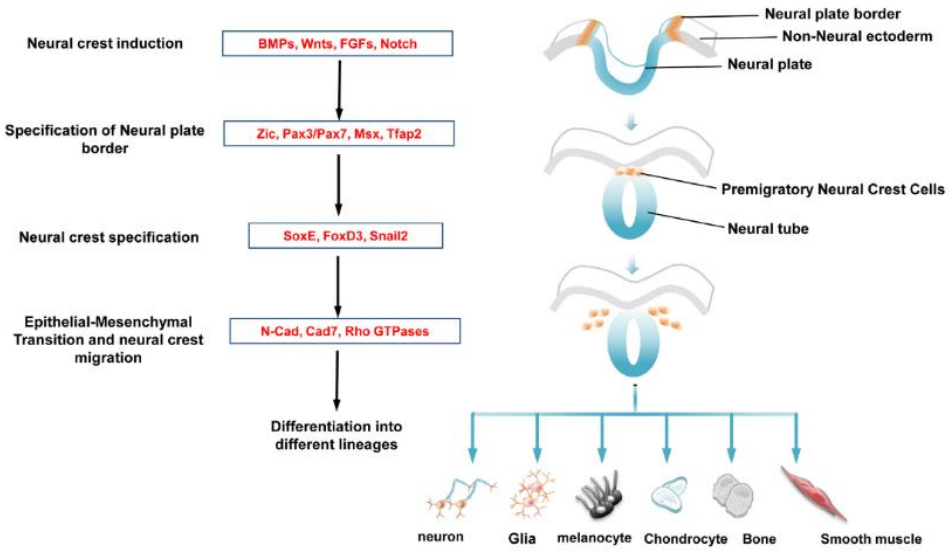
2.1.2. Dermis Embriyolojisi

Dermis, yüzey ektoderminin altındaki mezodermden gelişen primitif mezenkimden köken alır. Dermisin bağ dokusuna farklılaşan mezenkimin çoğu, lateral mezodermin somatik tabakasından gelişir, bir kısmı ise somitlerden gelen dermatomlardan köken alır (17). Üçüncü ve 4. aylar süresince, korium adı verilen bu doku epidermis içine uzanan çok sayıdaki düzensiz papiller yapıları, dermal papillaları oluşturur. Bu papillalar genellikle küçük bir kapiller yapı veya duyu sinir uçlarını içerirler. Dermisin daha derin tabakası olan subkorium önemli miktarda yağ dokusu içerir (17).

2.1.3. Melanosit Biyolojisi

Melanositler sadece deri pigmentasyonunu sağlamakla kalmaz, ayrıca iç kulak, göz, kalp, yağ doku ve beyin gibi bazı organlarda da bulunur (26). Deride melanositler, melanin pigmentini keratinositlere ve kıl folikülüne ileterek UV ışınların zararlı etkilerinden deriyi korur. İç kulakta melanositler, duyma için gerekli olan stria vaskülaris gelişimini ve fonksiyonunu kontrol eder (36). Gözde melanositler, iriste ve koroidde bulunur (36). Melanositler, embriyonik gelişim

sırasında nöral krest tarafından üretilir. Nöral krest kök hücreleri, melanositlerin embriyonik öncülleridir. Nöral krest, nörulasyon sırasında dorsal nöral tüpte, santral sinir sistemi ve yüzey ektodermini oluşturacak yapıların arasında gelişir (Şekil 3). Nöral tüpteki multipotent nöral krest hücreleri, embriyoda farklı yerlere göç etmeden önce epitelyal mezenkimal dönüşüm gerçekleştirir ve melanositler dışında, nöronlar ve periferik sinir sisteminin glial hücrelerinin, kraniofasiyal kondrositlerin ve kemik hücrelerinin, büyük damar çıkışlarındaki düz kas hücrelerinin, adrenal medullanın kromafin hücrelerinin gelişiminden sorumludur (Şekil 3) (27, 28). Nörulasyon sırasında, nöral krest, FOXD3 ("Forkhead box" transkripsiyon faktörü), Ets1, Snai1/2, SOXE gibi transkripsiyon faktörlerini içeren nöral krest özelleştirici genler tarafından, dorsal nöral tüpte özelleşir (29, 30).



Şekil 3. Nöral krest gelişimi ve genetik düzenleyicileri (29).

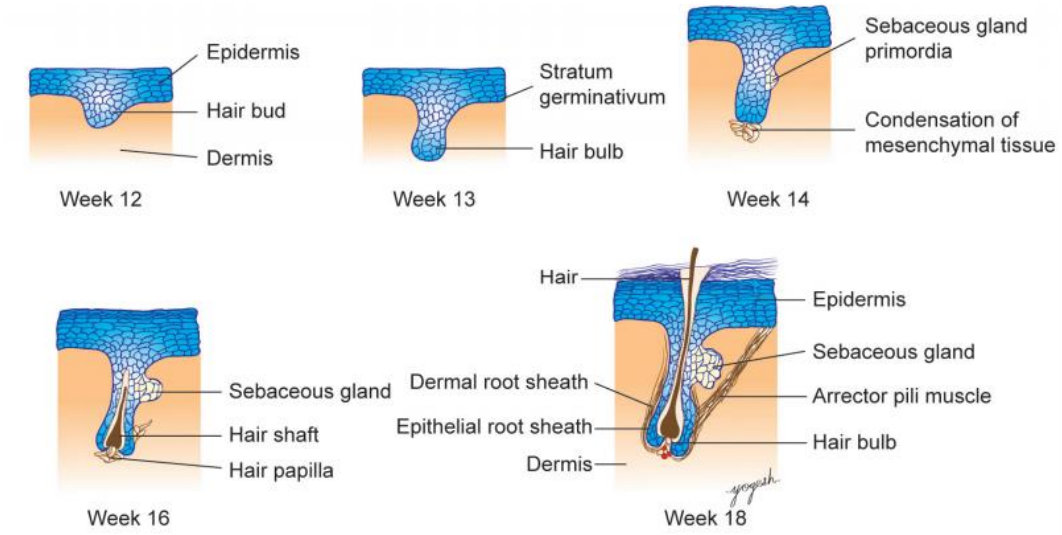
Erişkin nöral krest kökenli periferik sinir veya kıl folikülü gibi yapılarda, multipotent erişkin nöral krest kök hücresi benzeri hücreler az miktarda da olsa

bulunabilir (31). Bu hücreler normal koşullarda sessiz olup çeşitli patofizyolojik durumlarda aktive olurlar. Alternatif olarak, izolasyon veya fizyolojik duruma müdahale edilen çeşitli durumlarda, Schwann hücreleri veya melanositler gibi diferansiye hücreler, yeniden programlanarak kök hücre benzeri özellikler kazanabilir (32, 33). Çalışmalar göstermektedir ki; kök hücre özelliği olan hücreler, nöral krest veya nöral krest-kökenli dokulardan, erken embriyonik dönemden postnatal ve hatta erişkin döneme kadar, izole edilebilir. Bu şekilde, nöral krest kök hücreleri, in vitro olarak çoğaltılabilir ve embriyoda nöral krestten köken alan tüm hücre tiplerini üretebilir. Hayvan modellerinde, nöral krest kök hücre özelliği gösteren hücreleri transplante ederek, myelinizasyon ve kemik defeklerinin onarılabildiği gösterilmiştir (34). Benzer olarak, melanosit üretebilme potansiyeli olan nöral krest kök hücreleri, gelecekte pigmentasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılabilir. Buna örnek olarak, vitiligo ve yanık hastalarına nakledilerek deri görevi görecek yapılar verilebilir (35).

2.1.4 Deri Ekleri Embriyolojisi

Kıl folikülü

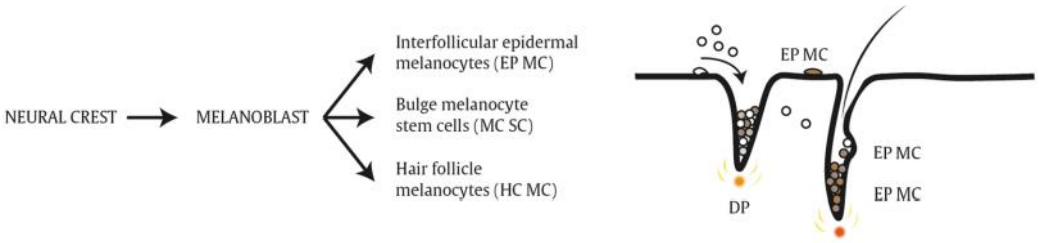
Kıllar, erken fetal dönemde (9-12 hafta) gelişmeye başlasa da 23. haftaya kadar kolaylıkla görülebilir hale gelmezler (16). Kıllar, altta yatan dermisi delen epidermisin bazal tabakasının, solid proliferasyonları olarak belirir. Terminal uçlarında kıl tomurcukları invajine olur (17). Kıl papillası olarak adlandırılan bu invajinasyonlar, içinde daha sonra damar ve sinir uçlarının gelişeceği mezenkim tarafından hızla doldurulur (Şekil 4).



Şekil 4. Kıl şaftı yüzey ektoderminden, dermal papilla dermisin mezoderminden gelişir. Erektör pili kası mezodermal tabakadan gelişir (37).

Kısa süre sonra kıl tomurcuklarının merkezindeki hücreler iğ şeklini alıp keratinize olarak kılın gövdesini oluştururken, periferindeki hücreler de küboidal şekil alarak, epidermal kök kılıfını oluştururlar (Şekil 4). Dermal kök kılıfı, kılı çevreleyen mezenşim tarafından oluşturulur. Mezenkimden köken alan küçük bir düz kas, dermal kök kılıfına yapışmış haldedir. Bu kas erektör pili kası olarak adlandırılır. Kıl gövdesinin tabanında devam eden epitelyal hücre proliferasyonu, kılı yukarı iter. Fetüsün üst dudak ve kaş bölgesinde ilk kıllar 12. haftanın sonunda belirir (17). Lanugo kılları adı verilen bu kıllar ince, yumuşak ve açık renklidir, 12. hafta sonunda görülmeye başlayıp 17.-20. haftada sayıca artmış durumdadır. Bu kıllar, verniks kazeozanın deri üzerinde tutunmasına yardım eder. Lanugo kılları doğum zamanı çevresinde dökülür ve yerleri kaba kıllarla doldurulur (17).

İnsanda kıl folikülü gelişiminde, melanoblastlar farklı gruplara ayrılmıştır (38). Birinci melanoblast popülasyonu, kıl folikülünün alt kısmında yerleşim gösterir, hemen olgun melanosite dönüşüp ilk kıl siklusunda kıl pigmentasyonunu sağlar (Şekil 5). İkinci grup, kıl folikülünün yüzeye yakın olan ve sebase bezin altında yer alan çıkıntı ("bulge") bölgesinde bulunan niş kısmında, melanosit kök hücresi olarak yerleşip rejenere olan erişkin kıl folikülüne, yeni melanosit oluşturmak üzere depo görevi görür (38, 39). Üçüncü grup, interfoliküler epidermiste yerleşen melanositleri oluşturup deri renginden sorumludur (38).

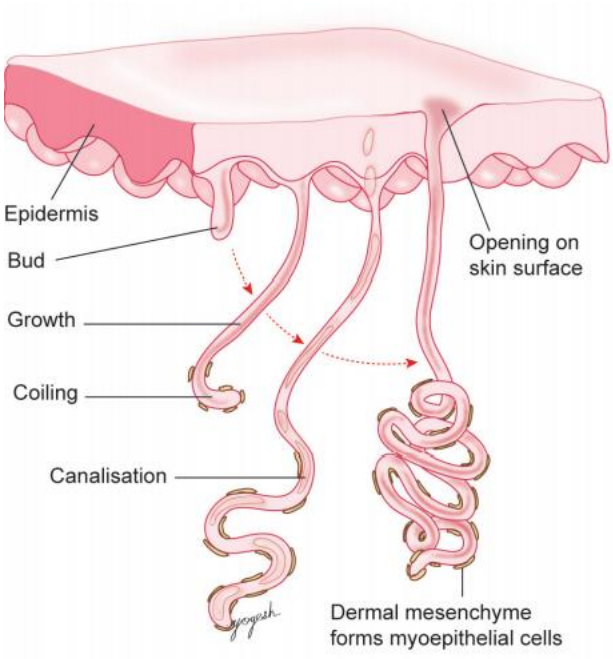


Şekil 5. Epidermise ve kıl folikülüne ulaşan melanoblastlar, farklı gruplara ayrılır. Epidermal interfoliküler melanositler deri renginden sorumluyken, kıl folikül melanositleri, kıl pigmentasyonunu sağlar (38).

Ter Bezleri

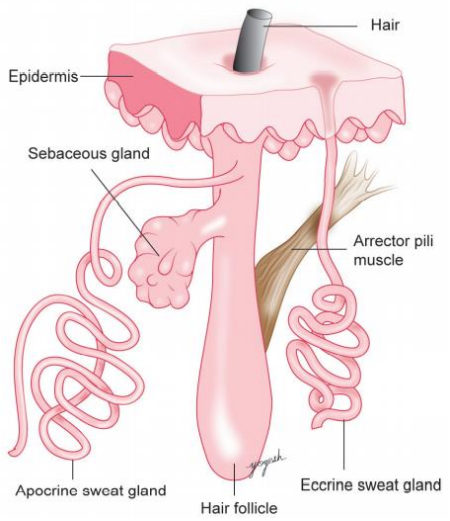
Ekrin ter bezleri, fetal epidermisten alttaki mezenkime tomurcuklanma ile oluşur, kıl folikülünden bağımsız gelişir (Şekil 6). Hafta 14-15 civarında, tomurcuk uzadıkça, sonunda bir sarmal oluşturarak ter bezinin sekretuar kısmının primordiumunu oluşturur. Gelişmekte olan bezin epidermal uzantısı primordial duktusu oluşturur. Bu duktusun merkezi dejenere olarak 7.-8. fetal ayda lümen kazanır. Ter bezinin, duktal ve sekretuar kısmı iki tabakalı epitel ile çevrilidir. Sekretuar kısmın iki tabakasından; lüminal hücreler uzun kolumnar sekretuar

hücrelere, bazal tabaka myoepitelyal hücrelere farklılaşır (16). Myoepitelyal hücreler bez içeriğinin atılımından sorumlu özelleşmiş düz kas hücreleridir (37). İlk ekrin bezler, 4. ayda avuç içi ve ayak tabanında oluşur, 5. ayda aksillada görülürken, sonrasında diğer kıl içeren deride gelişirler (40). Ekrin ter bezleri doğumdan kısa süre sonra fonksiyon görmeye başlar.



Şekil 6. Ekrin ter bezinin gelişimi (37).

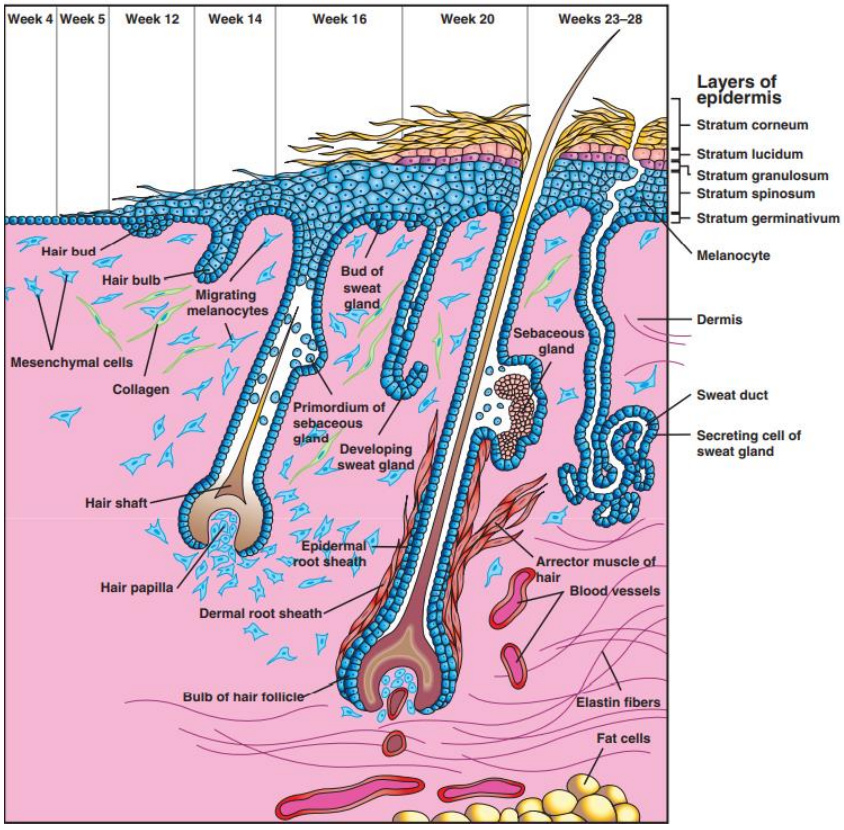
Apokrin ter bezleri, sebase bezlere benzer şekilde kıl folikülünün dış kök kılıfından epitelyal tomurcuklanma ile gelişir (Şekil 7). Apokrin bezler, sıradan ter bezleri gibi deri yüzeyine açılmayıp kıl folikülünün, sebase glandın daha yüzeyinde olan kısmına açılırlar. Fetüste, 5-6. ayda gelişmeye başlayıp yeni kıl folikülleri geliştikçe geç embriyonik döneme kadar oluşmaya devam eder (41). Büyük apokrin ter bezlerinin dağılımı, aksilla, pubik bölge, perineal bölge ve meme başı çevresinde areolaya sınırlıdır. Puberte döneminde sekresyon başlar (16).



Şekil 7. Apokrin ter bezi (37).

Sebase Bezler

Gestasyonel 13.15. haftada gelişir. Kıl folikülünün epitelyal duvarı, çevre mezodermi delerek küçük bir tomurcuklanma gösterir. Bu tomurcuklanma merkezindeki hücreler, sebase bezleri oluştururlar (Şekil 8). Bezin hücreleri dejenere oldukça ortama yağ benzeri bir madde (sebum) çıkar. Bu maddenin, kıl folikülü içinden deri yüzeyine ulaşması 18. haftada görülmeye başlar (42). Maternal hormonlara cevap verirler (42).



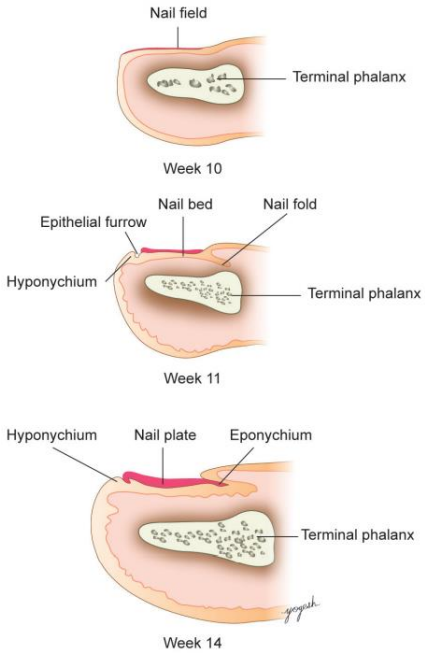
Şekil 8. Kıl ve ilişkili sebase bez ile erektör pili kasının gelişimi. Sebase bez, kıl folikülünün yanından bir çıkıntı olarak gelişir (16).

Kıl folikülü içermeyen bölgelerde (Glans penis, labia minora) epidermisten tomurcuklanma ile gelişir (16). Sebase bezler, avuç içi ve ayak tabanı dışında tüm vücut bölgelerinde görülür (37). Özellikle yüz ve saçlı deride yoğundur (43). Göz kapaklarındaki Meibomian bezleri (tarsal bezler), meme başında özellikle areola

çevresinde bulunan Montgomery bezleri, genital bölgedeki prepusyal bezler (Tyson bezi) modifiye sebase bezlerdir (37).

2.1.5. Tırnak Gelişimi

Tırnak gelişimi 10. hafta civarında başlar. Ayak tırnakları, el tırnaklarından 4 hafta sonra gelişir (16). Tırnak öncülü, parmak uçlarında kalınlaşmış epidermis olarak görülmeye başlar. Daha sonra bu tırnak alanı ("nail field"), parmak ucundan dorsale doğru göçerek inervasyonunu da ventral alandan dorsale taşır. Tırnak alanı, lateralinden ve proksimalinden tırnak katlantısı ("nail fold") olarak adlandırılan epidermis katlantıları ile çevrelenmiştir. Proksimal tırnak katlantısındaki hücreler, tırnak alanına doğru büyüyerek keratinize olur ve tırnak plağını oluşturur (Şekil 9). Gelişmekte olan tırnak, başlangıçta yüzeyel epidermis tabakası olan eponişyum ile kaplıdır. Eponişyum sonrasında dejenere olur ve sadece tırnak kökünde kütikül olarak kalır. Tırnağın serbest kenarındaki deri hiponişyum olarak adlandırılır (Şekil 9). El tırnakları 32. haftada parmak uçlarına ulaşırken, ayak tırnakları 36. haftada parmak uçlarına ulaşır (16). Doğumda parmak ucuna ulaşmamış tırnaklar prematürite göstergesidir (16).



Şekil 9. Tırnak gelişimi (37).

Özetle, kıl folikülleri ve tırnaklar 9. haftada belirgindir. Ter bezleri, el içi ve ayak tabanında 9. haftada izlenir. Diğer bölgelerdeki ter bezleri ve sebase bezler 15.

haftada görülür. Dokunma yüzeyleri, el ve ayak parmaklarında 6. haftada belirmeye başlar, 15. haftada maksimum gelişimine ulaşmıştır. En erken kıl gelişimi, kaş, üst dudak ve çenede olmak üzere 9. haftada gerçekleşir (13).

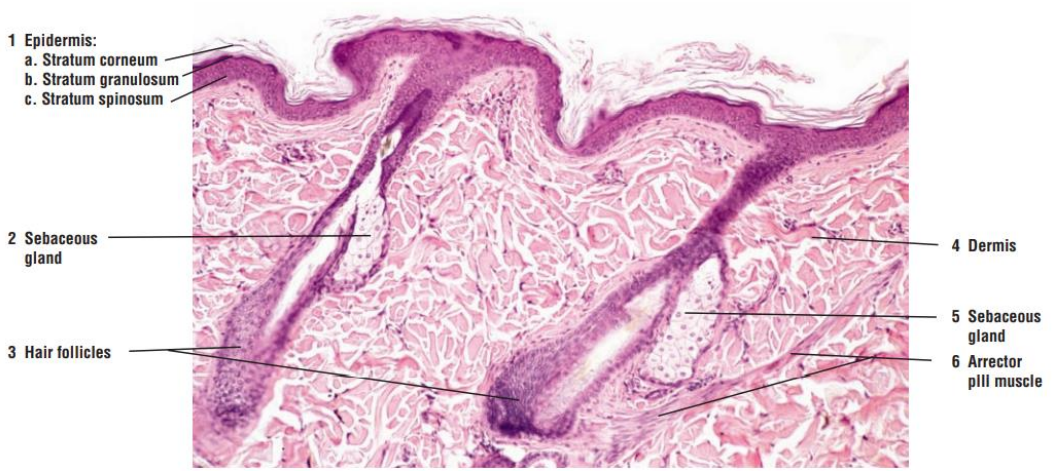
2.2 Deri Anatomisi

İnsan derisinde, iki temel tip bulunur: Kıl içermeyen (Kılsız, tüysüz) deri ve kıl içeren (kıllı) deri. Kıl içermeyen deri, avuç içi ve ayak tabanında bulunur. Değişen oluklar ve tepelerden oluşan çizgili yüzeyi dermatoglifiks (Parmak izi) oluşmasını sağlar (13). Kılsız deri, sıkı ve kalın stratum korneuma sahiptir (Şekil 10). Dermiste kapsüllü duyu organlarını içerir. Kıl folikülü veya sebase bez içermez. Kıllı deride ise kıl folikülleri ve sebase bezler mevcut olup kapsüllü duyu organları izlenmez (13). Kıl folikül boyutu, yapısı ve yoğunluğu farklı vücut alanlarında farklılık gösterir. Örneğin saçlı derideki kıl folikülleri büyük olup deri altı yağ dokuya uzanır. Alın bölgesindeki kıllar ise küçük vellus kılı üreten foliküllerdir. Orta yaşa kadar kıl folikül sayısı değişmez, ancak terminal kıllar ve vellus kılları arasındaki denge değişir. Sebase bezler yenidoğanda aktiftir, puberte ile aktivitesi, deri yüzeyindeki lipid içeriğini belirler. Dermoepidermal bileşkenin yapısı, hemidezmozomal bağlayıcı filament komplekslerinin sayısı açısından bölgesel farklılıklar gösterir. Bacakta koldan daha fazladır (13). Dermiste elastik liflerin sayısı ve dizilimi farklılık gösterir. Örneğin, perianal deride çok geniş elastik lifler yer alırken skrotumda neredeyse hiç elastik lif yoktur (13). Kutanöz kan dolaşımı da göz kapağı gibi esneyebilen deri bölgeleri ile parmak uçları gibi daha sabit alanlarda farklılık gösterir (13).



Şekil 10. Kalın avuç içi deri örneği (H&E) (45).

Epidermisin kalınlığına göre deri, ince veya kalın olarak sınıflandırılır. Kalın deri; avuç içi (Şekil 10), ayak tabanını döşer. Bu bölgelerde, kıl folikülü, erektör pili kası ve sebase glandlar bulunmaz, ancak ter bezleri mevcuttur.



Şekil 11. İnce saçlı deri örneği (H&E) (45).

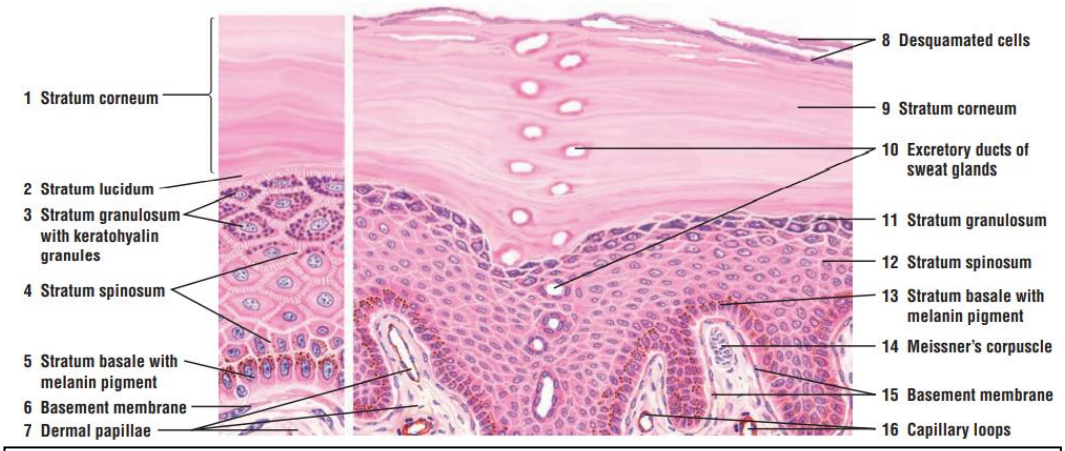
İnce deri ise, vücudun kalan kısmının çoğunu kaplar. Kıl folikülü, erektör pili kası, sebase glandlar ve ter bezleri içerir (Şekil 11).

2.3 Deri Histolojisi

Epidermis, sürekli olarak kendini yenileyen çok katlı ve keratinize skuamöz epitelden oluşur, epitel kalınlığı ise deskuamasyon ile sabit tutulur. Epidermis, net olarak tanımlanmış dört tabaka ya da "strata" içerir:

- Bazal tabaka (Stratum bazale, stratum germinatum)
- Stratum spinozum
- Stratum granülozum ("Prickle" tabaka)
- Stratum korneum

Ayrıca avuç içi ve ayak tabanında, stratum lusidum olarak adlandırılan, granüler tabaka ile stratum korneum arasında, eozinofilik aselüler şeffaf olarak izlenen bir tabaka görülebilir (Şekil 12).

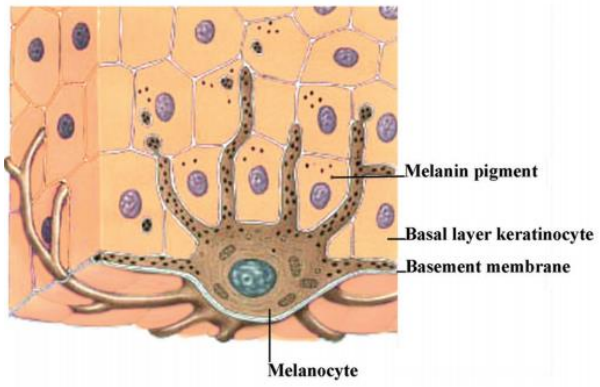


Şekil 12. Avuç içi, kalın deri örneği. Yüzeyel hücre tabakaları ve melanin pigmenti (H&E) (45).

2.3.1. Bazal Tabaka

Bazal tabaka hücreleri, bazofilik sitoplazmalı iri nükleuslu, belirgin nükleollü, bazal membrana dik yerleşimli kuboidal veya kolumnar hücrelerden oluşur (Şekil

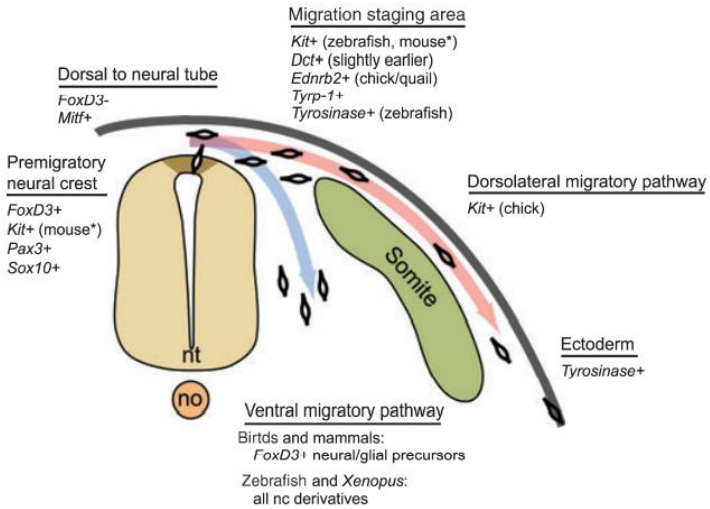
12). Mitoz içerebilir. Bazal tabakada ayrıca şeffaf hücreler de mevcuttur, bunlar melanositlerdir (Şekil 13). Komşu melanositlerden transfer ile bazal tabaka hücreleri melanin içerir. Her bir epidermal melanin ünitesinde 1 melanosit ve 30-40 keratinosit bulunur (46). Epidermal bazal tabaka boyunca, melanositlerin keratinositlere oranı ise yaklaşık 1/10'dur (47). Irktan bağımsız olarak ise 1 milimetrekarelik deri alanında 1200 civarında melanosit bulunur (48). Bazal tabaka hücreleri birbirlerine ve diğer keratinositlere dezmozomlar ile bağlanırken bazal tabakaya hemidezmozomlar aracılığı ile tutunur.



Şekil 13. Bazal tabakadaki melanositlerin epidermise uzantıları (44).

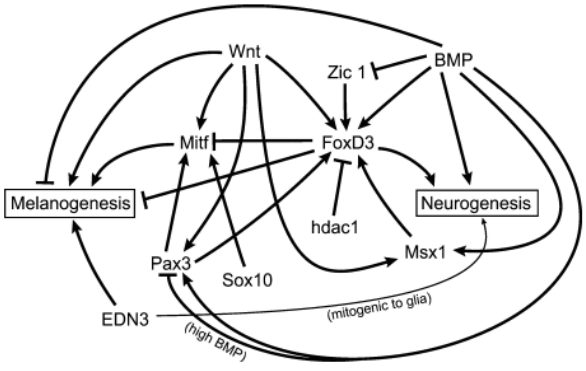
2.3.2. Melanositler

Melanositler, nöral krestten göç eden melanoblasttan farklılaşır. Melanoblastlar dorsolateral yolak (az sayıda melanoblast nadiren ventral yolakta



Şekil 14. Gövde nöral krest hücrelerinin göç yolu ve melanoblast özelleşmesi sırasında gen ekspresyonunun genel şeması (50).

izlenir) boyunca, somit ve ektoderm arasında göç eder, sonra ektodermi invaze ederek melanositlere farklılaşır (Şekil 14) (49). Melanoblastlar, heterojen nöral krest popülasyonunda, göç özellikleri ve gen ekspresyon profilleri ile ayrı bir alt grubu oluşturur (50). Nöral krest hücresi hayat döngüsünde, bipotent glial-melanojenik hücreden melanoblasta özelleşir. Bu geçişte, melanogenezde görevli bazı transkripsiyon faktörleri rol oynar. Bunlar, Mikroftalmia-ilişkili transkripsiyon faktörü (Mitf), "paired domain" ve "homeodomain" içeren transkripsiyon faktörü Pax3 ve Sry-ilişkili transkripsiyon faktörü Sox10 (Şekil 15) (50). Bu üç transkripsiyon faktöründen herhangi birinin kaybı melanoblast gelişimini başarısızlığa uğratır. *Mitf,* ise melanogenezin en önemli düzenleyicisidir. *Mitf*'nin farklı izoformları vardır, eksprese edilen dokuya göre değişir. Mitf'nin M izoformu (*Mitf-M*) ise neredeyse yalnızca nöral krestten farklılaşan melanosit gelişiminde ifade edilir. *Mitf,* nöral tüpten göç edip dorsolateral göç yolağına girmeden hemen önce melanoblastlarda eksprede edilir (51). *Mitf*, melanoblastların özelleşmesi ve sağkalımı için hayati role sahiptir. *Mitf* kaybı, melanosit yokluğuyla sonuçlanır (52). Mitf; *Bcl2* (53), $p21^{Cip1}$ (*CDKN1A*) (54), *Dia1*(55) ve *INK4A* (56) düzenlenmesini etkileyerek melanosit gelişme ve sağkalımını etkiler. *Mitf,* melanoblast özelleşmesinin en erken aşamasında etkili olan gendir (Şekil 14). Mitf, melanogenez için gerekli olan,



Şekil 15. Nörojenikten, melanojenik seriye farklılaşma, FoxD3 ve Mitf'yi içeren çok sayıda sinyal etkileşimi gerektirir (50).

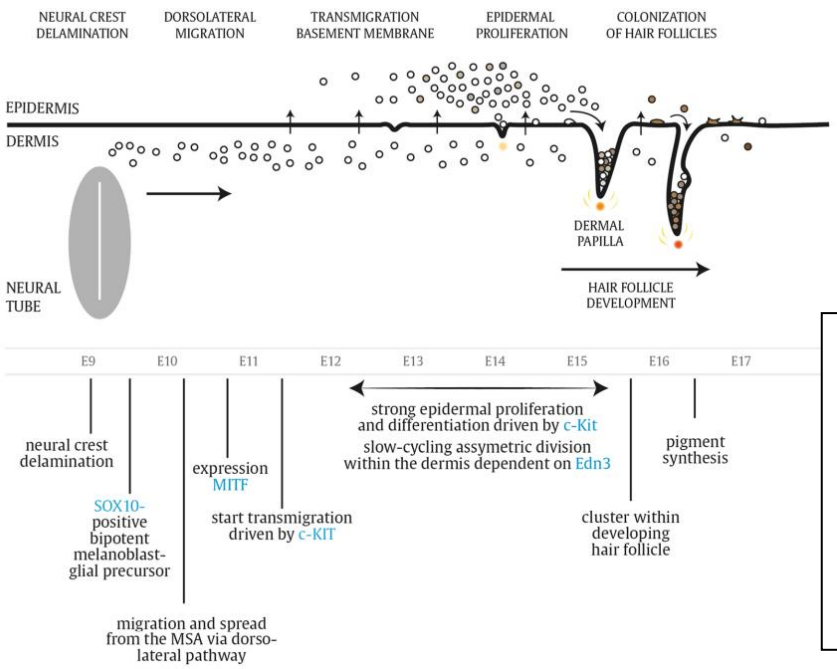
tirozinaz ve ilişkili genler, *tirozinaz-ilişkili protein 1* (*Tyrp-1*), *dopakrom tautomeraz* (*Dct*, diğer ismi *tirozinaz-ilişkili protein-2*) ekspresyonunu düzenler (50). Bu üç genden, ilk *Dct* ve hemen sonra *Tyrp-1* ekspresyonu artar, *tirozinaz* ekspresyonu ise pigmentasyondan hemen önce gerçekleşir. Bu üç genin düzenlenmesinde Mitf dışında; Sox10, Pax3, Tbx2 ("T-box" transkripsiyon faktörü, hücre kimliğinin sürdürülmesinde görev alır) ile Kit ve Ednrb reseptörleri (57) aracılığıyla gerçekleşen sinyaller görev alır. Ek olarak Mitf, *Pmel17/Silver* (58), *MATP* (59), *MLANA/MART1* (60) ve *Onr71* (61) ekspresyonunu düzenler, ayrıca *Kit* ekspresyonunda da rolü vardır (62). *Mitf* transkripsiyonu, başlıca Sox10 ve Pax3 tarafından sürdürülür (63). Sox10 ve Pax3, dorsal nöral tüpte, nöral krest göçünden çok önce ve *Mitf* ekspresyonundan ise hemen önce eksprese olur (64, 65). Melanositlerde *Mitf* ekspresyonu ayrıca Wnt3a tarafından artırılır (66). Wnt sinyali nöral krest gelişiminde önemlidir. Nöral krest hücrelerinin göçü sırasında Wnt3a, dorsal nöral tüpte eksprese edilir (67). Frzb-1, "frizzled-ilişkili protein", "frizzled" reseptörlere bağlanmak için Wnt ile yarışır (67). Frzb-1, nöroblast ve glioblastlarda kuvvetli eksprese olurken, melanoblastlarda düşük düzeyde eksprese olur (67). Artmış Wnt sinyali, Frzb-1 ekspresyonunun azalması ve *Mitf* ekspresyonunun artmasına yol açar (50). Bu ekspresyon paterni, Wnt sinyalinin melanosit seri özelleşmesi için önemli olduğunu göstermektedir (67). cAMP sinyali de Mitf ekspresyonunu artırarak, nöral krest hücrelerinde melanogenezi indükler (68).

FoxD3, göç öncesi nöral krest hücrelerinde eksprese olur (69). FoxD3, *Mitf* transkripsiyonunu direk olarak baskılar ve melanogenezi engeller (70).

BMP (“Bone morphogenic protein”) sinyali, melanoblast özelleşmesinde Wnt sinyal yolağına antagonist çalışır (50).

Kit aktivasyonu, Mitf fosforilasyonu ve Mitf transkripsiyonel aktivasyonu ile sonuçlanan bir sinyal yolağı başlatır (71). Melanoblastların düzgün şekilde farklılaşması için Kit önemliyken, başlangıçtaki melanoblast özelleşmesi için gerekli değildir (72).

Edn3 (Endotelin-3), küçük (21-aa) vazoaktif bir peptid olup G-protein-ilişkili heptahelikal reseptörler olan, endotelin reseptör A veya B’ye (Ednra veya Ednrb) bağlanır. Edn3, nöral krestten köken alan, kendini yenileme potansiyeli olan multipotent ve bipotent öncüllerin proliferasyonunu sağlarken, melanosit olmak üzere farklılaşmış öncüllerin sağkalım, proliferasyon, farklılaşma ve göçünü sağlar (73). Melanosit farklılaşması Ednrb ve Kit sinyallerindeki etkileşim ile sağlanmakta olup Ednrb melanositlerin final farklılaşmasında gereklidir (73). Ednrb, ayrıca olgun melanositlerin dediferansiasyonunda rol alarak malign dönüşümde önemlidir.



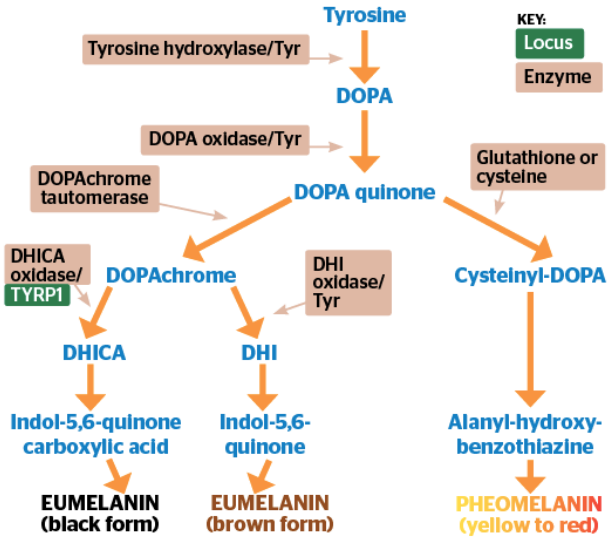
Şekil 16. Melanoblast göç ve gelişiminin fare embriyosundaki şematik özeti. (MSA, “Migratory staging area”) (38).

Ednrb, melanom metastazlarında artmış eksprese olup tümör-konak ilişkisini etkileyerek melanomun progresyonuna sebep olmaktadır. Bu reseptör antagonistleri, melanom hücre gelişimini inhibe edip hücrelerin apoptoza yönelimini artırarak melanom hastalarında hastalık stabilizasyonunu sağlamaktadır (73). Endotelin sinyali inhibisyonu, bazı melanom tiplerinde tedavide yararlı olabilir (73).

Melanositler, gelişmekte olan epidermise girer ve farklılaşmakta olan keratinositlere dezmozomlarla bağlanmadan bağımsız olarak kalırlar (74). Melanosit yaşam döngüsü keratinositlerden daha kısadır. Melanositler, melanozomlarda tutulan melanin pigmenti sentezler. Melanin, komşu keratinositlere melanositlerin dendritik uzantıları (Şekil 13) ile aktarılır (74). MİTF, melanin sentezi ilişkili proteinlerin, gen ekspresyonunu uyarır (74). Alfa-Melanosit uyarıcı hormonun (alfa-MSH), melanokortin 1 reseptörüne (MC1R) bağlanması ile reseptör aktive olur. Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP yapımı artar. Protein kinaz A aktivasyonu ve CREB (cAMP "response-element binding") transkripsiyon faktör ailesi fosforile olur. CREB proteini DNA'ya bağlanır ve MİTF ekspresyonunu artırır (78). MİTF, sitoplazmaya salınır ve ekstraselüler-ilişkili kinaz (ERK) yolağı aracılığıyla fosforile olur (74). Fosforile MİTF, nükleusa geçerek melanin sentezinde görevli tirozinaz (TYR), tirozinaz-ilişkili protein 1 (TYRP1) ve tirozinaz-ilişkili protein 2/dopakrom tautomeraz (TYRP2/DCT) ekspresyonunu artırır (78).

Melanositlerde, melanozomların gelişmesi ve olgunlaşması dört aşamada gerçekleşir: İlk ve ikinci aşamada, membran bağlı adaptör protein 3 ve 1 (AP-3,

AP-1) aracılığıyla, PMEL fibrilleri içeren, melanin içermeyen erken endozomdan promelanozom oluşur. PMEL fibrilleri, melanin depolanması için iskelet görevi görecek melanofilamentlere fragmante olur. Üçüncü aşamada, melanofilamentler oluştuğunda; AP-3 ile kaplı endozomal tomurcuklardan promelanozomlara transfer ile promelanozomlarda tirozinaz, tirozinaz-ilişkili protein, DOPAkrom tautomeraz enzimleri aracılığıyla melanin sentezi başlar (74). Melanin sentezinde görevli tirozinaz aktivasyonu ile 3,4 dihidroksifenilalanin (dopa), dopakinona çevrilir (Şekil 17) (75). Melanin pigmenti; deri, saç, retina pigment epiteli, silier cisim ve irise rengini verir ve iyonize radyasyona karşı koruma sağlar, normal görmede önemlidir (75). Melanin, siyah ve kahverengi "Eumelanin" ile sarı ve kırmızı "Pheomelanin" polimerlerinden oluşur (74). Melanozom gelişmesinin dördüncü aşaması, promelanozomun fibriler yapısının, artan melanin ile tümüyle maskelenmesi ve melanozomun kinezin motor proteini ile mikrotübül boyunca transferi ile tamamlanır (74). Melanin granülleri (melanozom), oluştuktan sonra sitoplazmik uzantılara göç ederek, epidermiste bazal tabaka ve spinozum tabakasına geçer (76). Melanin granüllerinin, keratinositlere geçişi sitokrin sekresyon olarak adlandırılır (76). Sabit deri rengi, melanin miktarı, "eumelanin" ve "pheomelanin" oranı, epidermisteki melanozomların boyut, miktar ve

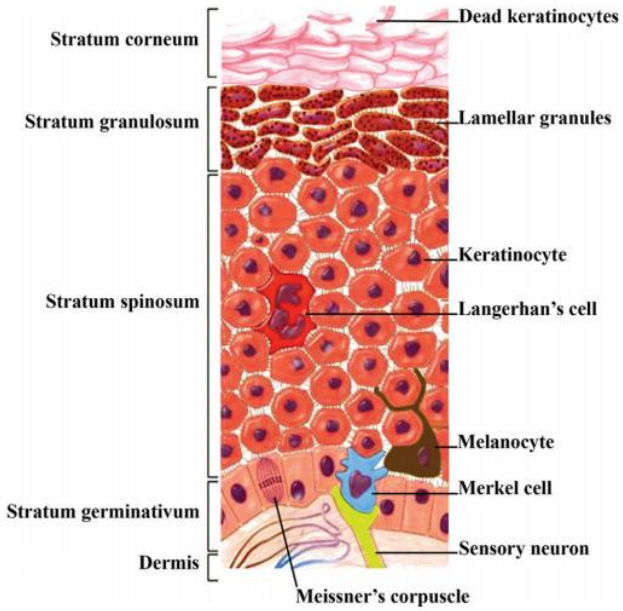


Şekil 17. Melanin sentezi (75).

dağılımına bağlıdır (77). Deri tiplerinde melanozom boyutu ve dağılımında farklılık görülür. Örneğin, koyu renk ırklarda, bazal keratinositlerde daha iri ve dağınık yerleşirken, açık renk ırklarda deri melanozomları küçük ve kümelenmiş görünümdedir (79-81). 2017'de Whiteman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 1 milimetredeki melanosit sayısının anatomik bölgelere göre farklılık gösterdiği ve bu durumun lokalizasyon ilişkili melanom insidans farklılıklarının sebebi olabileceği öne sürülmüştür (82). Melanosit yoğunluğu, sırt ve omuzlarda (n = 50, 17,1 +/- 8,8 hücre/mm, ortalama +/- SD) en fazla olup üst ekstremite (n = 11, 12,6 +/- 8,8 hücre/mm) ve alt ekstremite (n = 14, 14,4 +/- 5,9 hücre/mm) sırası ile daha düşük bulunmuştur (82). En düşük melanosit yoğunluğu ise, gövde ön yüzde (n = 3, 3,2 +/- 2,4 hücre/mm) saptanmıştır (82).

2.3.3. Spinoz tabaka

Spinöz tabakada, şeffaf sitoplazmalı hücreler izlenir, bunlar Langerhans hücreleridir (Şekil 18). Nadiren Merkel hücreleri de görülebilir, ancak hematoksilen eozin (H&E) boyalı kesitlerde görülmeleri kolay değildir. Histolojik olarak, spinozum tabakasındaki hücreler poligonal şekilli, geniş eozinofilik sitoplazmalı, oval veziküler nükleuslu,



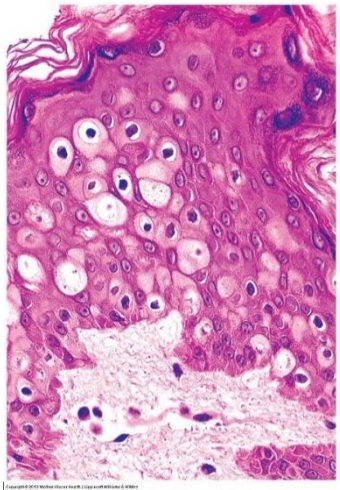
Şekil 18. Epidermiste Langerhans hücresi, Merkel hücresi, melanosit ve Meissner cisimciğinin konumu (44).

sıklıkla belirgin nükleollü keratinositlerdir. Yaklaşık 5-10 hücre kalınlığındaki stratum spinozum tabakasını oluştururlar. Bu keratinositlerin çoğunda bulunan melanin, UV ışının zararlı etkisinden koruyucudur. Stratum spinozum tabakasının yüzeyindeki hücreler daha geniş, yassı, eozinofilik, yüzeye paralel dizilmiştir. Keratinositler, bir veya iki nükleollü olup sitoplazmalarında tonofilamanlar bulunur. Stratum spinozum tabakasında, hücreler arası köprüler desmozomlardan oluşur. Dezmozomlar, farklı polipeptitlerden oluşur. Dezmoglein, dezmokollin desmozomların transmembranöz bileşenini oluştururken dezmoplakin, plakoglobin ve plakofilin sitoplazmik bileşenleridir. Hücreler arası bağlantıda dezmozom dışında, iletici bağlantı ve adheren bağlantılar da görev alır.

Langerhans hücreleri, monosit kökenli antijen sunan hücrelerdir. Epidermis hücrelerinin %2-8'ini oluşturup en iyi spinöz tabakada görülürler (Şekil 18). H&E-boyalı kesitlerde, hiperkromatik, çentikli, böbreksi nükleusları, perinükleer şeffaf görünümleri ile seçilebilirler (15). Mikroorganizmalar, bu dendritik hücreleri uyarıp immün yanıt oluşturmadan epidermisi geçemezler. Langerhans hücreleri, derinin adaptif bağışıklığının önemli bir komponentini oluştururlar (86).

Merkel hücreleri veya epitelyal taktil hücreler hafif dokunmaya duyarlı mekanoreseptör hücreleridir (86). Bazal epidermal tabaka keratinositlerine dezmozomlar ile bağlanır. Oldukça duyarlı deri bölgesi olan parmak uçlarında ve bazı kıl folikülü bazalinde yoğunlaşır. Keratinositlerle aynı kök hücreden köken alır (86). Peptid içeren, küçük golgi kökenli, yoğun, nörosekretuar granüller içerir (86). Bazolateral yüzeyleri, bazal laminayı geçen myelinsiz duyu liflerinin genişlemiş terminal diskleri ile temas halindedir (Şekil 18) (86).

Toker hücreleri, her iki cinste, %10 oranında, meme başı epidermisinde, stratum spinozumda izlenen şeffaf hücrelerdir (Şekil 19). Toker hücreleri, iri, poligonal veya oval görünümde olup geniş soluk veya şeffaf sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, küçük belirgin nükleollüdür (15). Sitoplazma, müsikarmin ve PAS ile negatiftir. Toker hücreleri tek tek dağılım gösterebilmekle birlikte genellikle küçük gruplar halinde, bazen tek tabakalı duktuller yaparak dizilim gösterir. Epidermisin bazal veya suprabazal tabakası boyunca ve bazen de terminal laktiferöz duktus epiteli içinde yerleşim gösterir. Cinsiyetten bağımsız, meme başı veya aksesuar meme başı epidermisinde görülebilirler (83). Toker hücrelerinin önemi, Paget hastalığı ve pagetoid melanom ile karıştırılabilmesidir (84).

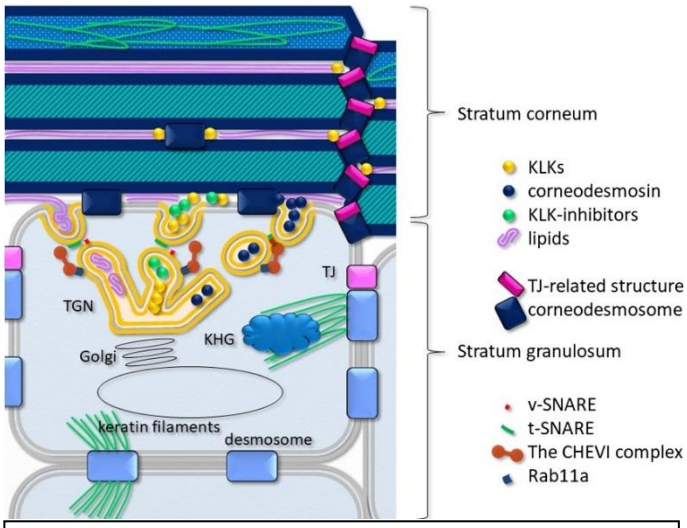


Şekil 19. Toker hücreleri (H&E) (15).

2.3.4. Granüler tabaka

Granüler tabaka hücreleri, keratohiyalin granülleri ile tanınmakta olup sıkıca dizilmiş 1-3 tabakalı tetradekahedron (14 yüzlü polihedron) şekilli hücrelerden oluşur. Epidermisin granüler tabakasında temel keratinosit proteinleri, keratin ve filaggrindir ("filament aggregating protein"). Keratin ve filaggrin birlikte epidermisin yaklaşık %80-90'ını oluştururlar (Şekil 20). Granüler tabakada, filaggrin profilaggrin olarak sentezlenir ve keratohiyalin granüllerinde depolanır (85). Granüler tabaka hücresi, korneum tabaka hücresine dönüşürken, profilaggrin proteolize uğrar ve pek çok filaggrin monomeri açığa çıkar (85). Bu sırada çekirdek ve hücre organelleri kaybolur, keratin filamentleri kalır (85). Daha sonra, filaggrin

proteini, keratin filamentlerinin, matrikste sıkıca gömülmüş olarak izlendiği keratin paternini oluşturmak üzere, korneum tabakasında kümelenmesini sağlar (15, 85). Filaggrin proteini deri bütünlüğü için önemli olup eksikliğinde deri kuruluğu görülür ve Avrupa'da %10 oranında fonksiyon kaybı nedeniyle bu durum izlenir (13). Derinin temel geçirmezlik düzlemi, ilk ve ikinci granüler tabaka hücreleri arasındadır (Şekil 20). Maturasyon ile nükleus kaybı ve keratinositlerin düzleşmesi, yüzeydeki korneosit tabakasını (stratum korneum) oluşturur.



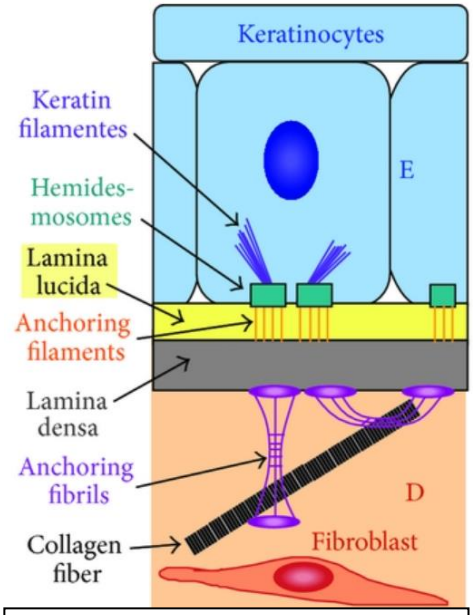
Şekil 20. Epidermal bariyer yapıları (Kallikrein-ilişkili peptidaz (KLK), sıkı bağlantılar (TJ), keratohiyalin granülleri (KHG), trans golgi ağı (TGN) ve diğer temel yapıların lokalizasyonu) (85).

2.3.5. Korneal tabaka

Keratinizasyon sisteminin en diferansiye hücrelerinden oluşur. Bu hücreler, tümüyle yüksek molekül ağırlıklı keratin filamentleri içerir. Formalin ile tespit edilmiş kesitlerde, korneum tabakası basket-filesi şeklinde görülür. Hücreler daha sonra yüzeyden dökülür. Keratinizasyon süresi yaklaşık 20-45 gündür.

2.3.6. Bazal Membran Zonu

Epidermal bazal tabakanın dermis ile bağlanmasından sorumludur. Glikoproteinlerden zengin bileşenlerden oluşur, bu nedenle Periodik Asit "Schiff" (PAS) boyası ile boyanır. Bazal hücrelerin plazma membranı hemidezmozomları içerir. Hemidezmozomun, iç plağı keratin filamentleri (Keratin 5 & 14) ile etkileşirken dış plak lamina lusidada tam kat uzanan bağlayıcı filamentler ile etkileşim içindedir (Şekil 21) (13). Lamina lusida, elektron yoğunluğu düşük, çeşitli laminin formlarını içeren bağlayıcı filamentlerden oluşur (87). Bazal keratinositlerin membranı ile ilişkidedir. Büllöz pemfigus antijen 2 (Tip 17 kollajen) ve alfa-6 ve beta-4 integrin, lamina lusidadaki hemidesmozom-bağlayıcı filament kompleksinin transmembran bileşeni ile ilişkilidir (13). Lamina densa, temel olarak tip 4 kollajenden oluşan elektron yoğun bir alandır. Lamina lusidanın altında bulunur. Lumina altı ("Sublumina") yoğun zon veya pars fibroretikülaris, büyük oranda bağlayıcı fibriller (tip 7 kollajen) içerir, bazal laminayı yüzeyel dermisin bağ dokusuna bağlar. Tip 7 kollajen, başlıca tip 1 ve tip 3 kollajen olmak üzere interstisyel kollajenler ile etkileşerek bazal membran zonunu dermise bağlar. Tip 7 kollajen, dermal fibroblast ve epidermal keratinositler tarafından sentezlenir (13).



Şekil 21. Deri bazal membran zonu (87).

2.3.7. Dermis histolojisi

Dermis, epidermisi destekleyip subkütan dokuya (hipodermis) bağlayan bağ doku tabakasıdır (86). Dermis kalınlığı, çeşitli deri bölgelerinde farklıdır ve sırtta maksimum kalınlık olan 4 mm'ye ulaşabilir (86). Dermis yüzeyi oldukça düzensiz olup epidermal çıkıntılar (reteler) ile ilişki içinde olan dermal papilla olarak adlandırılan çok sayıda girintiye sahiptir (86). Keratinositlerin beslenmesi, avasküler epidermise, bazal membranı geçerek ulaşan dermal vasküler ağ tarafından sağlanır (86). Dermis, papiller ve retiküler dermis olmak üzere iki zondan oluşur. Adventisyal dermis, papiller ve periadneksiyal dermisten oluşur (15). Papiller ve periadneksiyal dermis, baskın olarak tip 3 kollajene eşlik eden tip 1 kollajen ve ince elastik lif ağı içeren gevşek bağ dokudur (15). Papiller dermis ayrıca, yoğun ekstraselüler matriks, fibroblastlar, dağınık mast hücreleri, dendritik hücreler ve yüzeyel arteryal ve venöz kapiller ağ içerir (86). Papiller dermisten, tip 7 kollajenin bağlayıcı lifleri bazal laminaya ulaşarak dermis ve epidermis bağlantısına yardım eder (86).

Retiküler dermis, papiller dermise göre daha kalın olup çoğunlukla tip 1 kollajenden oluşan ve yüzeye paralel dizilim gösteren yoğun irregüler bağ dokudan oluşur. Kalın elastik liflerden oluşan lif ağı deriye elastikiyet sağlar (15). Kollajen ve elastik lifler arasında dermatan sülfattan zengin proteoglikan yoğundur (86). Dermisin ev sahibi hücreleri, dermal dendritik hücreler, fibroblastlar ve mast hücreleridir (15). Dermiste, en az 3 farklı dermal dendritik hücre alt tipi bulunur (88):

- Birincisi, Faktör 13a pozitif dermal dendrositlerdir (15). Papiller dermiste perivasküler ve ter bezleri çevresinde yerleşim gösterir (15). Dermal dendrositler,

dendrofaj olarak da adlandırılır, monosit-makrofaj sisteminin belirteçlerini eksprese eder ve fagositik fonksiyonu vardır (89).

- CD34 pozitif dendritik hücreler, orta ve derin dermiste deri ekleri çevresinde bulunur (88).

- Dermiste, perivasküler dağılım gösteren gerçek bir dendritik hücre topluluğu daha bulunur. Bunlar, Langerhans hücresi benzeri dendritik hücrelerdir. Dermal antijen sunumunda görev alırlar. HLA-DR, CD1a eksprese ederler, ancak Langerhans hücrelerinde görülen Birbeck granülleri mevcut değildir (90).

Fibroblastlar, iğsi veya yıldızsı şekilli, dermisin tüm liflerini ve ara maddesini sentezleyen önemli bir elemanıdır (15). Mast hücreleri CD34 pozitif kemik iliği öncül hücrelerinden gelişir, perivasküler alanda ve periadneksiyal dermiste seyrek şekilde dağılım gösterir (15). Koyu boyanan ovoid nükleusu ve granüler sitoplazması Giemsa ve toluidin mavisi boyaları ile gösterilebilir. İmmünhistokimyasal olarak mast hücreleri, triptaz veya c-kit ile gösterilebilir (91).

Normal dermiste makrofajlar da bulunur ve pigment veya diğer materyalleri fagosite ettiklerinde görülebilir hale gelebilir (15).

2.3.8. Deri altı doku

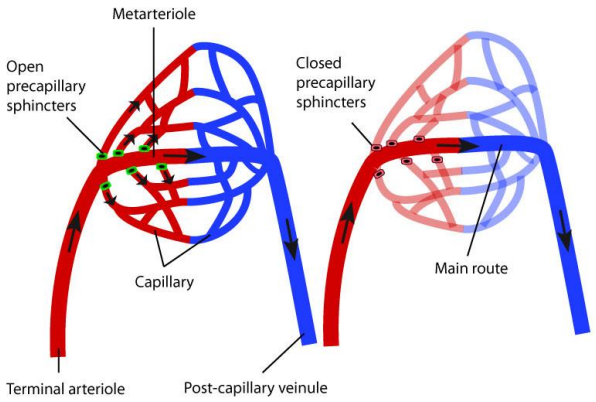
Subkütis veya hipodermis olarak adlandırılır. Termal düzenleme, yalıtım, enerji sağlama ve mekanik hasarlara karşı koruma görevi vardır (15). Lobüllere ayrılmış olgun yağ dokudan oluşur. Lobüllerdeki olgun adipositler, sitoplazmik yağdan zengin olup nükleusun hücre membranının bir kenarına doğru baskılanmış göründüğü hücrelerdir, vimentin ve S100 ile pozitif boyanırlar. Olgun

adipositlerden oluşan bu lobüller, interlobuler septa olarak adlandırılan dermal bağ doku ile ayrılır (15).

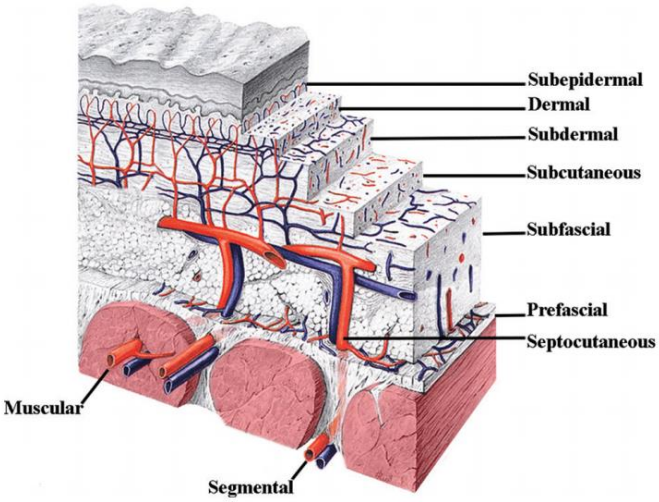
2.3.9. Kan damarları, lenfatikler, sinirler ve kas

Papiller ve retiküler dermis arasında, yüzeyel subpapiller mikrovasküler pleksus bulunur, dermal papillaya uzanan dallar epidermisin hemen altında (Şekil 23) zengin kapiller ağ oluşumunu sağlar (86). Yüzeyel vasküler pleksus, papiller dermisi retiküler dermisten ayırır (15). Derin retiküler vasküler pleksus ise, daha iri kan ve lenfatik damarlardan oluşup retiküler dermis ve subkütan doku ayrımını belirler (15, 86).

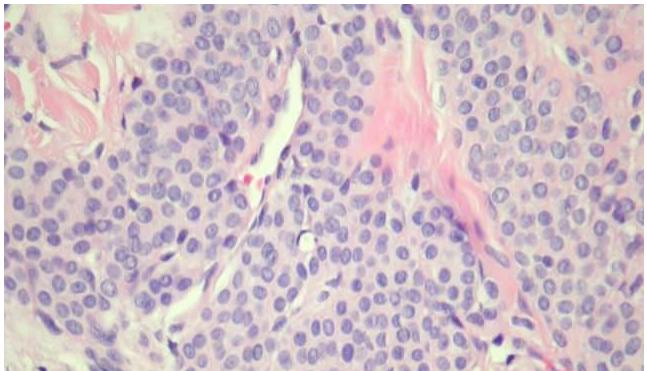
Farklı olarak tırnak yatağı, parmak uçları, kulak ve burun gibi akral deride, retiküler



Şekil 22. Avuç içi, ayak tabanı, parmaklar, tırnak yatağı, kulaklar ve burunda bulunan arteriovenöz şant (92).



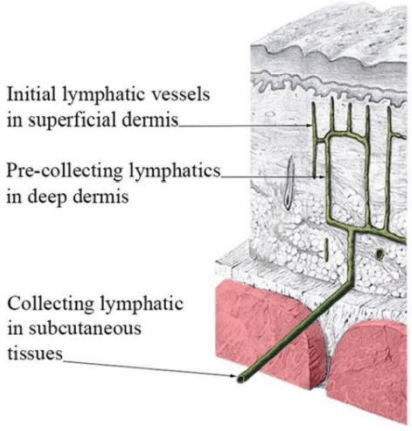
Şekil 23. Deri vasküler ağ tabakaları (44).



Şekil 24. Glomus tümöründe izlenen, oval nükleuslu, soluk eozinofilik sitoplazma ve belirgin hücre sınırlarına sahip neoplastik glomus hücreleri (H&E) (93).

dermiste “glomus cisimcikleri” adı verilen özel arteriovenöz anastomozlar bulunur. Her glomus, “Sucquet-Hoyer kanalları” adı verilen arterial segment (Şekil 22) aracılığıyla direk olarak venöz segmente bağlanır (15). Böylece, kapiller yatak atlanarak bölgesel kan akış oranı ve hacmi artırılır. Her Sucquet-Hoyer kanalı (arterial segment) 4-6 tabakalı glomus hücresi ile döşelidir (15). Glomus hücreleri, sfinkter olarak görev yapan vasküler düz kas hücrelerinden oluşur (15).

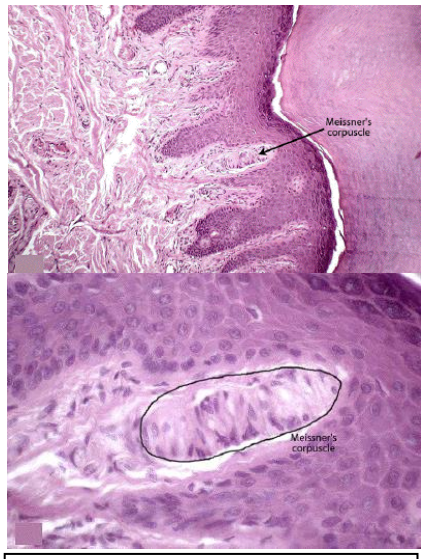
Deri lenfatikleri (94), venüllere eşlik eder, derin ve yüzeyel vasküler pleksusta yerleşir (Şekil 25). Valv yapıları görülmedikçe, rutin histolojik kesitlerde saptanmaları çok zordur (15). Normal koşullarda, elastik lifler ile çevrilidir (15).



Şekil 25. Dermal lenfatikler (44).

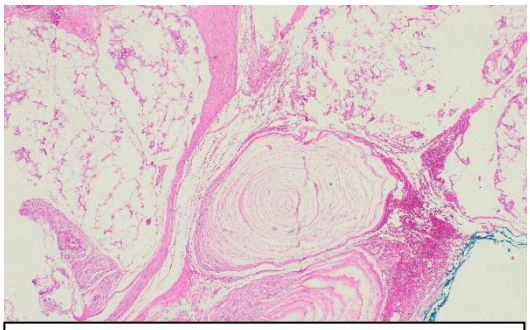
Büyük sinir demetleri, subkütan yağ ve derin retiküler dermiste görülebilirken; küçük sinir lifleri papiller dermise ulaşacak şekilde tüm deri boyunca mevcuttur (15).

Avuç içi ve ayak tabanında, duyu görevi üstlenen özelleşmiş bazı sinir sonlanmaları bulunur. Meissner cisimcikleri (Şekil 26) papiller dermiste izlenen, birkaç tabaka Schwann hücreleri ile çevrili aksonlardır, dokunma duyusu için hızlı mekanik reseptör görevi görür (95). Ağırlık taşıyan bölgelerde yer alan Vater-Pacini cisimcikleri, akson ve çevresinde



Şekil 26. Meissner cisimciği (H&E) (95).

konsantrik dizilmiş Schwann hücrelerinden oluşur, derin dermis ve subkütan yağ dokuda yerleşmiştir (Şekil 27). Derin basınç ve titreşim duyusu için reseptör görevi görür (15).

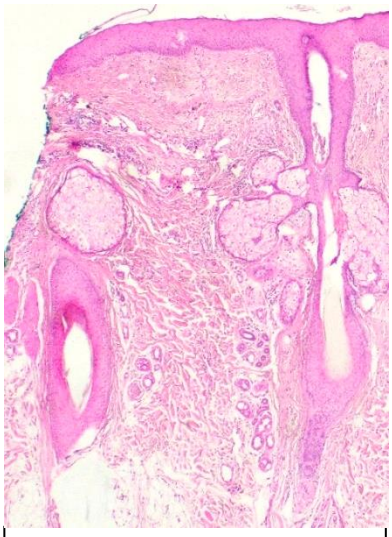


Şekil 27. Vater-Pacini cisimciği (GÜTF, X40 büyütme H&E).

Deride, kıl folikülüne tutunan erektör pili kası düz kas yapısındadır. Konjenital nevüste melanositler sıklıkla erektör pili kası içinde de görülür (15). Deride düz kas ayrıca, dış genital yapılarda (tunika dartos) ve areolada görülür (15). Deride çizgili kas ise, boyun, yüz ve özellikle göz kapaklarında mimik kaslarında görülür (15).

2.3.10. Deri ekleri histolojisi

Pilar Ünite

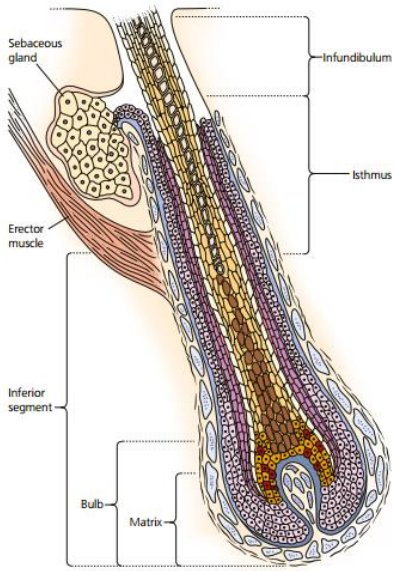


Şekil 28. Pilar ünite, saçlı deri (GÜTF, X40, H&E).

Pilar ünite; kıl folikülü, sebase bez, erektör pili kası ve mevcut olduğunda ekrin ve apokrin bezlerden oluşur (15). Avuç içi, ayak tabanı, dudak, glans penis, klitoris ve labia minora hariç tüm deri bölgeleri değişen miktarda kıl içerir (86). Kıl folikülleri, kıl oluşturarak yara iyileşmesinde görevli epitelyal kök hücrelerin rejenere olmasını sağlar (99). Kıl rengi, büyüme ve dağılımı gibi kozmetik özellikler dışında; kıllar

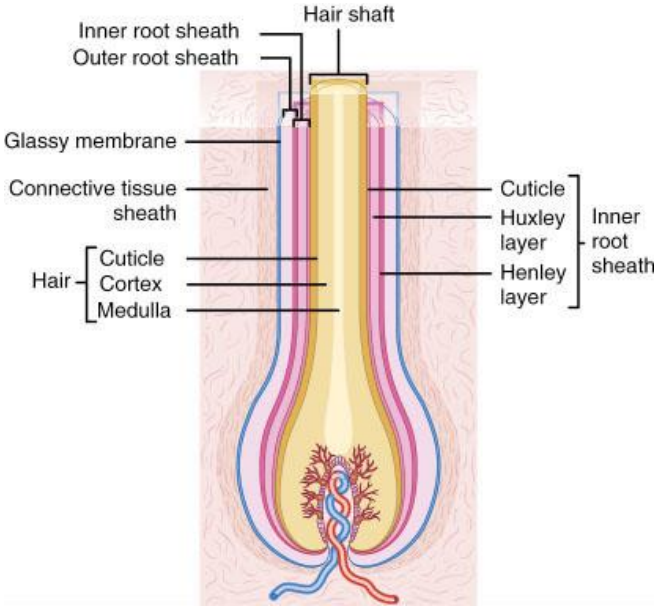
termoregülasyon, dokunma duyusu ve UV koruma gibi görevler üstlenir (99). Kıl folikülü çevre dermal bağ dokudan, camsı bir membran olan kıl spesifik bazal lamina veya dermal kılıf olarak adlandırılan yapı ile ayrılır (99) (Şekil 28).

Kıl folikülü yukarıdan aşağıya doğru 3 bölümden oluşur: İnfundibulum, istmus ve inferior segment (15). İnfundibulum; epidermiste kıl folikülünün açıldığı kısımdan, sebase bez duktusunun açıldığı kısıma kadar olan bölümdür. Pilosebase unitenin sebumu ilettiği kısımdır (99). İstmus; sebase duktusun açıldığı kısımdan erektör pili kasının tutunduğu kısma kadar uzanır. İnferior segment ise; kıl folikülünün foliküler (dermal) papilla olarak isimlendirilen dermisin vaskülerize bileşenini çevreleyen bülböz kısmıdır (Şekil 29). Dermal papillayı çevreleyen, dermal bağ doku kılıfında yara iyileşmesinde görevli progenitör hücreler bulunur (100). Kıl matriks hücreleri 6 farklı hücre serisine farlılaşır. En iç tabakadan başlayarak dışa doğru sırasıyla; kıl medullası, kıl korteksi, kıl kütikülü ve iç kök kılıfının 3 konsantrik tabakası olan iç kök kılıfının kütikülü, "Huxley" tabakası ve "Henley" tabakası. Kıl kökünde ("hair bulb"), kıl sağkalımını sağlayan kapillerlere sahip dermal papilla gözlenir (Şekil 30) (76). Dermal papillanın bazal epidermisi ile devamlı olan keratinositler, gelişmekte olan kıl kökünün matriksini ve deri yüzeyinden dışarıya uzanan kıl örtüsünü ("hair shaft") yapar (86). Kıl kökündeki keratinositler, epidermisin bazal ve spinöz



Şekil 29. Kıl folikülü bölümleri (96).

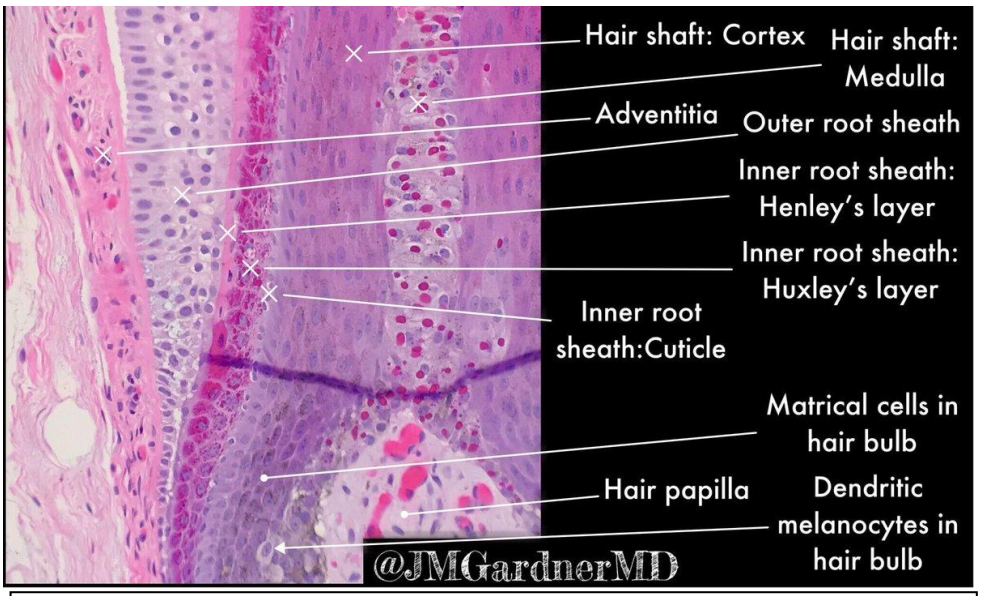
tabakasındaki keratinositlere benzer görünümdedir. Dermal papilla çevresinde hızlı bölünme ve keratinizasyon sonrasında melanin birikimine ve terminal farklılaşmaya uğrar (Şekil 31) (86). Kıl kökü matriksindeki melanositler, kılı oluşturacak epitel hücrelerine melanozomlarını transfer eder (86). Dendritik melanositler kıl "bulb" kısmının sadece üst yarısında bulunur, inaktif (amelanotik) melanositler ise dış kök kılıfında yerleşir (15). Bu melanositler hasar sonrası aktive olur ve dış kök kılıfının üst kısımları ile rejenere epidermise doğru göç eder (15). Epidermiste tüm keratinositlerin stratum korneum tabakasına farklılaşmasının aksine, kıl kökü matriksindeki hücreler değişken miktar ve tiplerde keratin ile farklılaşır (86). Pek çok kalın kıl tipinde, kıl kökünün medullasını oluşturan hücreler, büyük, vakuollü ve orta derecede keratinize hücrelerdir (Şekil 31) (86). Yoğun keratinize, sıkıca gruplaşmış, füziform hücreler, medulla etrafındaki korteksi oluşturur (Şekil 31) (76). Perifere doğru kıl kökünün yarısına kadar kübik, sonra uzun prizmatik olan bir hücre tabakası kıl kütikülünü oluşturur (Şekil 31) (76). İç kök kılıfının, kıl gövdesine ("hair shaft") bakan en içteki kısmı, birbiriyle çatıdaki kiremitler gibi örtüşen skuamöz hücre tabakasından oluşur ("cuticle of inner root sheath") (99). İç kök kılıfının kutikünün, üst üste binen



Şekil 30. Longitudinal kıl folikülü kesitinde "Henley" ve "Huxley" tabakaları (97).

hücreleri nükleusunu kaybettikten sonra keratin ile dolar (99). İç kök kılıfının orta tabakası "Huxley", en dış tabakası olup dış kök kılıfıyla temasta olan kısmı ise Henley tabakasıdır (99). İç kök kılıfı, büyümekte olan kıl gövdesinin keratin ve kırmızı trikohyalin granüllerini (Şekil 31) oluşturur (101). İstmus düzeyinde, iç kök kılıfı hücreleri kaybolur ve yerini keskin keratinizasyon gösteren dış kök kılıfı hücrelerine bırakır (Trikilemmal keratinizasyon) (102). Dış kök kılıfı, erektör pili kasının kıl folikülüne tutunduğu kısımdır, glikojenden zengin şeffaf hücrelerden oluşur, epidermal hücreler ile devam eder ve yüzeyde epidermisin tüm tabakalarına sahiptir (76).

Işık mikroskopide, matriks hücreleri bazofilik izlenirken, dermal papilla soluk ve hafif eozinofilik alanlardan oluşur (Şekil 31) (99). Dermal papilla, bazofilik kıl



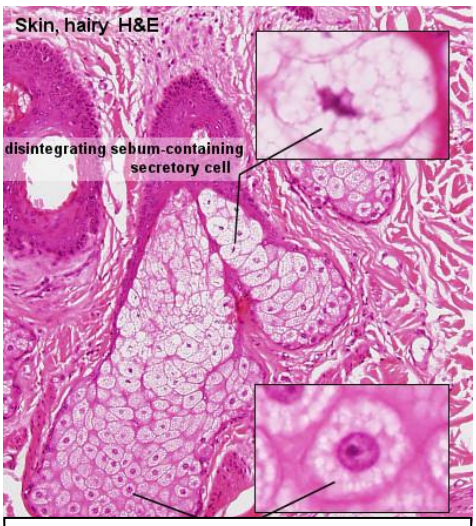
Şekil 31. Kıl kökü, ("root/bulb") zonunun histolojisi (H&E) (98).

köküne, dermal invajinasyon ile oluşur. Bazofilik kıl folikülü, eozinofilik dermal kılıf ile sarılmıştır.

Kıl gelişimi hayat boyu süren 3 siklustan oluşur: Anagen (büyüme) fazı, katagen (gerileme-apoptozis aracılı regresyon) ve telogen (dinlenme) fazı. Şimdiye kadar tanımlanan histolojik özellikler anagen fazda kıl folikülü içindir (15).

Sebase Bezler (Yağ Bezleri)

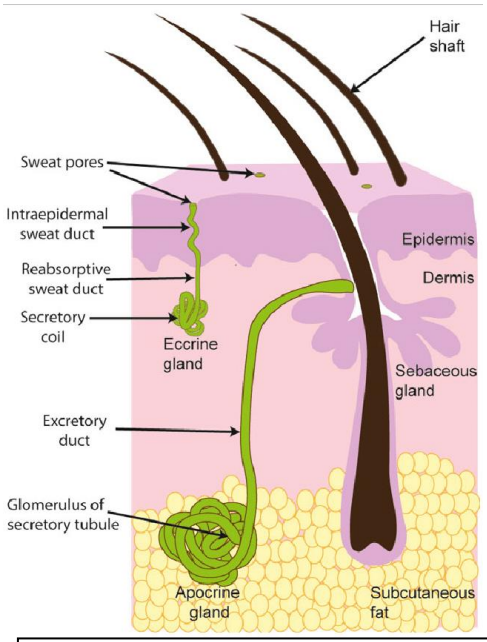
Avuç içi ve ayak tabanı dışında tüm deri bölgelerinde bulunan, kıl folikülü ilişkili holokrin bezdir (Şekil 32) (15). Yüz bölgesinde yoğun olarak bulunur. Bukkal mukoza, dudakta vermilion sınırında (Fordyce spotu), meme başını çevreleyen areola bölgesi (Montgomery tüberkülü), prepüs, labia minör ve bazen parotis bezinde de görülür (15). Sekresyonu, ergenlik döneminde androjen uyarılması ile başlar (109). Sebase bezler, baş-boyun bölgesinde birkaç asinüsten oluşan lobül şeklinde iken göğüs bölgesinde tek asinüsten oluşur (15). Sebase bez periferinde küboidal ve/veya düz, iri nükleuslu, bazofilik sitoplazmalı, lipid damlacığı içermeyen germinatif hücreler yer alırken, merkeze doğru vakuolize sitoplazmalı, santral nükleuslu, yağ damlacıklarına bağlı yenik ("scalloped") artefaktı içerebilen nükleuslu farklılaşmış hücreler olan sebositler yer alır (15). Daha farklılaşmış hücreler, keratinize skuamöz epitelle döşeli kısa bir duktus ile ölü hücre artıkları (sebum) olarak kıl folikülüne infundibüler kısmın altından atılır (76).



Şekil 32. Sebase bez, sebositler (H&E) (104).

Ekrin (Merokrin) Bezler

Gerçek ter bezidir. Termoregülasyondan sorumludur. Avuç içi, ayak tabanı, alın ve aksillada daha yüksek oranda olmak üzere tüm deri bölgelerinde bulunur (86). Ekrin bezin kıvrımlı sekretuar kısmı, sıklıkla dermiste veya dermis-subkütan doku ile geçiş kısmında, nadiren de subkütan dokuda yer alabilir (Şekil 33) (15). Ekrin bezin sekretuar kısmı, duktuslara göre daha soluk görünen stratifiye küboidal hücrelerden oluşur. Sekretuar kısımda 3 tip hücre izlenir: Soluk boyanan şeffaf hücreler, koyu hücreler ve myoepitelyal hücreler (Şekil 34). Soluk boyanan şeffaf hücreler, bazal membran ve myoepitelyal hücreler üzerinde yerleşir; soluk ince granüler sitoplazmalı, santral yuvarlak nükleuslu, mitokondriden zengindir (Şekil 34) (15, 86). Ter üretir (86). Glikojen içerir (15). Komşu şeffaf hücrelerin, lüminal membranlarının derin invajinasyonları,



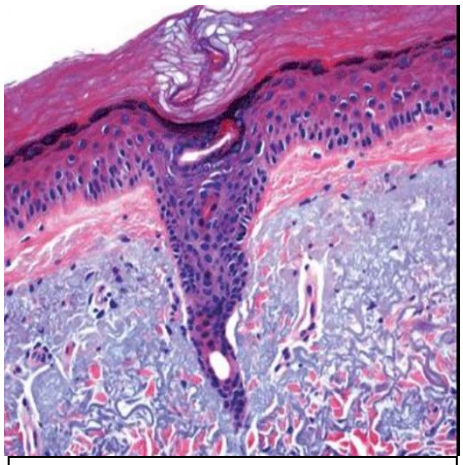
Şekil 33. Ter bezlerinin basit çizimi (103).



Şekil 34. Ekrin ter bezinin bölümleri (H&E) (104).

mikrovilluslar ile döşeli interselüler kanalikülleri oluşturur (15). Koyu hücreler, lüminal yüzde yoğun eozinofilik granüller içerir ve bazal membrana temas etmez (86).

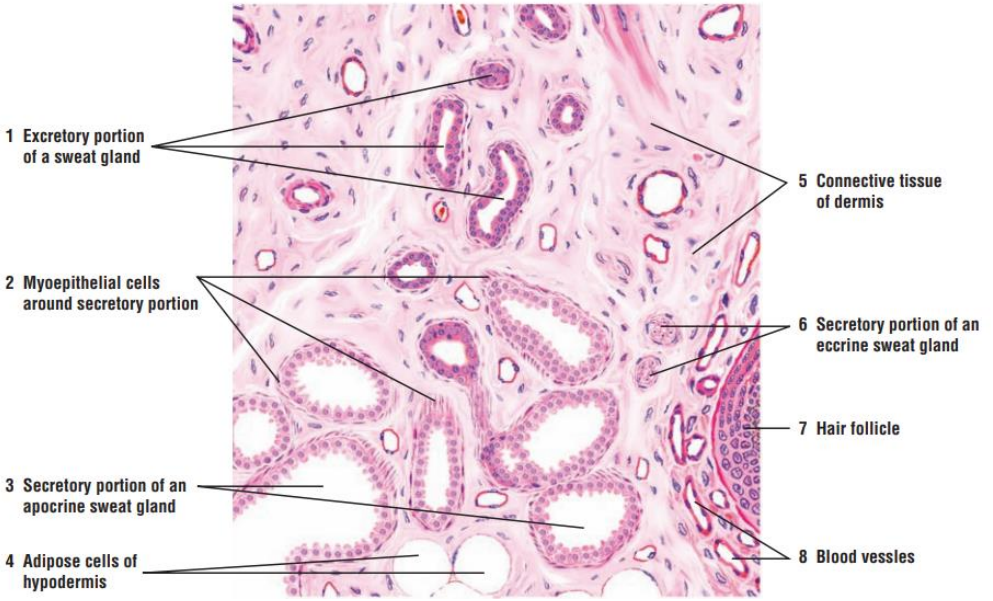
Bakterisidal aktiviteye sahip glikoprotein salgılar. Bazal membran üzerinde kasılabilen myoepitelyal hücreler bulunur (86). Ekrin bezin salgı atımından sorumlu duktal kısmı 3 segmentten oluşur: Sekretuar kısım ile yakın ilişkide olan kıvrımlı segment, düz dermal segment ve deri yüzeyine açılan spiral intraepidermal segment (Şekil 35). Histolojik olarak kıvrımlı ve düz dermal duktuslar benzer görünümde olup yarık benzeri lümeni olan, iki sıralı kuboidal epitelle döşeli dar tüp şeklindedir (15). Lüminal hücreler granüler eozinofilik sitoplazmalı ve periferik hücre dizisinden daha iri yuvarlak nükleusludur. Periferik hücreler, mitokondriden zengindir (15). Myoepitelyal hücre ekrin duktuslarda bulunmaz (15). Akrosiringium, tek tabakalı luminal hücreler ve 2 veya 3 sıralı konsantrik dizilmiş daha dışarıdaki hücrelerden oluşur. Akrosiringium kalınlığı epidermal kalınlıkla değişir, bağımsız keratinize olabilir, melanin granülü içermez (15). Ekrin ter bezleri tarafından visköz olmayan ve çok az protein içeren sıvı salgılanır (76). Kolinerjik lifler ile inerve olur (76).



Şekil 35. Akrosiringium (H&E) (15).

Apokrin Bezler

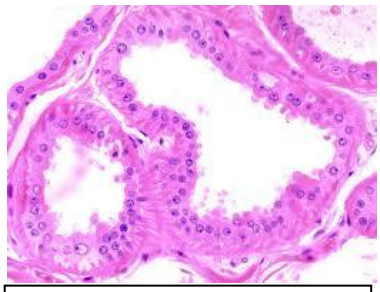
Lümenleri, ekrin bezlerden daha büyük çaptadır (76). Subkütan yağ doku veya derin dermis yerleşimli olup kanalları kıl folikülüne açılır (76). Aksilla, areola ve perineal bölgede yerleşimli olup pubertede gelişimleri tamamlanıp fonksiyonel hale gelirler (86). Sekretuar kısmın luminal hücreleri, basit kuboidal, kolumnar veya düz epitel hücresidir (15). Dış yüzeyinde myoepitelyal hücre tabakası bulunur (Şekil 36) (15). Lüminal hücreler eozinofilik sitoplazmalı olup lipid, demir, lipofuksin, diastazlı-PAS (DPAS) pozitif granüller içerebilirken hücre bazalinde yerleşimli iri



Şekil 36. Apokrin ter bezi, sekretuar bezler ve atılım yapan duktuslar (H&E) (45).

nükleus izlenir (Şekil 37) (15). Sitoplazmanın bir kısmının kaybolduğu apokrin salgı göstermesi dışında, merokrin (çok sayıda veziküldeki granüler içeriğin sitoplazma kaybı olmaksızın salınması) veya holokrin (tüm hücrenin lümene salgılanması) gibi sekresyon türleri de gösterilmiştir (15, 106). Ekrin duktuslara benzer şekilde, apokrin duktuslar da çift sıralı kuboidal epitelle döşelidir, myoepitelyal hücre içermez, lüminal yüzde mikrovillus bulunur (15). Apokrin

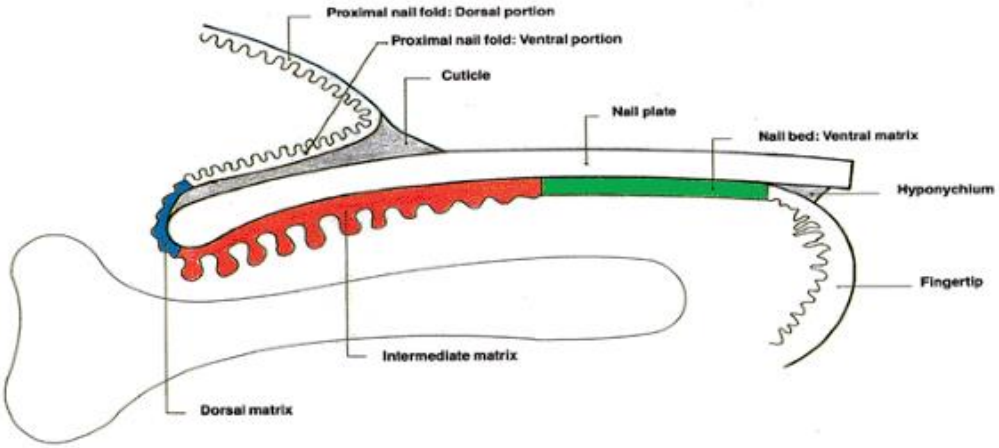
bezler her zaman pilosebase ünite ile birliktedir, intrafoliküler veya intraepidermal kısmı düzdür (15). Göz kapaklarının kenarındaki Moll bezleri, dış kulak yolundaki serüminöz bezler de modifiye apokrin ter bezleridir (76). Jadassohn'un sebase nevüsünde bulunmaları karakteristiktir (15).



Şekil 37. Apokrin bezin sekretuar kısmı (H&E) (105).

Üçüncü ter bezi tipi olarak, aksillada apoekrin bezler bildirilmiştir (107). Dilate sekretuar kısımları vardır ve elektron mikroskobik olarak apokrin beze benzerler. Ancak interselüler kanalikülleri ve ekrin bezin koyu hücreleri de izlenir (15). Ekrin bezler gibi epidermise açılıp kıl folikülüne açılma göstermez (15). Ergenlikte ekrin bezlerden gelişip, aksilladaki ter bezlerinin %45'ini oluşturur (15).

Tırnak Histolojisi

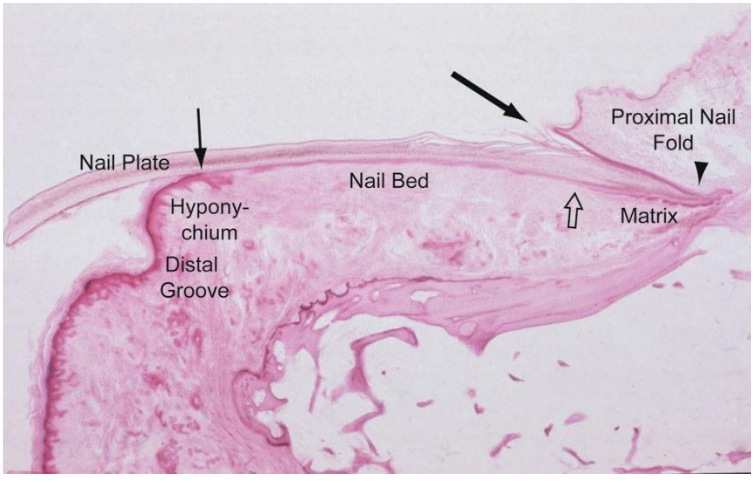


Şekil 38. Tırnak ünitesinin sagital şeması (15).

Tırnak proksimal kısmı tırnak köküdür ("nail root") (Şekil 38) (86). Tırnak kökünü kaplayan deri kıvrımı epiteli, normal epitel tabakalarını içerir (76). Bu epitelin stratum korneumu tırnak eti (eponişyum) veya kütikülü oluşturur (76).

Derinin stratum korneumu ile eşdeğer olan tırnak plağı, tırnak yatağı denilen sadece bazal ve spinöz tabakaları içeren epidermis üzerine oturur (Şekil 39) (86). Tırnak kökü, tırnak matriksini oluşturur (86). Tırnak plağı epiteli tırnak matriksinden gelişir (76). Tırnak matriks hücreleri bölünüp distale doğru ilerler ve keratinize olur, tırnak plağını tırnak yatağı üzerinde iter (86). Tırnak yatağının, tırnak plağı oluşumuna hiç katkısı yoktur (76). Tırnak matriksinin proksimali tırnak köküne uzanırken, distal ucu tırnağın proksimal ucundaki beyaz, opak yarımay şeklinde olan lunulanın dış kenarına doğru uzanır (76). Tırnak plağının distal ucu, tırnak yatağından bağımsız hale gelir ve epidermal kıvrımda hiponişyum adını alır (86). Tırnak plağının neredeyse tümüyle transparan görünümü ve tırnak yatağının ince epiteli, dermal damarlardaki oksijenizasyonu tahmin etmede yardımcıdır (86).

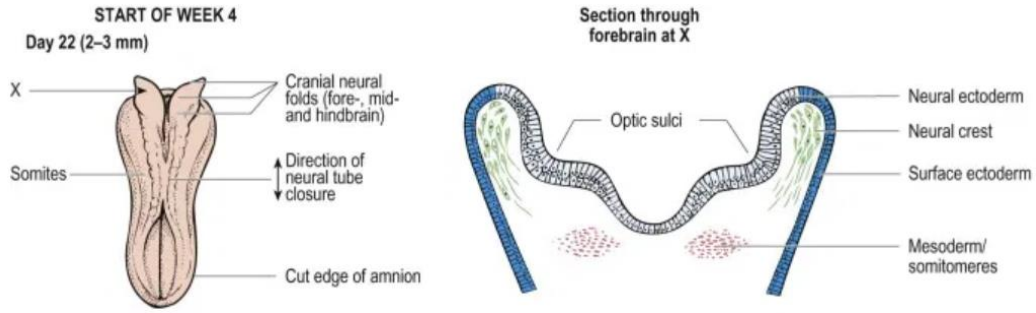
Normal melanosit sayısı, tırnakta deriye göre düşüktür (109). Normal deride melanosit sayısı 1,150/mm² iken tırnakta 200-217/mm²'dir (110, 111). 1 mm uzunluktaki tırnak matriksinde 4-9 (Ortalama 7,7) melanosit bulunur (112). Proksimal tırnak matriksinde yerleşen melanositler inaktiftir ve melanin üretmez (109). Melanosit sayısı proksimalden distale doğru artar (15). Tırnak matriksinin distal kısmında yerleşen melanositlerin ise yaklaşık %50'si melanin üretir. Tırnak yatağındaki melanositler de melanin üretmez (111, 112).



Şekil 39. Normal tırnak yapısı (H&E) (113).

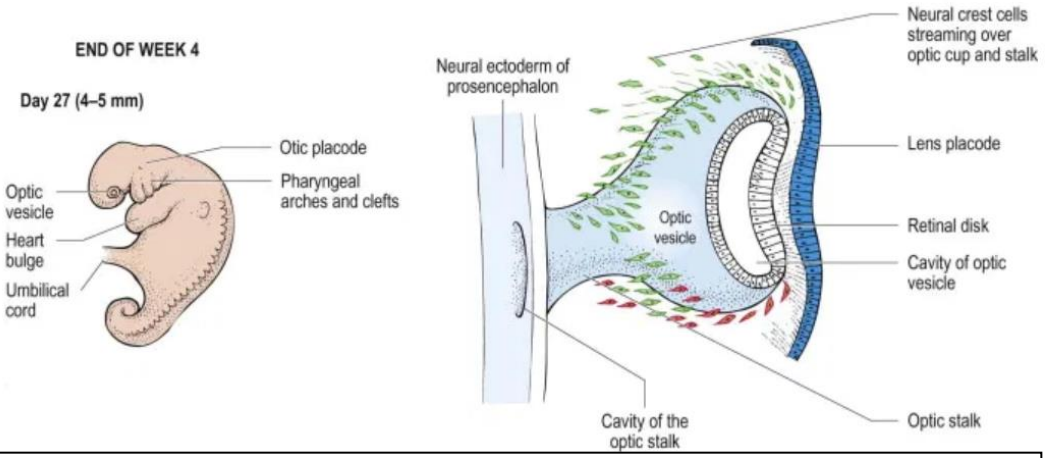
2.4. Göz Embriyolojisi

Gözler, gestasyonun 22. gününde ön beynin iki yanında yüzeyel oluklar şeklinde belirir (Şekil 40) (17).



Şekil 40. Solda 22. gün embriyo dış görünümü, sağda 22. gün göz gelişimi (114).

Nöral tüpün kapanmasıyla, bu çıkıntılar önbeynin (prosensefalon) çıkıntıları şeklindeki optik veziküller oluşturur (Şekil 41) (17, 114).



Şekil 41. Solda 27. gün embriyo dış görünümü, sağda 27. gün göz gelişimi (114).

Yüzey ektodermi ve optik vezikül bir süre sonra temas eder, yüzey ektoderm hücreleri uzamaya başlar ve lens plakodunu oluşturur. Bu plakod, daha sonra invajine olarak lens vezikülüne dönüşür. Sonrasında, optik veziküller invajine olarak çift duvarlı optik kadehleri oluşturur (114). Optik kadeh beyine, ventral

yüzünde koroid fissür adlı bir oluk bulunan optik sapla bağlanır. Bu oluğun içinde, gelişmekte olan lens ve optik kadehi besleyen hyaloid arterler vardır (17).

Beşinci haftada, lens vezikülü yüzey ektodermiyle olan ilişkisini kaybeder ve optik kadehin ağzında yer alır (17).

Optik kadehin dış tabakası, küçük pigment granülleri ile karakterizedir ve retinanın pigmentli tabakası olarak bilinir (114). Optik kadehin iç tabakasının posterior beşte dördü, fotosensitif nöral retinaya farklılaşır (16). Nöral retinanın fibrilleri, optik sap yönünde bir araya toplanarak optik siniri oluşturur. Optik kadehin iç tabakasının, anterior 1/5'i pars ceca retina olarak bilinir ve tek hücre kalınlığında bir tabaka olarak kalır. Daha sonra irisin iç tabakasını oluşturacak olan pars iridika retina ve silier cismin oluşumuna katılan pars siliaris retina olarak ikiye bölünür (17).

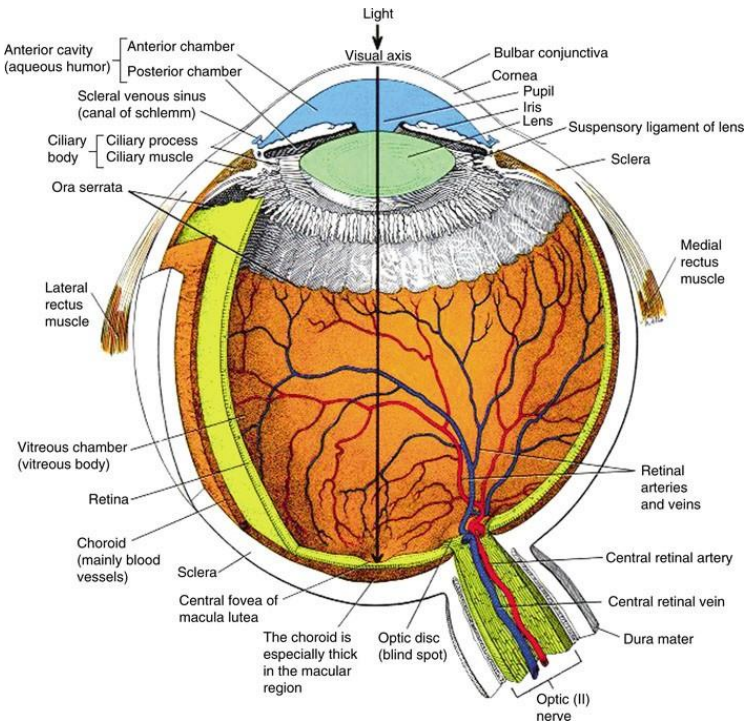
Göz primordiumu tümüyle gevşek bir mezenşim ile çevrilidir. Bu doku, beyindeki piamaterle karşılaştırılabilecek bir iç ve duramaterle karşılaştırılabilecek dış tabakaya farklanır. İç tabaka daha sonra koroid olarak bilinen damardan zengin, pigmentli bir tabakayı oluştururken; dış tabaka sklerayı oluşturur ve optik sinirin çevresindeki durayla devam eder (114).

Gözün önünü örten mezenşimden vakuolizasyonla ön kamara oluşur ve mezenşimi lens ve irisin önünde yer alan iridopupiller membran denilen bir iç tabaka ve korneanın substantia propriası adı verilen ve sklerayla devamlılık gösteren bir dış tabakaya ayırır (114). Ön kamaranın kendisi yassı mezenşimal hücrelerle döşelidir. Yani kornea; yüzey ektoderminden kaynaklanan bir epitel tabakasından, sklerayla devamlılık gösteren substantia propria veya stromadan, ön

kamarayı sınırlayan bir epitel tabakasından meydana gelmiştir. Lensin önünde yer alan iridopupiller membran tümüyle kaybolarak, ön ve arka kamaralar arasında bir ilişkinin oluşmasını sağlar. Koroid fissür yoluyla optik kadehin iç yüzünü işgal eden mezenşimden vitröz cisim gelişir. Bu bölgedeki hyaloid arter ve ven fetal yaşam süresi içinde oblitere olur ve geride hyaloid kanalı bırakır.

2.5. Göz Histolojisi

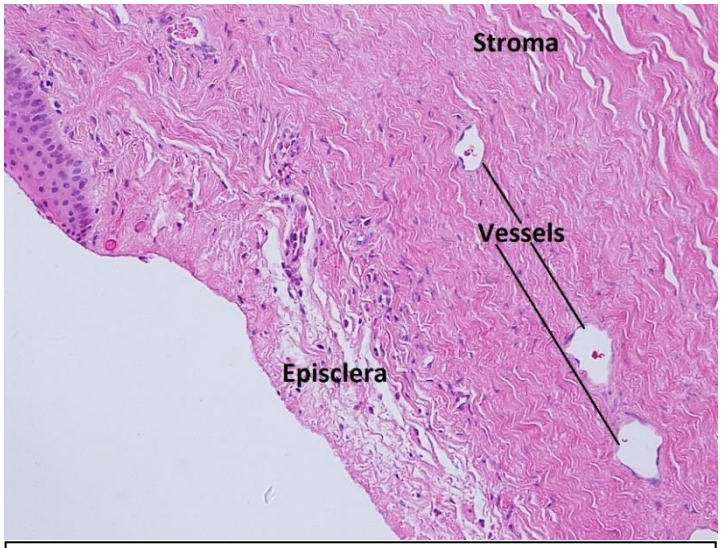
Her göz iç içe üç tabakadan oluşur (Şekil 42): Dışta sklera ve korneadan oluşan sıkı fibröz tabaka, ortada koroid, silier cisim ve iristen oluşan vasküler tabaka veya uvea alanı, içte ise iki kattan oluşan retina denilen sinir dokusu tabakası vardır: Dışta pigment tabakası ve içte retinanın kendisi. Fotosensitif retina, optik sinir aracılığıyla beyin ile irtibatlı olup ora serrataya doğru uzanır (76). Bu yapılardan bağımsız olarak, bikonveks, transparan, zonuler lifler ile silier cisme bağlanan, erişkinde 10 mm uzunluk yaklaşık 4-5 mm genişlikte lens bulunur (86). Arka yüzde daha ince olmak üzere, her iki yüzü aselüler, eozinofilik lens kapsülü ile çevrilidir (15). Yalnızca ön yüzde, lens kapsülü altında küboidal epitel mevcuttur



Şekil 42. Göz tabakaları (115).

(15). Merceğin ön yüzü, pupilla ve irisin orta kısmı ile komşu olup arka yüzde vitröz cisim ile komşudur (86). Gözün ön kısmında, kornea ve iris ön çemberde aköz hümör ile, iris ve lens ise arka çemberde aköz hümör ile temastadır (86).

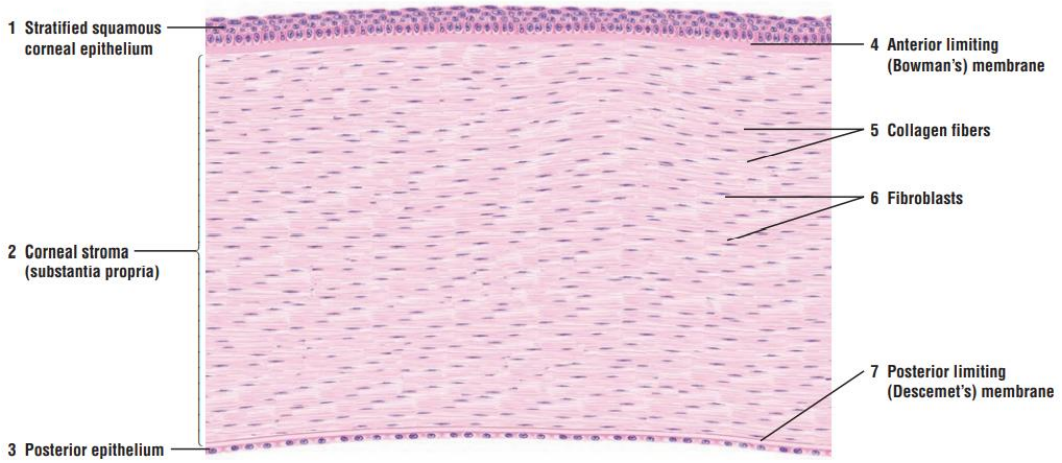
Fibröz tabaka posteriorda sklera ve anteriorda kornea ve ikisinin bileşke alanı limbustan oluşur (86). Sklera, göz alanının 5/6'sını kaplar, kornea periferinden optik sinire kadar uzanır (15). Kornea komşuluğunda 0,8 mm kalınlıkta iken dört rektus kasının tutunma bölgelerinde ise 0,3 mm ve optik sinir komşuluğunda 1 mm kalınlıktadır (15). Sklera, episklera, stroma ve lamina fusca olmak üzere üç bileşenden oluşur (15). Episklera, en yüzeyel kısım olup göz küresini çevreleyen bağ doku Tenon kapsülü (Fascia bulbi) ile skleral stroma arasında yer alır (15). İnceliği nedeniyle histolojik kesitlerde tanınması zor olup önde konjonktival bağ doku ile arkada ise orbital fibroadipöz doku ile bağlantılıdır (117). Episklera, ince fibrovasküler sklera örtüsüdür, limbusta en incedir (118) (Şekil 43). Seyrek melanositler ve mononükleer hücreler de mevcuttur (15). Anteriorda vaskülerizasyonu yüksektir (15). Skleranın en büyük kısmını stroma oluşturur, tip 1 kollajenden zengin fibröz bantlar, seyrek elastik lifler ve seyrek fibroblasttan oluşur (15). Transmural emisseral kanallar aracılığıyla,



Şekil 43. Korneal limbustan skleraya (H&E) (118).

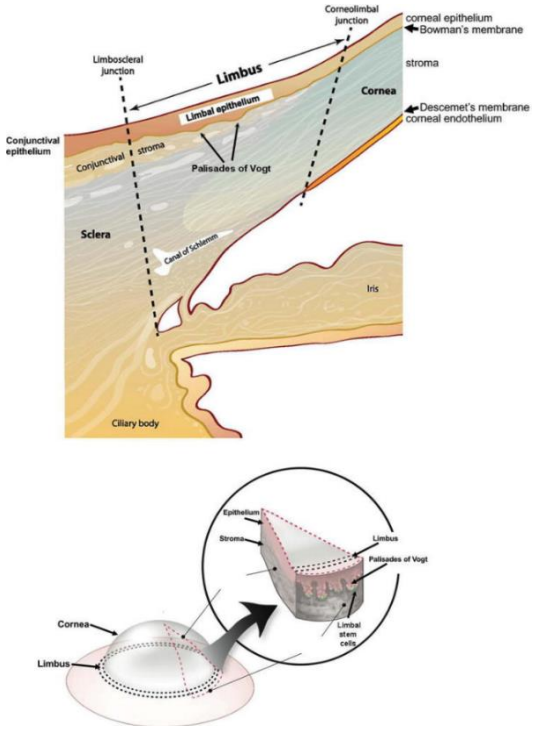
sinirler ve kan damarları göz küresini geçer (118). Önde, anterior silier arter, ven ve sinir rektus kası insersiyosunun yakınında sklerayı perfore eder (118). İris, silier cisim ve koroidi drene eden venöz kanallar (vorteks venleri), göz ekvator düzeyinin birkaç mm posteriorundan skleradan çıkar (15). Posterior silier arter ve sinir, optik sinir komşuluğunda sklerayı geçer (15, 118). Skleranın en iç tabakası olan lamina fusca ise, gevşek kollajen lifler, fibroblastlar ve dağınık *melanositler* içerir (15). Sklera ve koroidi bağlayan ince gevşek bağ dokudur (76).

Göz küresinin ön 1/6'sını kaplayan kornea epiteli, çok katlı keratinize olmayan, 5-7 hücre kalınlığında hücre tabakası ile örtülüdür (15). Duyu sinir uçları tarafından zengin inervasyona sahiptir (86). Yüzeyel tabakada nükleuslar korunmuştur. Kornea epiteli yüksek rejeneratif potansiyele sahiptir (116). Arada az çok Langerhans hücreleri bulunur. Normal kornea hücrelerinde apoptoz beklenmez (15). Kornea epiteli, bazal lamina üzerine oturur, bazal lamina altında aselüler ince kollajen liflerden oluşan Bowman tabakası bulunur (Şekil 44) (15). Bowman tabakası altında, kalın düzgün dizilmiş kollajen lifler ve arada seyrek korneal fibroblastlardan (keratosit) oluşan korneal stroma yer alır. Normal korneada kan ve lenfatik damarlar bulunmaz. Korneal stroma altında, Descement membranı veya posterior sınırlayıcı membran olarak bilinen ince kollajen liflerden meydana gelen bir yapı ve bunun hemen altında gözün ön çemberindeki aköz humor ile temas halinde olan tek katlı yassı kornea endotel tabakası bulunur (76). Kornea endoteli, S100 proteini ile pozitif boyanma gösterir (15).



Şekil 44. Kornea transvers kesiti (H&E) (45).

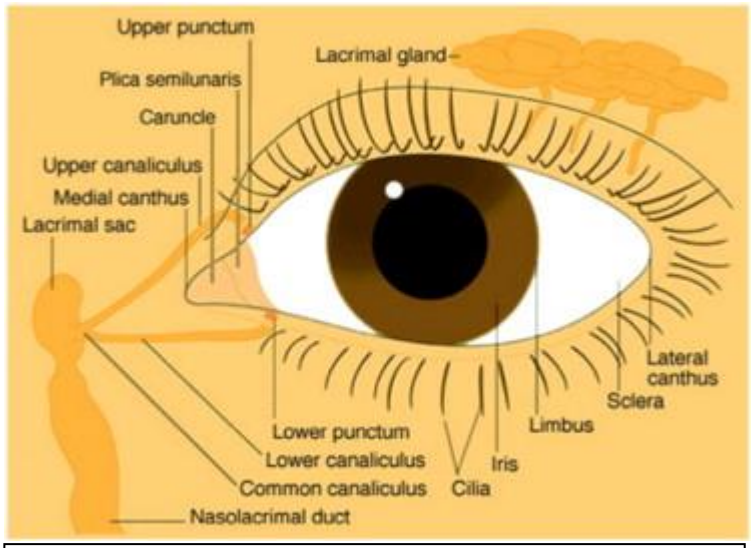
Transparan korneanın, opak sklera ile birleşme bölgesi, limbus, 1,5-2 mm genişliğinde klinik olarak önemli bir bölgedir (15, 76). Limbusta, korneanın Bowman tabakası, konjonktivanın subepitelyal dokusu içinde sonlanır ve kornea ile skleral stroma birbiriyle devamlı hale gelir (15). Yüzey epiteli daha çok katlı hale gelen konjonktiva, skleranın ön kısmını ve göz kapaklarının iç kısmını örter (86). Limbal bölgede, Descement membranı ve basit endoteli de sonlanıp "Schwalbe" halkası olarak bilinen klinik işaretleyici (Descement membranın periferik sonlanma alanı) alanı oluşturur (15). Limbal bölgede bulunan, limbal kök hücreler, proliferasyon kapasitesi olan limbus bazal tabakasında hücresel nişte yerleşen hücrelerdir (116),



Şekil 45. Kornea ve limbus (116).

korneal epitel gelişimi ve homeostazına katkıda bulunur (116, Şekil 45). Schwalbe halkasının, hemen komşuluğunda, endotel ile döşeli düzensiz kanallara trabeküler ağ denir (15). Korneoskleral bileşkede, stromaya penetre olan bu kanallar, aköz humorun, ön çemberden yavaş ve devamlı drenajına olanak sağlar (86). Sıvı, bu kanallardan sonra, venöz sistem ile bağlantılı olan ve gözü çevreleyen Schlemmm kanalı veya skleral venöz sinüse drene olur (15, 86).

Konjonktiva, Karünkül ve Plica Semilunaris

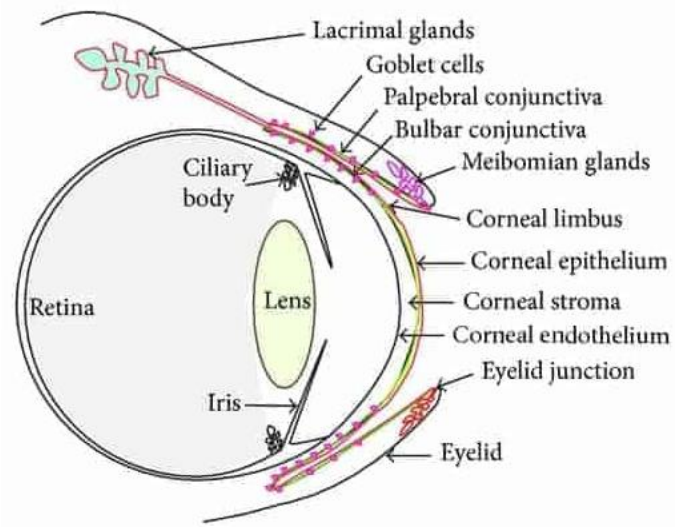


Şekil 46. Göz anatomisi (119).

Konjonktiva, göz kapaklarının iç yüzünü ve göz ön kısmını büyük oranda kaplayan devamlı ince mukoz membrandır (15). Konjonktiva epiteli 2-5 hücre kalınlığındadır ve bazal lamina üzerine oturur (15). Göz kapağı konjonktivası çok katlı kolumnar hücrelerden oluşurken, göz konjonktivası küboidaldir (15). Konjonktiva epitelinde yerleşime göre değişken sayıda goblet hücresi bulunur (15). Bazal tabakada melanositler mevcut olup derideki gibi komşu epitel hücrelerine melanozom transferi yaparlar (15). Bu pigmentli epitel hücreleri, koyu deri rengi olanlarda daha belirgindir. Konjonktival stromanın; gevşek, fibrovasküler, subepitelyal bağ dokusu sinir hücreleri, melanositler ve aksesuar

lakrimal bezler içerir (15). Germinal merkezi belirgin lenfoid foliküller de özellikler göz kapaklarını örten konjonktivanın göz küresi ile birleşme bölgelerinde (alt ve üst forniksler) izlenir (15). Seyrek dağınık lenfositler, konjonktivada normalde görülebilir. Konjonktivit, plazma hücresi ve bol lenfosit varlığında düşünülmelidir (15). Konjonktivanın 3 ayrı bölgesi bulunur: Palpebral konjonktiva, bulbar konjonktiva ve forniksleri döşeyen konjonktiva (Şekil 46, 47) (15). Goblet hücreleri alt göz kapağında en fazlayken limbusta en azdır (120). Konjonktival stroma, fornisklerde ve bulbar alanda en kalınken, palpebral konjonktiva ve korneoskleral limbusta en incedir (15). Korneoskleral limbusta, küçük konjonktival papillalar izlenir, bunlara "Vogt'un palizatları" denir (Şekil 45) (15). Palpebral konjonktiva, göz kapaklarının iç kısmına sıkıca tutunmuşken, bulbar konjonktiva, alttaki skleraya ince bağ doku uzantıları ile tutunur (15).

Göz kapaklarının posterior kısmını kaplayan palpebral konjonktiva, fornikslerden göz kapağı kenarındaki mukokütanöz birleşmeye uzanır; burda konjonktiva epiteli, keskin bir şekilde göz kapağı ön yüz epidermisi ile birleşir (15). Karünkül ve plika semilunaris, konjonktivanın özelleşmiş segmentleridir (Şekil 46) (15). Karünkül, gözün medial interpalpebral açısında lokalize, etsi nodüler kitlesel oluşumdur, yüzeyi çok katlı nonkeratinize skuamöz



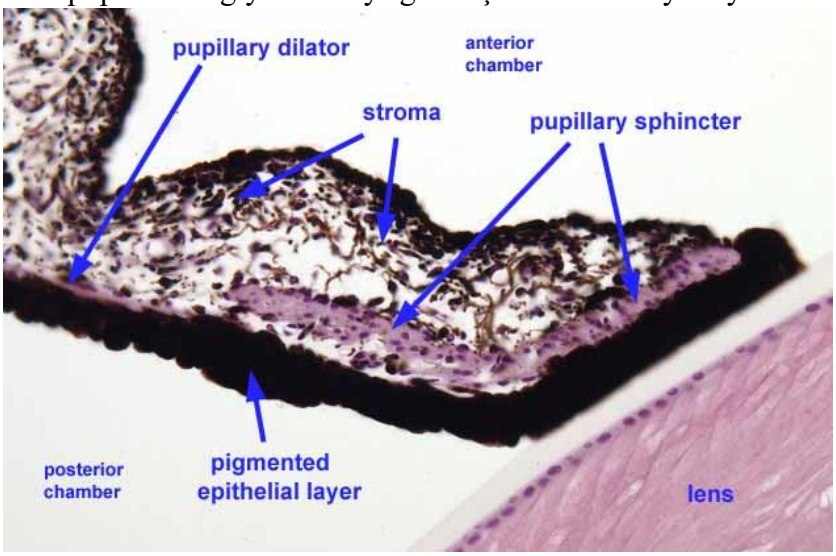
Şekil 47. Konjonktivanın bölümleri (121).

epitelle döşelidir (15). Karünkülün subepitelyal stromasında, kıl folikülleri, düz kas, sebase bezler, yağ-bağ doku, nadiren aksesuar lakrimal bez ve ter bezi görülür (15). Plika semilunaris ise, konjonktivanın yay şeklinde kıvrımıdır, karünkülün hemen lateralinde yer alır (15). Histolojik olarak plika semilunaris, konjonktivanın diğer alanlarına benzer ancak epitelde daha yoğun goblet hücresi mevcuttur ve nadiren stromada kıkırdak izlenebilir (15).

Gözün orta veya vasküler tabakası 3 bölümden oluşur: Koroid, silier cisim ve iris (76). Bu bölümlere toplu halde uvea alanı denir (15).

İris

İris, merkezindeki pupil aracılığıyla retinaya giren ışık miktarını ayarlayan ince bir diyafram dokudur (15). Sempatik veya parasempatik sinir uyarılarıyla genişleyip daralır. İris çapı ortalama 11-12 mm iken, pupil açıklığı 1-8 mm arasında değişir (15). Periferik olarak silier cisme tutunduğu alanda iris, en incedir ve bu alan iris kökü olarak adlandırılır (15).



Şekil 48. İris histolojisi (H&E) (122).

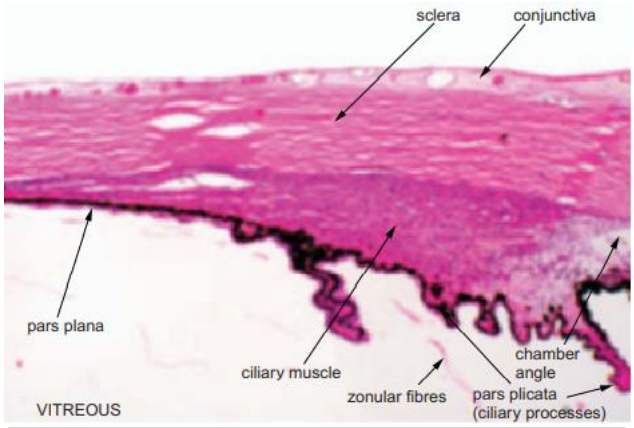
Yapısal ve gelişimsel olarak iris iki kısımdan oluşur, stroma ve posterior epitel tabakası (Şekil 48) (15). İrisin ön yüzü düzensiz ve girintili, çıkıntılıdır (76).

Pigment hücreleri ve fibroblast tabakalarının kesintili olarak devamından oluşmuştur (76). İris ön yüzeyinde döşeyici epitel bulunmaz (15). Stroma tabakası; melanositler, sinir lifleri, düz kastan oluşan gevşek bağ dokusu içine gömülmüş damardan zengin bir tabakadır (15, 76). İris rengi, stromal melanosit sayısına bağlıdır (15). Melanosit dışında, melanozom-içeren makrofajlar iris stromasında özellikle iris kökünde dağınık bulunur (15). İris stromasındaki kan damarları, özellikle erişkinlerde kalın kollajen lifler ile çevrelenmiştir (15).

İrisin, sfinkter pupilla kası sirküler olarak düzenlenmiş ve parasempatik inervasyona sahip pupili daraltan kastır (15) (Şekil 48). İrisin pupiller zon stromasının posteriorunda yerleşimli, yaklaşık 1 mm genişlikte bir kastır (15). Dağınık sitoplazmik melanozomlara sahip radial oryante düz kas lifleri olan dilatör pupilla kası da iris stromasında yer alır (15). Sempatik lifler tarafından inerve edilir ve pupil genişlemesini sağlar (15). İris, posteriorda, nöroektoderm kaynaklı, iki ayrı ama yakın ilişkide epitel tabakası içerir: Anterior epitel tabakası ve posterior iris pigment epitel tabakası (15). Anterior epitel tabaka hücreleri, iris stroması posterioru ile direk temas halinde olup dilatör pupilla kasının düz kas lifleri ile devamlıdır (15). Posterior iris pigment epitel tabakası, posterior çemberin aköz humoru ile direk temastadır (15). Her iki epitel tabakasının hücre sitoplazmalarında, iris stromasındakilerden daha iri çok sayıda melanozom bulunur (15). Yoğun pigmentli posterior iris epiteli, pupil açıklığı dışında göze ışık girişini engeller (86). Oküler ve okülokütanöz albinizm hastalarında, pigment epiteli ve stromal melanositler, normal kişilerden daha az sayıda melanin granülü içerir (15). İris

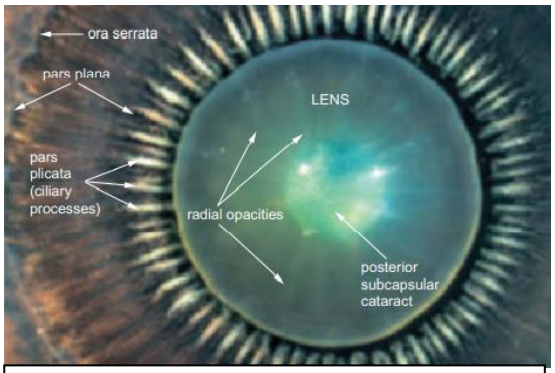
pigment epiteli, pupil kısmında kısa bir mesafe boyunca anteriora uzanım gösterir (15).

Silier cisim



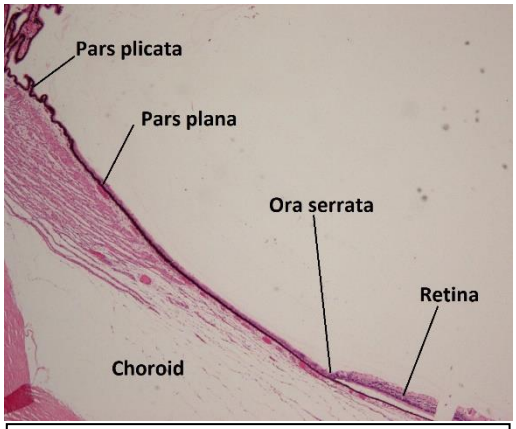
Şekil 49. Normal göz, silier cisim. Silier kasta hyalinizasyon olmaması hastanın genç yaşta olduğunu düşündürüyor (H&E) (123).

Uvea alanının orta kısmında, iris ve koroid arasında bulunur (15). Skleranın anterior bölümünde iç kısımda yer alan kalınlaşmış bir halka olarak görülür ve koroidin mercek hizasındaki uzantısıdır (76). Halka şeklinde 2 adet bileşeni vardır (15) (Şekil 49): Pars plikata ve pars plana. Silier cismin en öndeki kısmı, pars plikata (korona siliaris), yaklaşık 70 adet sagital oryante kıvrımlar (yaklaşık 2 mm uzunluk ve 0,8 mm yükseklikte) olan silier çıkıntıları içerir (15). Bu kıvrımlarla devamlı olan düz pars plana, yaklaşık 4 mm genişlikte olup posteriorda retinanın ön sınırı olan ora serrata ile birleşir (15) (Şekil 50). Silier cismin her iki kısmı, epitel, stroma ve düz kas içerir. Silier epitel, her ikisi nöral ektoderm kökenli iki epitel tabakası içerir (15). Bu iki tabakalı epitel aköz humorun posterior çembere

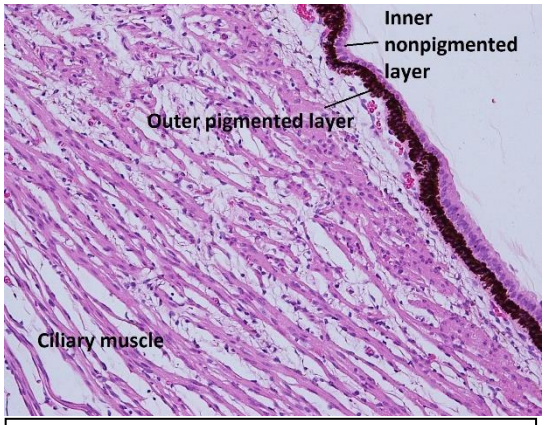


Şekil 50. Lens ve silier cisim, posteriordan bakış (123).

salgılanmasından sorumludur (86). İç siliyer epitel tabakası pigmentsiz olup, posterior çemberin aköz humoru ile temastadır. Aselüler zonula lifleri, pars plikatanın pigmentsiz silier epitel hücrelerinden başlar (15, 76). Ora serrata düzeyinde, nörosensor retina, pigmentsiz tek tabakalı silier epitel ile birleşir ve anteriora uzanarak irisin posterior epitel tabakasını oluşturur (Şekil 51) (15). Dış siliyer epitel tabakası ise, pigmentli olup ora serratada retina pigment epiteli ile



Şekil 51. Ora serrata düzeyinde, pars planadan retina ve koroide geçiş (H&E) (118).



Şekil 52. Pars planada, iç pigmentsiz ve dış pigmentli epitel hücre tabakaları (H&E) (118).

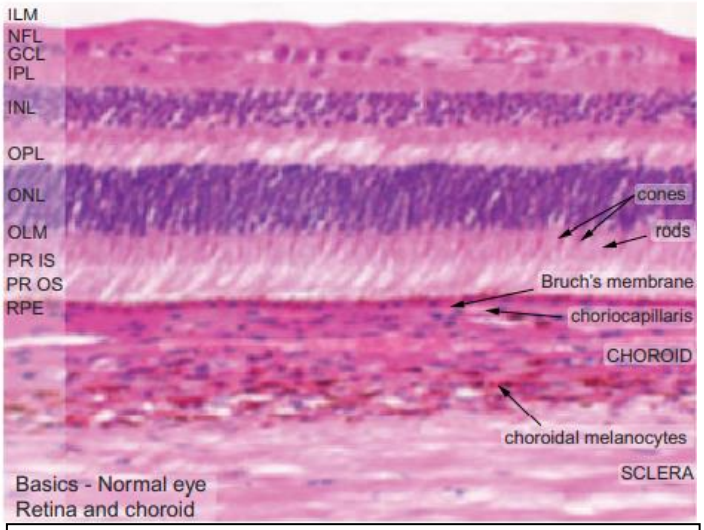
birleşir (Şekil 52) (15).

Silier cismin stroması, fibroblast, kan damarları, sinirler ve melanositlerden oluşur. Silier cisim, üç düz kas demetinden meydana gelir, göz akomodasyonunda görev alır (15). Silier kas lifleri arasında da pigmentli melanositler izlenir (15).

Koroid

Göz 2/3 posteriorunda bulunur (86). Koroid, damardan çok zengin gevşek bağ dokudan oluşup melanositten çok zengindir (86). Bu nedenle siyah renkli olup pupil dışında göze ışık girmesini önler (86). Silier cisimden optik sinire kadar uzanır (15).

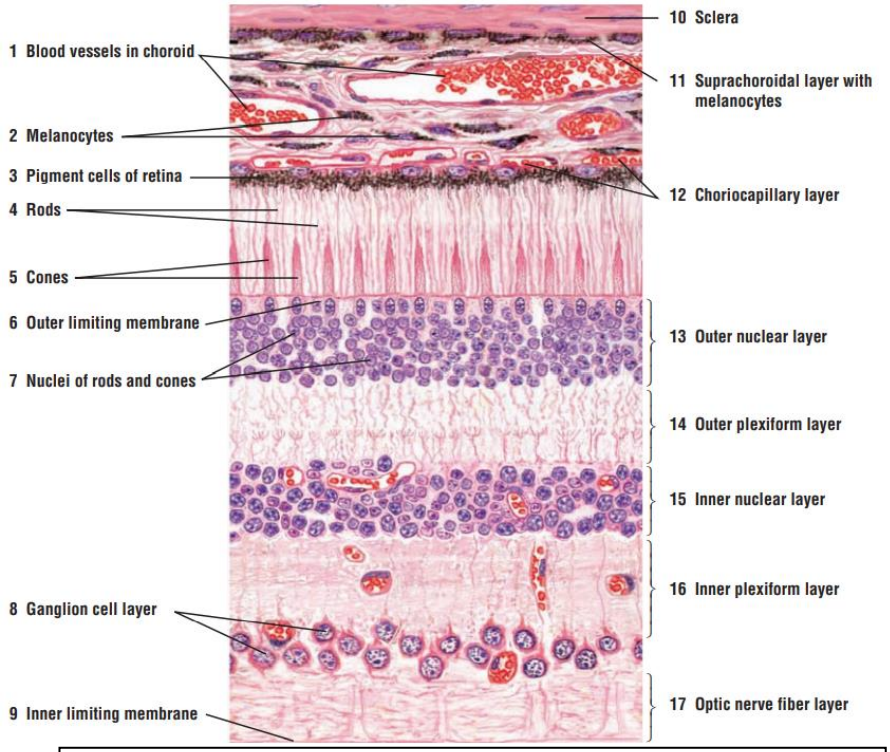
İki tabakadan oluşur. İç koriokapiller lamina, mikrovasküler yapıdan zengin olup dış retina tabakalarının beslenmesi için önemlidir (86). Koriokapiller lamina, retinadan ince eozinofilik amorf bir hyalin membran ile ayrılır (76). Bu yapıya "Bruch" membranı (Şekil 53) denir ve optik diskten (optik papilla) ora serrataya kadar uzanır (76). İç kısmı retina pigment epiteline sıkıca tutunmuştur (15). "Bruch" membranı, elektron mikroskobik olarak 5 tabakadan meydana gelmiştir. Orta tabaka elastik liflerin oluşturduğu bir ağdır. Bu ağın her iki yüzü kollajen lifler ile kaplıdır (76). Kollajen lifleri bir yüzde koriokapiller tabaka kapillerlerinin bazal laminası, diğer yüzde ise pigment epitelinin bazal laminası kaplar (76). Koroid stroması çok sayıda pigmentli melanosit içerir (15). Koroidal stromada ayrıca, kollajen lifler, düz kas, otonomik sinir sistemi nöronları, mast hücreleri (124), lenfositler ve monosit/makrofajlar (125, 126), antijen sunan hücreler (127) ve belirgin vasküler sistem bulunur (15). Koroid, skleraya melanositten zengin gevşek bağ dokusu ile, suprakoroidal lamina ile bağlıdır (76).



Şekil 53. Koroid ve retina (H&E) (118). (ILM: Inner limiting membrane, NFL: Nerve fiber layer, GCL: Ganglion cell layer, IPL: Inner plexiform layer, INL: Inner nuclear layer, OPL: Outer plexiform layer, ONL: Outer nuclear layer, OLM: Outer limiting membrane, PR IS: Inner segments of photoreceptors, PR OS: Outer segments of photoreceptors, RPE: Retinal pigment epithelium).

Retina

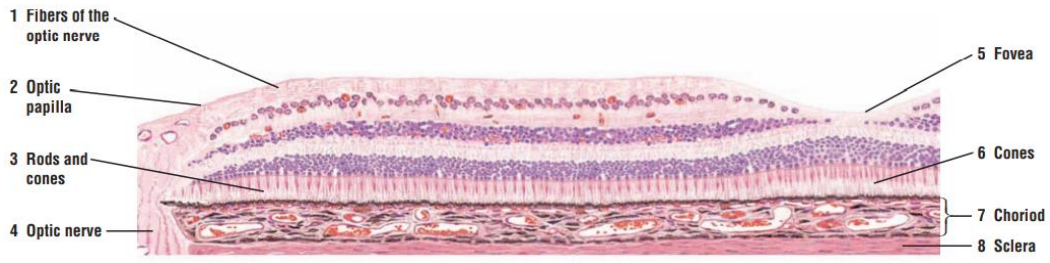
Gözün en iç kısmı olan retina, embriyonik optik kadehin iç ve dış tabakalarından, iki önemli alt tabaka ile gelişir: Retina pigment epiteli ve fotosensitif iç retinal bölge. Bu iki tabaka sıkı ilişkide olmayıp kafa travması gibi durumlarda kolaylıkla ayrılabilir, bu durum retina dekolmanı olarak adlandırılır (76). Dış pigmentli tabaka, basit kuboidal epitelden oluşmuş olup "Bruch" membranına ve koroidin koriokapiller laminasına tutunur (Şekil 54) (76). Bu yoğun pigmentli epitel, silier cisim ve iris posteriorunu kaplayan iki sıralı epiteli oluşturur. İç retinal bölge, nöral tabaka olup kalın ve çok katlı çeşitli nöron ve fotoreseptörlerden oluşur (86). Nöral yapısı ve görme fonksiyonu önde ora serrataya kadar uzanır, ora serrata önü fotosensitif değildir, silier cismi ve iris posteriorunu döşeyen iki sıralı kuboidal epitel ile devam eder (76).



Şekil 54. Koroid ve retina tabakalarının detayları (H&E) (45).

Retina pigment epiteli, bazal çekirdekli, küboidal-düşük kolumnar hücreden oluşur, bazal bölgesinde çok sayıda vajinasyon ve bu alanlarda bolca mitokondri bulunur (76). Hücre apeksinde ise; ince mikrovilli ve fotoreseptörlerin ucunu örten silindirik kılıflar vardır (76). Apikal sitoplazma ve mikrovilluslerde çok sayıda melanin granülü bulunur, deriye benzer şekilde burda melanin sentezlenir ve bu pigment fotoreseptörler uyarıldıktan sonra ışığı emme özelliği ile koroidi destekler (76, 86). Beyindeki nöroglial dokuya benzer olarak, retina nöronal hücreleri immünhistokimyasal olarak sinaptofizin ve Neun ("Neuronal nuclei") antikorları ile kuvvetli reaksiyon gösterir (15). Sinaptofizin ile ganglion hücre boyanması, iç ve dış pleksiform tabakalardan daha az yoğun iken Neun ile sadece ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada boyanma izlenir (15). Nörofilament proteini, optik sinir ile devam eden sinir liflerinin aksonlarını gösterir. Glial hücreler ve uzantıları ise GFAP ile reaksiyon gösterir (15).

Göz posteriorunda, optik sinirin hafif temporalinde sarı özelleşmiş retina alanı bulunur, makula lutea veya sarı nokta olarak adlandırılır (15). Burdaki bipolar hücreler ve ganglion hücreleri ksantofil pigmenti içerir (15). Makulanın merkezinde hafif deprese, görme netliğinden sorumlu fovea santralis alanı bulunur (Şekil 55) (15). Retina posteriorunda, retina sinir lif tabakasının aksonlarının birleştiği optik



Şekil 55. Göz küresi posterioru. Sklera, koroid, optik sinir, optik papilla, retina ve fovea (H&E) (45).

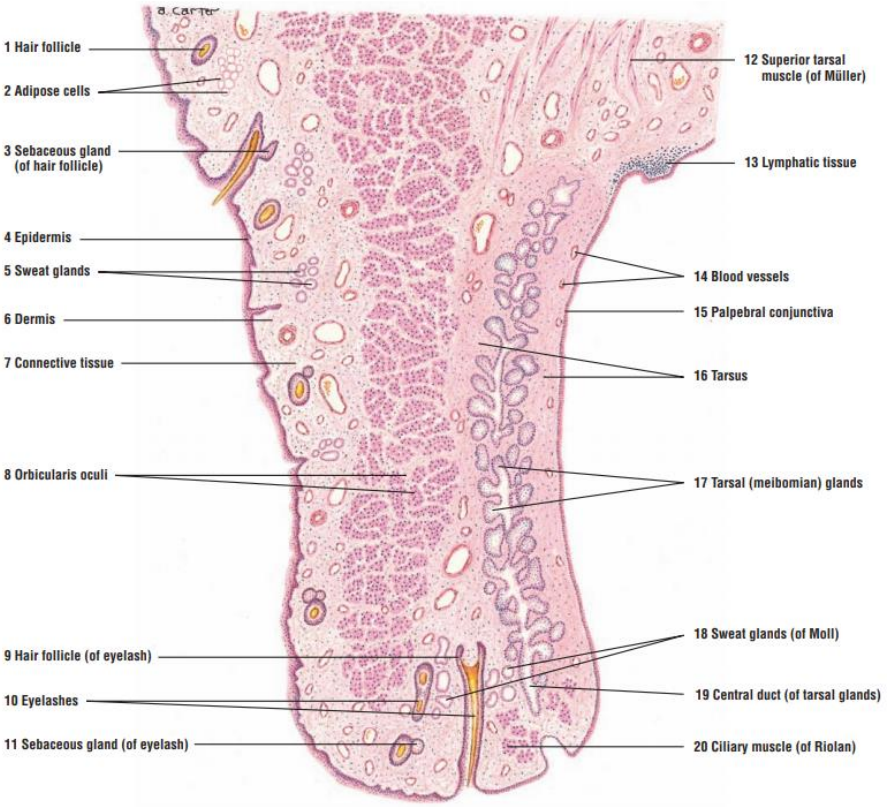
sinir başı, optik sinir veya kör nokta olarak adlandırılır (86). Optik disk 1,7 mm çapta olup fotoreseptör içermez, ayrıca ganglion hücrelerinden gelen sinir lif tabakası dışında diğer retina tabakalarını içermez (15). Optik sinir içindeki, santral arter ve ven optik diskte dallanarak mikrovasküler yapı oluşturur, böylece sinir lif tabakası boyunca, retinanın tüm kadranlarındaki iç tabakaların sinir ve glial hücrelerini besler (15).

Göz kapakları

Göz kapakları, kütanöz ve konjonktival kısımlar olarak ikiye ayrılabilir. Kütanöz kısım, mimik kas dokusu zemininde gevşek dermis ve çok katlı yassı epitel ile döşelidir (15). Palpebral konjonktiva komşuluğunda yoğun fibroelastik tabaka olan destek dokusu tarsus olarak adlandırılır (Şekil 56) (86). Tarsus, 20-25 büyük sebase bezi çevreler. Bu sebase bezler (Meibomian), çok sayıda asinüse sahip olup uzun santral duktus aracılığıyla göz kapağı kenarına açılır (86). Kıl folikülleri ile ilişkileri yoktur (76). Zeis bezleri, kirpik folikülleri ile bağlantılı küçük modifiye sebase bezlerdir (76). Apokrin bez olan Moll bezleri, sekresyonlarını kirpik foliküllerine boşaltırlar (76). Bunun yanında göz kapaklarında, ekrin ter bezleri salgılarını direk olarak deri yüzeyine bırakır (15). Küçük düz kas lifleri olan Müller kası, üst ve alt göz kapaklarında bulunur, üst göz kapağını kaldırıp alt göz kapağını aşağı çekerek göz kapaklarının açık kalmasını sağlar (15).

Temel lakrimal bez, orbitanın üst temporal bölgesinde bulunur. Açık boyanan granülleri olan büyük seröz hücrelere sahip asinüslerden oluşur, myoepitelyal hücreler ile çevrilmişlerdir (76, 86). Göz yaşı drenajı, kanalikül, lakrimal kese ve

nazolakrimal kanal aracılığıyla alt nazal konkaya açılır (15). Kanaliküller, nonkeratinize çok katlı yassı epitelle, distal lakrimal kese ve kanal goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı silli epitel ile döşelidir (15).



Şekil 56. Göz kapağı (Sagital kesit) (H&E) (45).

2.6. Diğer Primer Melanomların Olası Kökenleri

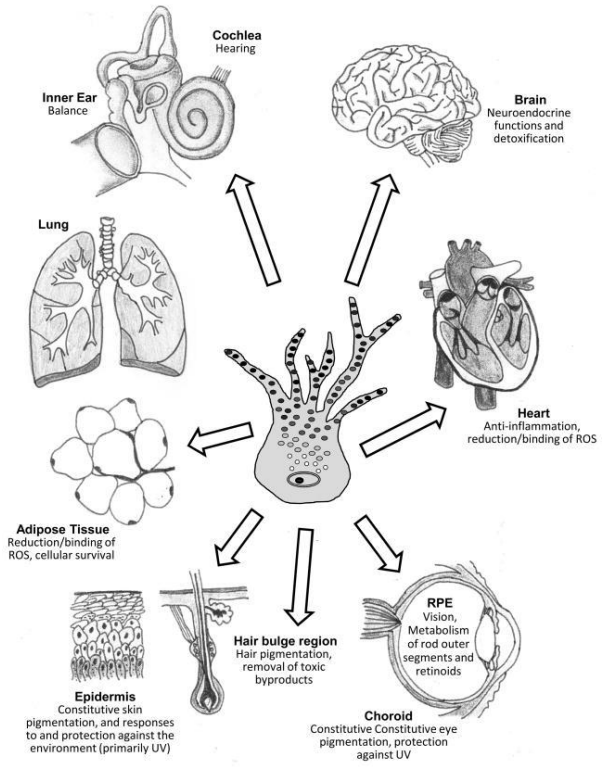
Deri, göz dışında melanomlar mukozal yüzeylerde de görülmektedir. Melanositlerin en iyi bilinen görevi, melanin üretmek ve memran bağımlı organeller olan melanozomlar aracılığıyla keratinositlere transfer etmektir (128). Deri gelişimi ve farklılaşması sırasında bu işlem sürekli gerçekleşir ve keratinositler için DNA çevresinde koruyucu bir kalkan oluşturur (129). Mukozal doku, güneşe maruz kalmadığı için UV korumaya ihtiyacı yoktur. Mukozal epitelde

melanositlerin neden bulunduğu tam olarak netleştirilememiştir (129). Ancak, sadece gelişim sırasında nöral krest göçündeki hatalardan kaynaklanmıyor olabileceği düşünülmektedir (129). Bu bölgelerde melanositlerin immün sistemde rol oynadığı ile ilgili artan kanıtlar mevcuttur (128).

Melanin, tirozin aminoasitinden oksidasyon basamakları sonucu oluşur. Bu işlem, vertebralılardaki temel antimikrobiyal savunma sistemidir (129). Bu basamak; lipopolisakkarit, peptidoglikan, bakteriyal hücre duvarı bileşenleri, maya ve küflerdeki hücre duvar bileşeni olan beta-1,3-glukan tarafından uyarılır (129). Melaninin, invaze olan bakteri veya diğer mikroorganizmaları, hapsetme, inhibe etme ve hatta öldürme kapasitesi mevcuttur (130-133). Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan semikinon, dopakinon, indolkinon gibi ara metabolitlerin ve reaktif oksijen radikallerinin de direk olarak mikroorganizma öldürme kapasitesi mevcuttur (129, 133, 134). Melanin, ayrıca bakteriyel toksinleri nötralize edebilir (130). İnsanlarda, hipopigmentasyon ile ilişkili pek çok genetik bozukluk aynı zamanda immün sistem bozukluklarıyla da ilişkilidir (130). Doğal bağışıklık sistemini düzenleyiciler, aynı zamanda melanogenezi uyarabilir ve melanositlerin ürettiği sitokinler, inflamatuar cevabı yönlendirir (135). Melanositler, antijen sunucu özelliklere de sahip olabilir (128). Amerikan ordusu çalışma verilerine göre, Vietnam savaşı sırasında, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık, açık ten renkli askerlerde Afrikan-Amerikan kökenli askerlere göre daha yüksek bulunmuştur (130). Doğal immün sistemdeki potansiyel rolü, melanositlerin neden mukozal yüzeylerde yerleştiğini açıklıyor olabilir (129).

Melanositler, beyinde de bulunur ve nöromelanin üretir (129). Beyin sapı boyunca izlenen katekolaminerjik nöronlarda, nörotransmitter sentezi yan ürünü olarak zamanla nöromelanin birikir (15). Mikroskopik olarak nöromelanin, kaba ve koyu kahverengi sitoplazmik granüler görülür (15). Santral sinir sisteminde melanositik melanin de bulunur, ancak bu leptomeningeal melanositlerde mevcuttur (15). Nöromelanin içeren nöronların, en geniş ve en yoğun popülasyonu, substantia nigra (siyah madde) yerleşimli dopaminerjik ve kolinerjik nöronlardır (15). Diğeri ise, ponsun üst seviyelerinde bulunan ve mezensefalonun alt seviyelerine kadar uzanan locus caeruleus (mavi nokta) yerleşimli noradrenerjik nöronlardır (136). Reaktif oksijen radikalleri ve metallere bağlanarak nöronları koruduğu düşünülmektedir (137, 138). Son yapılan bir çalışmada ise, nöromelaninin beyinde önemli miktarda bulunduğu ve toksisiteye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (139). Substantia nigradaki nöronlarda, nöromelanin miktarı yaş ile artar (138). Dopaminerjik nöronların substantia nigrada kaybı ise Parkinson hastalığına sebep olur (138). Parkinson hastalığında görülen Lewy cisimciği, sitoplazmik eozinofilik, iri, inklüzyon olup nöromelaninden küçük şeffaf bir halo ile ayrılır (15). Ayrıca, melanositler, beyinde nöroendokrin fonksiyon da göstermektedir (137, 140).

Özetle, melanositler yalnızca deride bulunup pigmentasyon ve UV koruma için çalışmayıp pek çok organda, bilinen veya bilinmeyen bambaşka görevlerle karşımıza çıkabilmektedir (Şekil 57) (137).

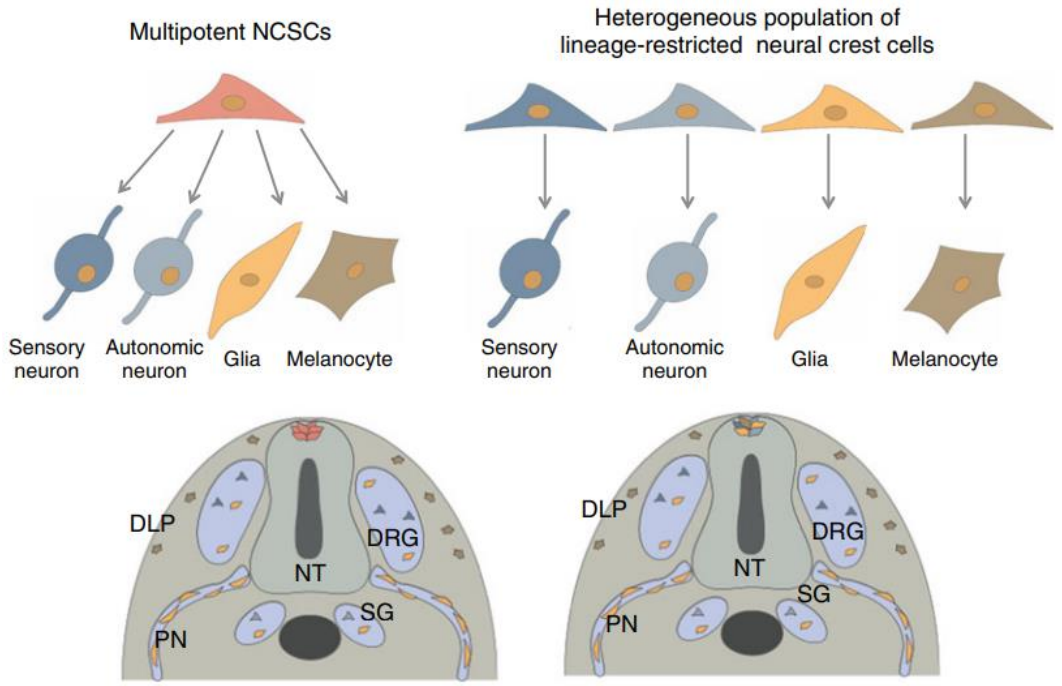


Şekil 57. Melanositlerin bilinen çeşitli dokulardaki dağılım şeması (137).

2.7. Melanom Tanımı

Melanom, pigment oluşturan hücreler (retina pigment epiteli, iris epiteli, gözde silier cisim, bazı nöronlar ve adipositler) ve baskın olarak deride bulunan melanositlerin malignitesidir (47). Deri dışında, göz (iris), konjonktiva, kulak (koklea), gastrointestinal sistem, leptomeninksler, oral ve genital mukozal membranlarda da görülür (141). Tüm deri kanserlerinin %5'ten azını oluşturmasına karşın, kanser ilişkili ölümlerin %80'inden sorumludur. (142, 143). Deri melanomları, epidermisin bazal tabakasından gelişim göstermekte olup kan damarları ve lenfatikler ile yakın ilişki içindedir, bu durum deri melanomlarının erken metastazından sorumludur (144, 145). İnsanlarda melanositler, intrauterin hayatın 50. gününde epidermiste tespit edilebilir (146). Embriyolojik olarak bu

melanositler, nöral krestten epidermal bazal tabakaya dorsolateral yolak boyunca göç ederler (147) (Şekil 58). Tümör hücrelerinin progresyonlarını sağlamak için, melanositlerin gelişim programını kullandıkları öne sürülmektedir (148).



Şekil 58. Vertebralılarda, nöral krest hücreleri, göç ve farklılaşma modelleri (149, 153) (NT: Nöral tüp, DLP: Dorsolateral yolak, SG: Sempatik ganglia, PN: Periferik sinir, DRG: Dorsal kök ganglia).

Vertebralıların embriyonik gelişimi sırasında, nöral krest, nöral tüpün (NT) en posterior kısmında oluşur. Sonrasında, nöral krest hücreleri, tabakalara ayrılarak dorsolateral yolak (DLP) veya ventral yolak boyunca göç eder. Dorsolateral yolak boyunca göç edenler melanositleri oluşturur. Ventral yolak boyunca göç edenler ise; duyu nöronları ve dorsal kök ganglionlarındaki (DRG) satellit glia hücrelerini, otonomik nöronları ve sempatik gangliadaki (SG) glia hücrelerini, periferik sinirlerin Schwann hücrelerini oluşturur. Bu göç sistemini açıklayan iki farklı model mevcuttur (Şekil 58). Soldaki modelde, göç öncesi nöral krest hücreleri,

homojen hücre popülasyonundan oluşup çok sayıda hücre tipine farklılaşabilme kapasitesine sahiptir (150). Bu modelde melanositler, multipotent nöral krest kök hücrelerinden gelişmektedir. Sağdaki modele göre ise, nöral krest, belirli hücre serilerine farklılaşma ("Lineage-restricted") özelliğine sahip progenitörlerden oluşmaktadır (151). Bu modelde, melanositler başka hücre tipine farklılaşma özelliği olmayan progenitör hücrelerden gelişmiştir. Gösterilmiştir ki, melanomu başlatan hücreler, embriyonik karşılıklarının özelliklerini kazanmaktadır (152). Melanomu başlatan hücrelerin moleküler özelliği ve dolayısıyla melanomun başlama mekanizması, embriyonik gelişim sırasında melanosit oluşum modeline bağlı olabilir (36, 153).

2.7.1. Melanom epidemiyolojisi

Avusturalya ve Yeni Zellanda, yılda 50/100.000'den fazla olgu oranı ile en yüksek melanom insidansına sahiptir (154). Amerika'da insidans, 100.000 kişide yaklaşık 30 iken, Avrupa'da insidans 100.000 kişide 20'ye düşmektedir (141). Latin Amerika'da, tropikal iklim ve yüksek UV radyasyon maruziyeti mevcuttur. Ancak, Arjantin, Brezilya, Meksika ve Kolombiya gibi ülkelerde veriler çoğunlukla hastanede yatan hastalara ait olduğundan, melanom insidans ve prevalansına ait değerler gerçeğin altındadır (142, 156). Örneğin, Brezilya'daki Ulusal Kanser Enstitüsü, 2018'de 6260 yeni melanom vakası olacağını tahmin etmiştir (158).

2.7.2. Melanom gelişimi ilişkili risk faktörleri

UVR ve Melanom İlişkisi: Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, güneş maruziyetinin yaygınlığı ve farklı paternleri, melanomda farklı sürücü mutasyonlarla ilişkilendirilmiş olup farklı sağkalım oranlarına sahiptir (159-162). UV radyasyon, direk olarak DNA ile etkileşime girerek ya da indirek olarak reaktif oksijen radikalleri oluşturarak melanom patogenezinde rol alır. UV radyasyon, DSÖ tarafından insanlar için karsinojen olarak kabul edilmiştir (163). Kronik UV radyasyon maruziyeti, epidermiste yüksek mutasyon yükü ile ilişkilendirilmiştir (14). UV radyasyon ilişkili artmış mutasyon yükü, melanomdaki yeni mutasyonların güçlü antijenik epitoplar oluşturması nedeniyle immünoterapi yanıtının yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. (159). UV ışınları 2 temel banttan oluşur, UVA ve UVB. UV ışını elektromanyetik spektrumdaki dalga boylarına göre, UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm), UVC (200-290 nm) olarak üç tipe ayrılır (164). Dalga boyu uzadıkça derinin alt tabakalarına giriş miktarı artar, ancak enerjisi azalır. Daha kısa dalga boylarında (UVB), daha uzun dalga boylarına (UVA) göre, emilimin dış öğelerden etkilenmesi daha fazladır (164). UVA dünya yüzeyine ulaşan UV ışınlarının %95'ini oluşturur. UVC'nin tamamı ozon tabakası tarafından emilir ve yeryüzüne ulaşmaz. UVB'nin ise %5'i ulaşır (164). Ancak günümüzde ozon tabakası kloroflorokarbonlar tarafından bozulduğundan daha fazla UVB ve hatta bir miktar UVC'nin yeryüzüne ulaşabildiği düşünülmektedir (164).

- UVB (290-320 nm): Dünyaya ulaşabilen UV'nin en aktif dalga boylarını içerir ve güneş yanığından sorumludur. UVB'nin minimal eritem oluşturmak için gereken dozu, UVA'dan 1000 kat daha fazladır. Minimal

eritem dozu, güneş ışınlarına maruz kaldıktan 24 saat sonra deride sınırları belirgin eritem oluşturan en düşük UV dozudur. UVB deri kanseri gelişiminde en fazla sorumlu tutulan dalga boylarına sahiptir, ancak günümüzde UVA'nın da deri kanseri oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (159). UV'nin indüklediği immünsupresyon, fotokarsinogenezde en önemli mekanizmadır. Suni bronzlaşma ya da solaryum deri hücreleri için genotoksik etkiye katkıda bulunup DNA hasarına yol açma potansiyeli taşır (165, 166).

Melanomda diğer risk faktörleri: Fenotipik olarak açık tenli beyaz ırkta (özellikle kızıl saçlı ve çilli bireylerde) melanom gelişme riski yüksektir (167). Çevresel ve fenotipik özellikler yanısıra melanom gelişimi genetik yatkınlık ile de ilişkilidir. Aile öyküsü ve çeşitli sayı ve özellikte nevüs varlığı da melanom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, edinilmiş nevüs, displastik nevüs, konjenital nevüs ve hücresel mavi nevüs melanom öncülü olarak kabul edilmiştir (168).

Özetlemek gerekirse, melanomda primer risk faktörleri ve klinik olarak uyarıcı işaretler (168):

- Değişim gösteren nevüs (en önemli klinik uyarıcı bulgu)
- Pek çok gen melanom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir: *CDKN2A (p16), CDK4, RB1, CDKN2A (p19), PTEN/MMAC1* ve *RAS.* Özellikle *CDKN2A (p16),* hem sporadik hem de herediter melanomda önemlidir. Bu tümör baskılayıcı gen, 9p21 bandında lokalizedir (168).

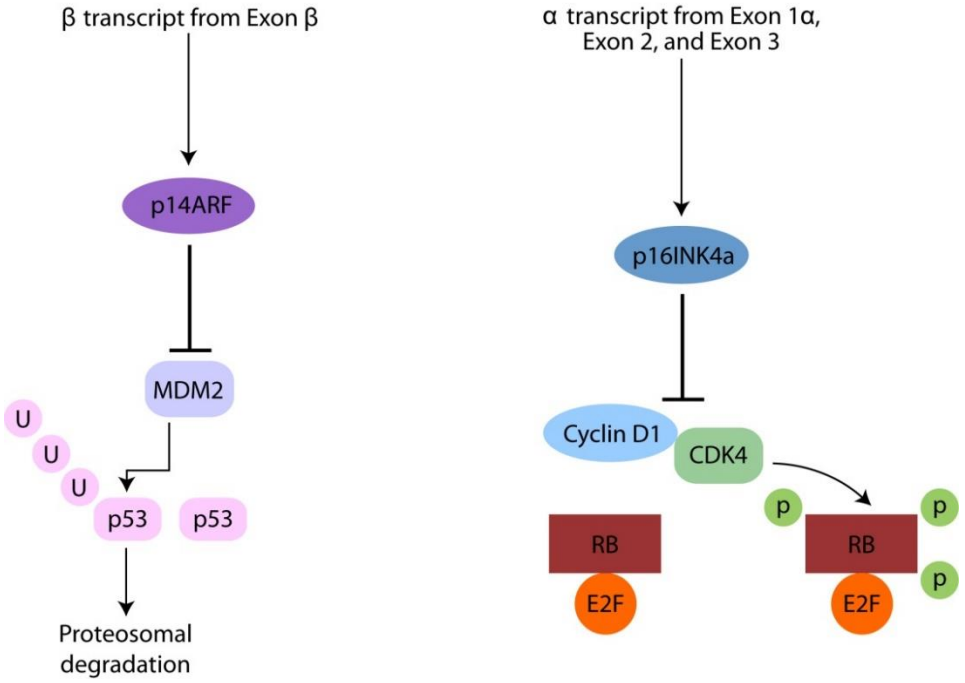
- Kseroderma pigmentozum veya ailesel atipik mol melanom sendromu: Bu genodermatozlarda melanom gelişme riski 500-1000 kat artmıştır.
- Ailesel melanom öyküsü olan hastada klinik atipik/displastik nevüs
- Sporadik klinik atipik/displastik nevüs (Özellikle sayıca 5-10'dan fazla ise)
- Birinci derece akrabada veya akrabalarda melanom (Özellikle birden fazla kişide mevcut ise)
- Çok sayıda sıradan/banal nevüs (100'den fazla)
- Önceki melanom öyküsü
- Erkek cinsiyet
- 50 yaşın üzerinde olmak
- Güneş duyarlılığı: Akut, yoğun ve aralıklı güneş yanığı öyküsü. Lentigo malign melanom buna istisnadır. Çünkü sıklıkla ileri yaş hastalarda ve baş-boyun yerleşimlidir. Yalnızca LMM ile benzer olarak, skuamöz hücreli ve bazal hücreli karsinomlar, uzun süreli güneş hasarı ile ilişkilidir (168).
- Açık renk deri fenotipi (mavi/yeşil göz rengi, sarı veya kırmızı saç, açık renk ten, güneş hassasiyeti)
- Mayo klinikte yapılan retrospektif vaka-kontrol çalışmasında; Parkinson hastalığı olanlarda melanom öyküsü olma olasılığı 4 kat artmış iken, benzer şekilde melanom olan hastalarda Parkinson hastalığı gelişme artmıştır (168, 169).
- Dev (erişkinde 20 cm'den büyük) konjenital nevüs varlığı
- Önceki melanom dışı deri kanseri öyküsü (Bazal hücreli veya skuamöz hücreli karsinom) (170).

- İmmünbaskılanma

Ailesel melanom

Ailesel melanom, melanomların %8-12'sinden sorumludur (14, 171). Displastik nevüs sendromu (Ailesel atipik mol ve melanom sendromu), otozomal baskın bir sendromdur. Hem çok sayıda displastik nevüs hem de melanom gelişme olasılığı birlikte artmıştır. Displastik nevüs sendromu olan bir hastada, 60 yaşına kadar melanom gelişme riski %50'den fazladır. Risk grubundaki kişilerde, bazen farklı lokalizasyonlarda melanom da gelişebilmektedir (14). Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (*CDKN2A*) ve *CDK4* ailesel melanomda izlenen temel yatkınlık genleridir (172). 9p21 lokusunda bulunan *CDKN2A* geni, tümör baskılayıcı gendir ve alternatif "splicing" mekanizması ile p16/INK4A ve p14/ARF ("Alternative reading frame") isimli iki proteinin sentezlenmesinden sorumludur (Şekil 59). P16/INK4A siklin-bağımlı kinaz inhibitörü; retinoblastom (RB) proteininin, CDK4/siklin D aracılı fosforilasyonunu inhibe ederek ve hücre döngüsünü G1/S kontrol noktasında ilerlemesini durdurarak tümör baskılayıcı rol oynar. P16 proteini ayrıca hücresel yaşlanmanın indüklenmesinde önemlidir. P16 fonksiyon kaybında, CDK4/siklin D aracılı RB fosforilasyonu gerçekleşir ve hücre döngüsü G1'den S fazına geçer. P14/ARF proteini ise, hücre döngüsünü durdurarak veya p53 yolağı ile apoptoza sebep olarak tümör baskılanmasında görev alır (14). P14/ARF proteini bu işlemi, p53'ün yıkımından sorumlu olan MDM2'yi inhibe ederek p53 protein yıkımını engelleyerek gerçekleştirir (14). *CDKN2A* geninde "germline" mutasyon, bu iki tümör baskılayıcı proteinin kaybına yol açar. Dünya genelinde melanom

gelişimine yatkın olan ailelerin %20-40'ında görülür (173). *CDKN2A* geninde germline mutasyon ve ailesel melanom gelişiminden sorumludur (174, 175). *CDK4* onkogeninde germline mutasyon ise, CDK4 proteininin p16/INK4A proteini ile bağlanan kısmında değişikliğe yol açarak, CDK4-Siklin D kompleksinin p16 tarafından inhibe edilmesini engelleyerek anormal proliferasyon sinyali oluşmasına yol açar (176).



Şekil 59. INK4a/ARF lokusunun gen ürünü: $p16^{INK4a}$/Rb yolağı, hücresel yaşlanmayı uyaran temel yolaktır. Bu yolağın kaybı melanom patogenezine katkı sağlar. Bu koruyucu hücresel yolağın kaybı, p53 kaybından daha zarar vericidir, neden melanositik tümörogenez için p53 kaybı gerekmediğini açıklar (177).

Goldstein ve ark. (178), pediatrik melanomlar ile ilgili 60 aileyi dahil ettiği bir çalışmada, 30 ailede *CDKN2A* geninde mutasyon saptarken diğer 30 ailede *CDKN2A* mutasyonu tespit etmemiştir (178). Bu aileler, 40 yıl boyunca prospektif olarak takip edilmiştir. 60 aileden, toplam 311 melanom tanısı alan hastanın 24'ü (%7,7), 20 yaşından önce saptanmıştır. Bu hastaların; 21'i 13 *CDKN2A* pozitif

ailede gelişirken, *CDKN2A* negatif 3 aileden 3 hastada pediatrik melanom görülmüştür. *CDKN2A* pozitif aileden gelişen ve biyolojik materyaline ulaşılabilen tüm hastalarda (n=19), aileleri ile uyumlu olarak *CDKN2A* mutasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca *CDKN2A* pozitif ailelerde gelişen pediatrik melanom vakalarında, 20 yaşından sonra tanı alan akrabalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda çok sayıda primer melanom gelişimi gözlenmiştir (%71 ve %38 sırasıyla, p=0.004). Buna karşın, *CDKN2A* negatif ailelerde, pediatrik çoklu primer melanom olgusu saptanmamıştır. Sonuç olarak *CDKN2A* mutasyon durumundan bağımsız olarak, melanom gelişme eğilimi olan ailelerde, pediatrik melanom olgusu görülme oranı, Amerika'daki normal popülasyona göre 6-28 kat yüksek bulunmuştur. Bu ailelerdeki çocuklarda, erken yaştan itibaren güneş koruması ve deri muayenesi ile melanom gelişme riskinin azaltılabileceği önerilmiştir (178).

2.7.3. Melanom Gelişiminde Major Sinyal Yolakları ve Tedavi İlişkisi

Melanositik nevüsler, sık görülen benign melanositik neoplazidir. Klinik ve histolojik özelliklerine göre ayrılan pek çok çeşidi bulunur. Olguların çoğunda, RAS sinyal yolağı bileşenlerinde, edinilmiş aktive edici mutasyon görülür (14). Ancak sadece bazı nevüslerden melanom gelişmektedir. Bunun bir açıklaması, onkogen-ilişkili yaşlanma olabilir (14). Normal insan melanositlerinde, aktive RAS veya BRAF belirli bir süre proliferasyona yol açar, sonrasında p16/INK4a (CDK4 ve CDK6 dahil bazı siklin bağımlı kinazların potent inhibitörü) birikimi kalıcı büyüme durmasını sağlar (14). Bu koruyucu mekanizma melanomda ve melanoma ilerleyen bazı öncül lezyonlarda bozulmuştur. Normal melanositlerden melanom

gelişimindeki basamaklar dizisi "melanomagenez" olarak isimlendirilir. Bu basamaklar tümüyle aydınlatılamamıştır. Melanomun agresif seyir ve tedavi direnci etiyolojisinin, gelişim basamaklarında gizli olduğu düşünülmektedir.

Deri homeostazı ve melanom progresyonunda etkili olan temel sinyal yolakları: Mitojen aktive protein kinaz (MAPK), fosfoinositid 3 kinaz (PI3K)-Akt, Wnt, B lenfositlerde kappa hafif zincir geninin transkripsiyonu için gerekli olan ("enhancer") nükleer faktör (Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB), JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription), transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) ve Notch olarak incelenebilir (179).

Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağı

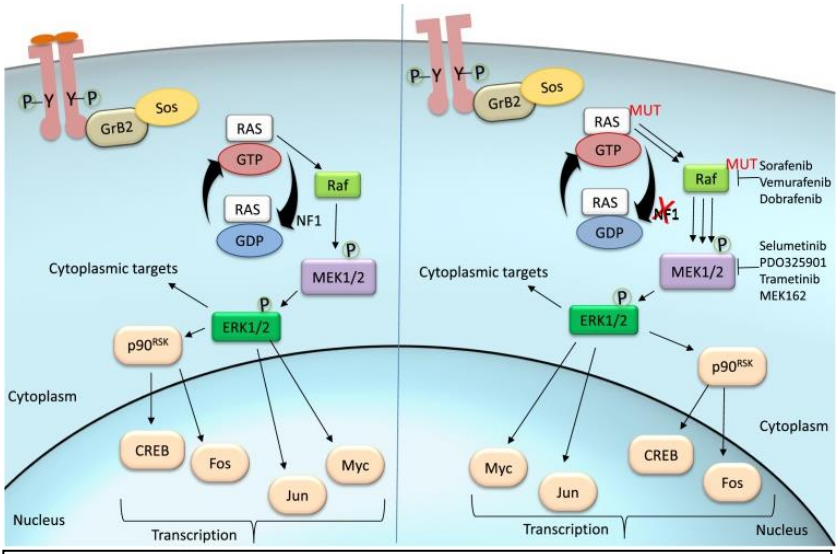
MAPK, hücre proliferasyonu, farklılaşması, gelişimi, göçü, apoptozu ve transformasyonu için önemli fizyolojik görevleri olan evrimsel olarak korunmuş bir sinyal yolağıdır (180, 181). MAPK yolağı, büyüme faktörleri, mitojenler, sitokinler gibi çok çeşitli hücre dışı sinyal tarafından uyarılıp organizmada temporal ve doku bağımlı etki oluşturur. Memelilerde 14 MAP-kinaz tanımlanmıştır, bunlar temel olarak 3 alt gruba ayrılır: Ekstraselüler sinyal ilişkili kinazlar (ERK), Jun N-terminal kinazlar (JNK) ve p38 kinazlar (182). Bu MAP-kinazların her biri bir MAPK-kinaz (MAPKK veya MAP2K) tarafından fosforlanarak aktifleştirilir, MAPKK veya MAP2K ise MAPKKK veya MAP3K tarafından aktifleştirilir. Yani MAPK'lar bir üstündeki kinazlar tarafından fosforillenmedikçe etkinleşmezler (183). Şimdiye kadar tanımlanmış en az 7 MAPKK (MAPK/ERK kinaz (MEK) 1-7 (MEK1-7)) ve birkaç adet MAPKKK mevcuttur (184). MAP3K'lar çok farklı

ailelerden proteinleri içerir. Bunlar Raf izoformları, 1001-aminoasit protein (Tao), Mos proteinleri ve diğerleridir (184). Bu kinazlar, ERK, JNK veya p38 MAP-kinazları aktive ederek çeşitli substratların ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna sebep olarak belirli hücresel cevabı uyarır (179).

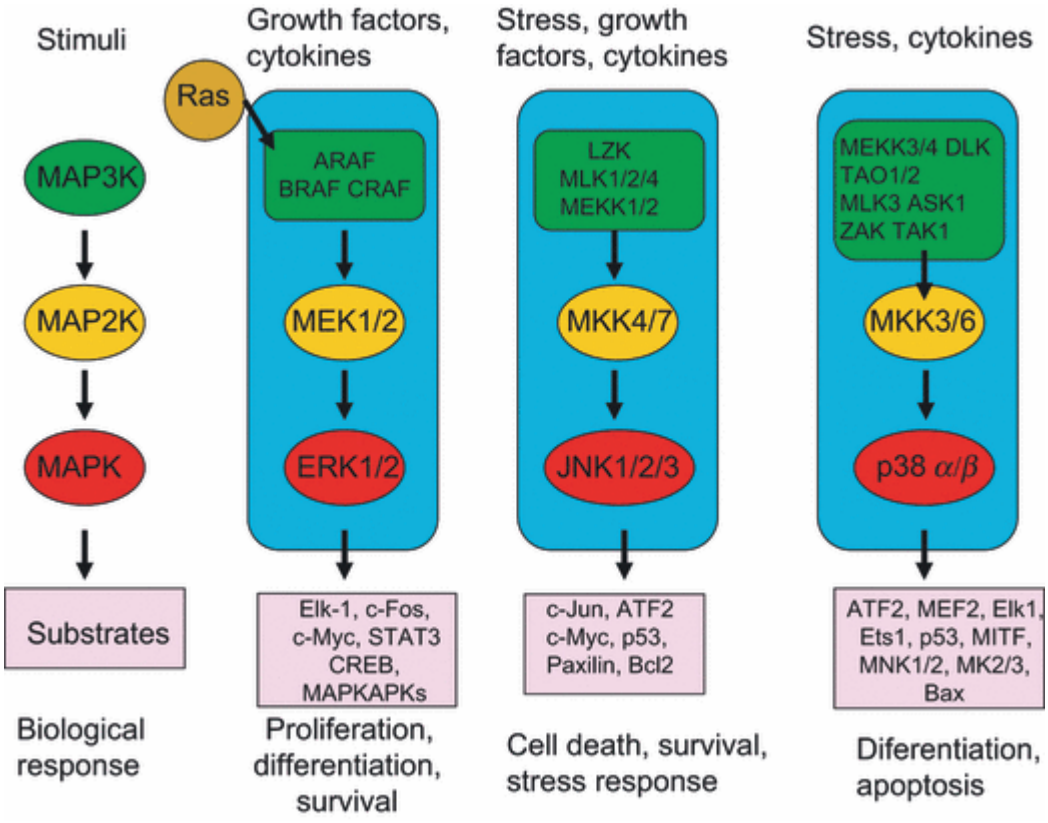
ERK yolağı memeli hücrelerinde en iyi tanımlanmış MAPK yolağıdır. Ne tesadüf ki bu yolak melanom gelişimi ve progresyonu ile yakın ilişkilidir (179). Bu MAPK aksında, MAP3K rolünü serin/treonin kinazlardan Raf ailesi üstlenir. Raf, Ras/GTP bağlayıcı üniteye sahiptir (185). İlk olarak transforme retrovirüslerin genomundan elde edilen *Ras* gen ürünü olan Ras proteinleri (H-ras, N-ras, K-ras), MAPK dışında çeşitli yolakların aktivasyonunda da görevli plazma membranında yerleşimli küçük GTPazlardır (14). RAS proteinleri, membran ilişkili küçük G proteinleri ailesinin bir üyesidir. G proteinleri, guanozin nükleotidlerine (guanozin trifosfat (GTP), guanozin difosfat (GDP)) bağlanırlar. RAS proteini, GTP ile bağlandığında aktif ve GDP ile bağlandığında inaktif duruma geçer (14, 186). Bu işlem, guanin nükleotid değiştirme faktörleri ("Guanine nucleotide exchange factors-GEFs") aracılığıyla GTP bağlanması (Aktif Ras) ve GTPaz-aktive edici proteinler (GAPs) tarafından GTP'nin hidrolizi ile (GDP bağlı inaktif Ras) yönlendirilir (179). GAPlar, RAS aktivitesinin kontrolden çıkmasını önler (14). Tirozin kinaz reseptörlerinin, büyüme faktörleri tarafından uyarılması ile reseptör dimerizasyonu, tirozin rezidülerinden çapraz fosforlanma ile sonraki intraselüler proteinler için bağlanma alanı oluşturur (179). MAPK yolağında, reseptörün sitoplazmik fosfotirozin rezidüleri, "growth" faktör reseptör-bağlı protein 2 (Grb2) adaptör proteini için bağlanma alanı oluşturur (179). Grb2, guanin nükleotid

değiştirme faktörü (GEF) olan Sos ("son of Sevenless") proteinini çağırarak Ras proteininin fosforlanmasını sağlar (Şekil 60).

Ras/GTP, ileri aktivasyon için Raf kinazları plazma membranına çağırır. Ras, GAP tarafından uyarıldığında, GTP GDP'ye hidrolize olur ve Raf fosforile olarak aktive olur (187). A-Raf, B-Raf ve C-Raf; MAPK yolağının efektör proteinleri olup MAPKK MEK1/2'yi fosforile eder (Şekil 61) (188). Raf izoformları, MEK'leri aktive etme kapasitesine sahip olup en güçlü aktivatör B-Raf'tır (179). Fosforile ve aktive MEKler, MAP/ERK yolağının son efektörü olan ERK1/2'yi fosforile eder (179). ERK aktivasyonu da sitoplazma ve nükleusta çok çeşitli proteinlerin fosforilasyonu ile sonuçlanır. ERK yerleşimi, hedef proteini belirler (179). Sitoplazmada ERK, hücre iskelet proteinlerini fosforile ederek hücre hareketlerini ve adezyonu etkiler (189). Nükleusta ise ERK; $p90^{RSK\ (Ribozomal\ S6\ Kinaz)}$, c-Fos, c-Myc ("Avian myelocytomatosis virus oncogene cellular homolog"), and c-Jun gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive eder (190).



Şekil 60. Mitojen aktive protein kinaz (MAPK)/ Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) yolağı (179).



Şekil 61. Üç temel MAPK yolağı, ekstraselüler düzenlenen kinaz, c-Jun *N*-terminal kinaz ve p38 (188).

MAPK yolağının melanomdaki aktivitesi

Normal epidermal hücrelerin, deri bariyerini korumasında MAPK yolağı çok önemli rol oynamaktadır (191). Melanositlerde de MAPK proliferasyon ve diferansiasyonu düzenlemede görev almaktadır (47). Örneğin MİTF, ERK yolağının hedeflerinden biridir. MİTF aracılığıyla ERK yolağı melanosit sağkalımı, melanin sentezi ve melanositin kaderinin belirlenmesi gibi fonksiyonları etkiler (192). Düzensiz MAPK sinyali ve ERK aktivasyonu, melanom progresyonuna yol açabilir (179).

Kanser hücrelerinde saptanan bazı RAS mutasyonları, RAS proteininin GTPaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bu durumda, RAS proteini GTP ile

bağlı olarak sürekli aktif halde kalır. Sürekli aktif RAS, hücrenin büyüme öncülü sinyalleri sürekli almasına sebep olur. RAS proteinlerindeki fonksiyon-kazandırıcı mutasyonlar, RAS proteinleri için fren görevi gören GAP'lardaki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar ile aynı sonuçlara yol açar. *NRAS* geninde görülen Q61 mutasyonu, melanomda baskın olarak görülen *RAS* mutasyonlarından biridir (196). Ras proteininde intrinsik GTP hidroliz aktivitesi inhibe olur ve sürekli Ras aktivasyonu ile sonuçlanır. *NF1* tümör baskılayıcı geni tarafından kodlanan bir GAP olan nörofibromin proteininde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar, ailesel nörofibromatozis tip 1 gibi kalıtsal kanser sendromlarına sebep olur. *NF1* inaktivasyonu içeren melanomlar ise kanser genom atlas projesinde, ayrı bir genetik alt tip olarak kabul edilmiştir (14, 193). *BRAF* V600E, deri melanomunda en sık mutasyona uğrayan genetik yerleşimdir (194). Mutant *BRAF* V600E sonucu, B-raf kinaz aktivitesi yükselir, takip eden basamaklar sürekli aktif kalır ve negatif kontrol mekanizması bozulur (195).

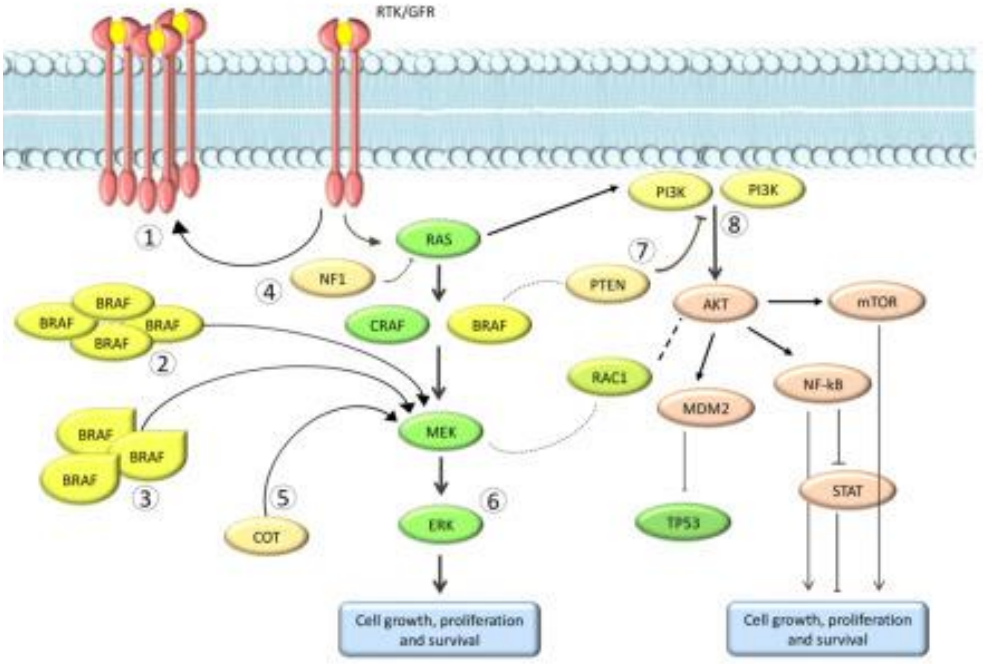
MITF dışında, aktivatör protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktör ailesi de (c-Jun ve c-Fos dahil), MAPK yolağının direk hedefidir ve melanomda; progresyon, proliferasyon, göç, apoptoz ve hücre sağkalımı ile güçlü ilişkilidir (197). TCGA (The Cancer Genome Atlas) verilerine göre, *TERT* promoter mutasyonu da melanomda sıklıkla görülmekte olup *BRAF* alt tipinde %75, *RAS* alt tipinde %72 ve *NF1* alt tipinde %83 izlenmektedir (194). Bu durum, MAPK yolağı aktivasyonu ile *TERT* ekspresyonu arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Sürekli MAPK yolak aktivasyonu, ERK tarafından ETS1

transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu ve aktivasyonunu sağlar (198). Mutant *TERT* promoter bölgesinde de ETS1 bağlayıcı bölgeler bulunur. Epigenetik düzenleyiciler de melanomda MAPK yolağında değişikliğe yol açabilir. Örneğin, *miR-524-5p, BRAF* ve *ERK2* transkripsiyonunu azaltır ve aktivitesi MAPK yolağı ile ters orantılıdır, miR-524-5p aşırı ekspresyonu, MAPK/ERK sinyalini inhibe ederek, tümör proliferasyonu ve melanom hücre göçünü engeller (199).

Melanomda MAPK yolağını hedefleyen tedaviler

MAPK yolağını hedefleyen pek çok ajan geliştirilmiş veya klinik çalışmaları devam etmektedir. Özellikle; Ras, Raf, MEK, ERK inhibisyonu, birçok kanserde tedavi hedefidir. Sorafenib, çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür. Hedefleri arasında, B-raf, platelet-kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR) ve vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü (VEGFR) sayılabilir (Şekil 60). Ancak ileri evre melanomda tek ajan veya kombine tedavide başarısız olmuştur (200, 201). Vemurafenib, dabrafenib ve encorafenib ise BRAF V600E inhibitörleridir. Vemurafenib metastatik melanomda da iyi tedavi yanıtı ile ilişkilidir (202). İkinci jenerasyon MEK inhibitörü olan selumetinib, melanomda antitümör aktivite göstermesine rağmen progresyonsuz sağkalımda başarılı olamamıştır (203). Yeni jenerasyon MEK inhibitörleri, trametinib ve MEK162, BRAF mutant melanomlarda umut vadetmektedir (204). Tüm gelişmelere rağmen, yan etkiler ve/veya ilaç direnci nedeniyle MAPK inhibitörleri, diğer kemoterapötiklerle birlikte ve bazen de cerrahiye ek olarak

kullanılabilmektedir (205). En sık görülen direnç mekanizmaları (Şekil 62) MAPK bağımlı veya bağımsız olarak ikiye ayrılabilir. MAPK yolağı bağımlı olarak gelişen direnç mekanizmaları; BRAF amplifikasyonu veya alternatif "splicing" ile MAPK yolağı aktivasyonu; *RAS*, *MEK1/2*, *ERK1/2* genlerinde aktive edici farklı mutasyonların kazanılması; Raf izoform değişimi olarak gösterilebilir (206, 207). MAPK yolağı bağımsız gelişen direnç mekanizmaları ise reseptör tirozin kinaz aktivitesinin çeşitli yollarla (Örneğin, farklı ligandlarla



Şekil 62. MAPK yolağında en sık direnç mekanizmaları. 1) RTK upregülasyonu. 2) BRAF amplifikasyonu. 3) BRAF alternatif "splicing". 4) NF1 kaybı. 5) COT aşırı ekspresyonu. 6) ERK aktivasyonu. 7) PTEN kaybı. 8)Alternatif yolakların aktivasyonu (207).

bağlanabilmesi gibi) devamının sağlanması olarak sayılabilir (179, 207).

BRAF inhibisyonuna direnç, programlanmış hücre ölüm ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonu ile de kazanılabilir. PD-L1 ekspresyonu; efektör T hücrelerine anerji sinyali göndererek etkisizleştirip immün cevapta baskılanmaya yol açar (208). Bu

nedenle programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1) reseptörü tedavi hedefi olup PD-1'e karşı yeni antikorlar (Örneğin, PDR001(Spartalizumab)) melanom için denenmektedir (209).

2.7.4. Melanomda moleküler sınıflama

Kütanöz melanomda, en sık mutasyona uğrayan onkojenik yolak, mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolağıdır. Melanomların %90'ından fazlasında MAPK yolağında artmış aktivite izlenir (210).

Wiesner ve ark.'ın yaptığı çalışmada (193), kanser genom atlas projesinde, en sık mutasyona uğrayan gen paternine göre kütanöz melanomlar dört moleküler alt gruba ayrılmıştır (Şekil 63) (193, 194):

1) *BRAF* alt tipi
2) *NRAS* alt tipi
3) *NF1* alt tipi
4) "Triple wild" tip ("non-*BRAF*, non-*NRAS*, non-*NF1")*

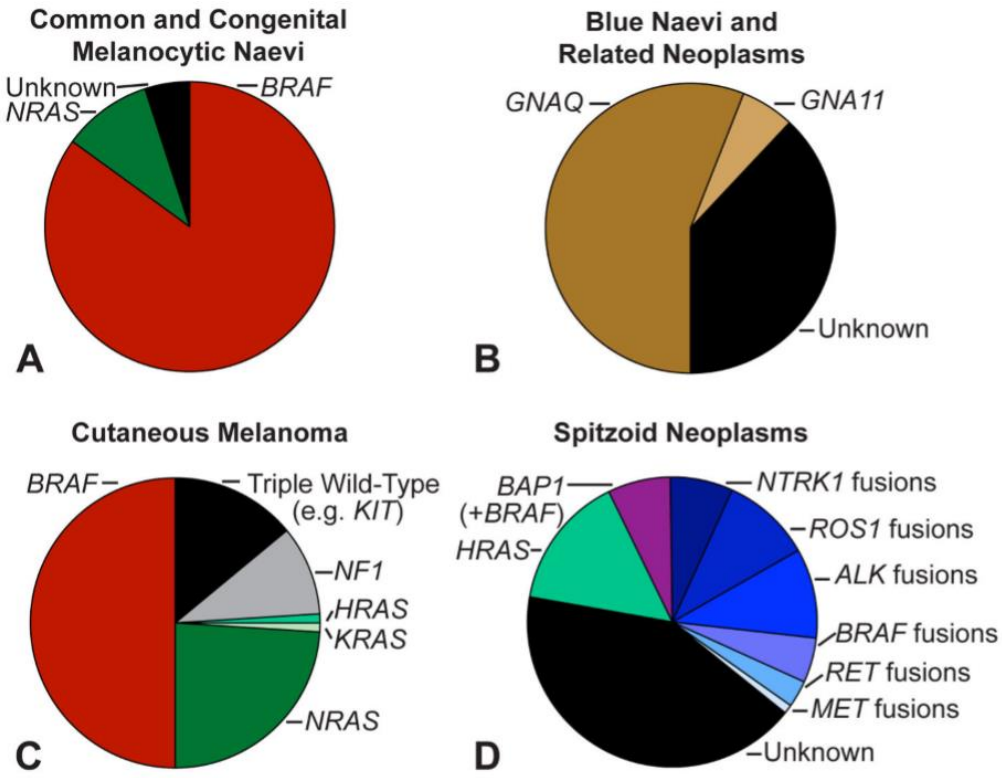
En önemli grup, tüm kütanöz melanom vakalarının yaklaşık %35-%50'sini oluşturan, *BRAF* geni V600 kodon mutasyonu içeren melanomlardır (194). Bu mutasyon ile MAPK yolağında sinyal iletimi artarak proliferasyon ve farklılaşmaya sebep olur. Bu grup *BRAF* alt tipi olarak da isimlendirilmiştir. *BRAF* mutasyonu sıklıkla, aralıklı güneş gören deri bölgelerinde gelişir (210).

RAS genlerinde aktive edici mutasyonlar melanomların %25'inde gelişir, bunlar *RAS* alt tipi olarak adlandırılır (194). Vakaların yaklaşık %24'ü *NRAS* mutasyonu içerirken, *HRAS* ve *KRAS* 'hot-spot' mutasyonları %1'den az vakada görülür. *NRAS* mutasyonu, en sık Q61 kodonunda ve daha az sıklıkla G12 ve G13

kodonlarında gerçekleşir (%10-25) (211). Primer melanomlarda, *BRAF* ve *NRAS* mutasyonu aynı melanomda farklı hücre klonlarında izlenebilirken tek hücre düzeyinde "mutually exclusive"dir (212). Buna karşın, tümör oluşumunda ilerlemeye sebep olan *TP53* gibi pek çok gende sekonder mutasyon, tüm moleküler melanom alt tiplerinde izlenebilir. (213, 214)

NF1 alt tipinde, *NF1* inaktivasyonu görülür, vakaların %10'u bu gruptadır. *NF1* geni, *RAS* geninin negatif düzenlenmesinde görev yapan önemli bir tümör baskılayıcı gendir. NF1 geninde inaktivasyona sebep olan değişiklikler "nonsense", "frame-shift" veya "splice"-bölge mutasyonlarıdır (215). NF1 mutasyonları daha sık olarak dezmoplastik melanom ve kronik güneş gören deri bölgelerinde oluşan melanomlarda görülür (216). NF1 mutasyonları, sıklıkla MAPK/ERK yolağını hafif olarak aktive eden mutasyonlarla birlikte görülür (217). *BRAF, N/H/KRAS* veya *NF1* mutasyonlarını içermeyen ve heterojen bir grup olan "üçlü negatif alt tip" ("triple wild-type subtype") ise, akral ve mukozal melanomlarda daha sık görülen *KIT* mutasyonları (218), uveal melanomlarda sürücü mutasyon olarak iyi bilinen *GNAQ/GNA11* mutasyonları (219, 220) veya *BRAF* veya *RAF1* genlerini ilgilendiren rearanjmanları içeren tümörlerden oluşur (193).

Bunlar dışında melanomda sık karşılaşılan diğer mutasyonlar, *TP53*, *CDKN2A*, fosfataz ve tensin homolog (*PTEN*) tümör baskılayıcı genleri ve *TERT* promoter mutasyonlarıdır (194).



Şekil 63. Kütanöz melanomlarda sık görülen genetik değişiklikler. **A.** Edinilmiş nevüsler sıklıkla *BRAF* sıcak nokta mutasyonları taşır, konjenital nevüsler sıklıkla *NRAS* sıcak nokta mutasyonları taşır. **B.** Mavi nevüs ve ilişkili melanositik neoplaziler, sıklıkla *GNAQ* ve *GNA11* aktive edici mutasyonlarını içerir. *GNAQ* mutasyonları deri neoplazilerinde baskın iken, *GNA11* ve *GNAQ* mutasyonlarının her biri uveal melanomların %40'ında izlenir. **C.** Kütanöz melanomlar %50 *BRAF* sıcak nokta mutasyonları, %25 *NRAS* ve nadiren *KRAS, HRAS* mutasyonları, %10 ise *NF1* kaybı izlenir. Üçlü negatif melanom alt tipi, heterojen bir grup olup sık görülmeyen *KIT, CTNNB1* sürücü mutasyonları ve genomik rearanjmanları içerir. **D.** Deri melanomları, banal ve mavi nevüslere kıyasla Spitz tümörler sıklıkla farklı kromozomal değişiklikler içerir; olguların %50'sinde *ALK, ROS1, NTRK1, BRAF, RET, MET* kinaz translokasyonları gözlenir, nadiren bunlar diğer melanositik tümör alt tiplerinde de izlenir. *HRAS* mutasyonları sıklıkla dezmoplastik histolojik fenotip (dezmoplastik Spitz nevüs) ile ilişkilidir. *BAP1* değişiklikleri sıklıkla aktive edici *BRAF* mutasyonları ile beraber görülür ve epiteloid morfoloji ile ilişkilidir (193).

Melanomda en sık görülen mutasyonlardan olan telomeraz revers transkriptaz (*TERT*) promoter mutasyonları, UV radyasyon imzası taşır ve kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir (221-224). *TERT* promoter mutasyonları, tüm moleküler melanom alt tipleri arasında benzer oranda dağılıma sahiptir. Paradoksik olarak, *TERT* promoter mutasyonları, aşikâr malign hücrelerde premalign nevüs

hücrelerine göre daha kısa telomer uzunluğuna sebep olur (159). Yakın zamanda yapılan in vitro çalışmalar göstermiştir ki, *TERT* promoter mutasyonları, en kısa telomerleri onarıp replikatif yaşlanmadan hücreyi koruyarak, erken dönemde ölümsüzlüğe neden olur (159). Kısa telomerler genomik instabiliteye sebep olur, *TERT* promoter mutasyonu olan hücrelerde, hücre proliferasyonunu devam ettirmek ve telomer krizini önlemek için telomeraz seviyesini yükseltmek önemlidir (225).

2.7.5. Melanom Tanısı:

Şüpheli pigmentli lezyonlar klinik olarak değerlendirilirken "ABCDE" kriterleri uygulanır. "ABCDE" kriterleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (149).

- Asimetri
- Sınır düzensizliği (Border)
- Renk değişikliği (Colour)
- Boyut (Diameter)
- Lezyonun evrimi: Renk, şekil veya boyut değişikliği (Evolution)

Melanom için genel kabul gören boyut kriteri 4 mm ve üzeri olarak değerlendirilse de bugün melanom 4 mm veya altında ölçülen boyutta olabilmekle birlikte yanlış olarak aşırı tanı koyma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (149, 226).

Aynı bireydeki nevüsler, temel olarak birbirine benzerken melanom sıklıkla nevüsten farklılık gösterir, bu "Çirkin ördek" belirtisi olarak adlandırılır. 'ABCDE' kriterleri ile değerlendirildiğinde, 'çirkin ördek' belirtisi hastaların eğitimi ve kendi

kendilerini muayene etmeleri ve erken tanı açısından önemlidir (227). Tanıda, dermoskopi duyarlılığı artırmakta olup çok sayıda atipik nevüsü olan hastalarda otomatize videodermoskopi takipte yararlı olmaktadır. Yüksek çözünürlüklü resimler ile tüm vücut görüntüleme de erken tanı olasılığını artırmaktadır (228).

Melanomda kesin tanı, minimal cerrahi sınır ile çıkarılan tam kat eksizyonel biyopsi materyalinin, uluslararası rehberlere göre patolojik incelemesi ile gerçekleşmektedir. Patoloji raporu, AJCC'nin ("The American Joint Committee on Cancer", Amerikan Kanser Ortak Komitesi) 8. baskısında ve DSÖ'nün 2018 yılında yayınlanan Deri Tümörleri kitabında önerildiği şekilde, tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflamasını izlemelidir (229). Patoloji raporunda, maksimum tümör kalınlığı (Breslow) en yakın 0,1 mm'yi içerecek şekilde (Örneğin, 0.05 mm 0.1 mm olarak yuvarlanıyor) ölçülmeli, ülserasyon varlığı ve cerrahi sınır durumu belirtilmelidir (230). AJCC'nin 8. baskısında yer almamakla birlikte mitotik oran ve regresyon durumu prognostik önemi açısından her kalınlıktaki tümör için önerilmektedir (231). Anatomik bölge (mukoza ve konjonktiva gibi ekstrakütanöz bölgeler dahil) ve derideki güneş hasarının derecesi belirtilmelidir. Patoloji raporu, melanom tipini (yüzeyel yayılan melanom, lentigo malign melanom, akral lentijinöz melanom, nodüler melanom ve diğerleri) de içermelidir. Nadiren, melanom, dermal melanositlerden (dev konjenital nevüsten gelişen melanom, malign mavi nevüs ve spitzoid lezyonlar) köken alabilir, bu durum raporda yer almalıdır (149).

Melanom tanısında altın standart klinik özellikler eşliğinde histopatolojidir. İmmünhistokimya ya da tümörlerin genomik analizindeki son gelişmeler, bazen

tanıya önemli katkı sağlayabilmektedir. Bugün kullanılan klinikopatolojik melanom sınıflaması, Avusturalya'dan Vincent McGovern (232) ve Amerika'dan Wallace Clark'ın (233) çalışmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmalar, 40 yıl öncesine dayanmakla birlikte kütanöz melanomların, epidermisteki melanositlerden, gelişiminin anlaşılmasında önemli katkıları olmuştur. Epidermal melanositlerden melanom gelişiminde 2 temel ilerleme evresi mevcuttur:

1. Radial büyüme evresi: Erken lezyonlar pigmentli yama veya plak olarak tanınabilir. Horizontal eksen boyunca genişlerler.
2. Vertikal büyüme fazı: Diğer ilerleme evresinde ise, tümör dermise infiltre olabilir ya da epidermisi yükseltip büyüme yönü vertikal eksen olan (deri seviyesinin üzerinde veya altında) nodül gelişimi ile sonuçlanabilir.

DSÖ 2018 Deri Tümörleri Sınıflaması kitabında, melanom progresyonu ile ilgili farklı bazı terminolojiler de tanımlanmıştır (229). Bunlar şu şekilde özetlenebilir (229):

1a. Önemi belirsiz yüzeyel atipik melanositik proliferasyon ("Superficial Atypical Melanocytic Proliferation of Uncertain Significance (SAMPUS)"):

a. Epidermis ve yüzeyel dermise sınırlı atipik melanositik proliferasyondur.
b. Kesin tanı için yeterli kriterlere sahip değildir.
c. Radial büyüme fazında maligniteyi ekarte etmez.
d. Tümörojenik vertikal büyüme fazı yoktur.

e. Ayırıcı tanısı ince mitojenik olmayan ve tümörojenik olmayan radial büyüme fazında lezyonlara sınırlıdır.
f. Total eksizyon sonrası iyi prognozu gösterir.

1b. Önemi belirsiz intraepidermal atipik melanositik proliferasyon ("Intraepidermal Atypical Melanocytic Proliferation of Uncertain Significance (IAMPUS)"):

a. Ayırıcı tanısında in situ melanom yer alır.
b. "Uncertain significance": Lokal yeniden gelişme ve progresyon potansiyeli mevcut anlamına gelmektedir.
c. Total eksizyon sonrası iyi prognozu izlenir.

2. Malignite potansiyeli belirsiz melanositik tümör ("Melanocytic Tumour of Uncertain Malignant Potential (MELTUMP)"):

a. Dermiste atipik tümörojenik melanositik proliferasyon (Vertikal büyüme fazı mevcuttur) izlenir, ancak benign-malign ayrımı için gerekli spesifik kriterlere sahip değildir.
b. "Malignant potential": Total eksizyon sonrası bile metastaz ve ölüm riski mevcuttur.
c. Ayırıcı tanısında vertikal büyüme fazında melanom yer alır.
d. Bu lezyonlar DSÖ'de tanımlanan 9 yolaktan herhangi birinde görülebilir ve tanıda açık olarak tarif edilip hangi iki lezyon arasında olduğu belirtilmelidir. Örneğin, "Malignite potansiyeli belirsiz melanositik tümör, mavi nevüs ile mavi nevüste gelişen

melanom arasında" (veya hangi lezyona daha yakın olduğu düşünülüyorsa belirtilebilir) (229).

3. Ara ("Intermediate") Lezyon:
    a. Bileşke yerleşimli ve bazen yüzeyel dermisi de içeren lezyondur.
    b. Benign veya belirsiz: Sitolojik ve yapısal atipi mevcut ancak tümüyle benign veya tümüyle malign arasında ara lezyondur. Genomik olarak 2 veya daha fazla (Tümüyle gelişmiş malign lezyondan daha az) genin mutasyonuyla karakterlidir.
4. Düşük malignite potansiyeli olan melanositik neoplazi ("Melanocytic neoplasm of low malignant potential"):
    a. İnvaziv melanom için gerekli geleneksel kriterleri karşılar, ancak melanom-ilişkili ölüm beklenmez.
    b. Kesin olmayan, geçici ("provisional") bir antite olmakla birlikte tanı kriterleri şunlardır (229):
        i. 1 mm'den ince
        ii. Vertikal büyüme fazı yok
        iii. Mitotik aktivite yok
        iv. Ülserasyon yok
        v. Regresyon yok
        vi. <55 yaş hastalar
5. Melanositom:
    a. Melanositik tümörojenik neoplazidir (VBF izlenir).

b. Genellikle artmış hücresellik ve/veya atipi (banal nevüse kıyasla) gösterir.
c. Neoplastik progresyon oranı (Genellikle düşük düzeyde olsa da) artmıştır.

Vertikal büyüme fazındaki tümörlerin çoğu aşikâr saptanabilmekle birlikte erken "tümörojenik" vertikal büyüme fazı tanımlamasını gerektiren vakalar mevcuttur. *Erken vertikal büyüme fazı,* epidermisteki en büyük melanosit kümesinden daha büyük hücre kümesinin dermiste olması veya dermiste mitoz izlenmesi olarak tanımlanır. Dermiste mitoz izlenmesi, proliferatif aktivitenin sadece epidermis içinde sınırlı olmaktan çıkıp dermise kaydığını gösterir.

Sadece radial büyüme fazında olan melanomlar mükemmel prognoza sahipken vertikal büyüme fazındaki lezyonlar metastatik potansiyele ulaşmıştır. Bu bulgu, 1984 yılında Clark'ın da içinde olduğu Elder ve ark. tarafından yapılan, 211 invaziv kütanöz malign melanom olgusunu içeren çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada, vertikal büyüme fazındaki 146 olguda hastalıksız sağkalım %63,7 iken, vertikal büyüme fazı izlenmeyen 65 hastada hastalıksız sağkalım %100 olarak tespit edilmiş. Vertikal büyüme fazı olmayan 65 hastanın lezyonları tedavi edildikten sonra, nüks veya metastaz tespit edilmeksizin 5 yıl veya daha fazla sağkalım gösterdiği saptanmış. Buna göre, vertikal büyüme fazına ilerlememiş hastaların metastaz riskinin sıfıra yakın kabul edilebileceği öngörülmüştür (234).

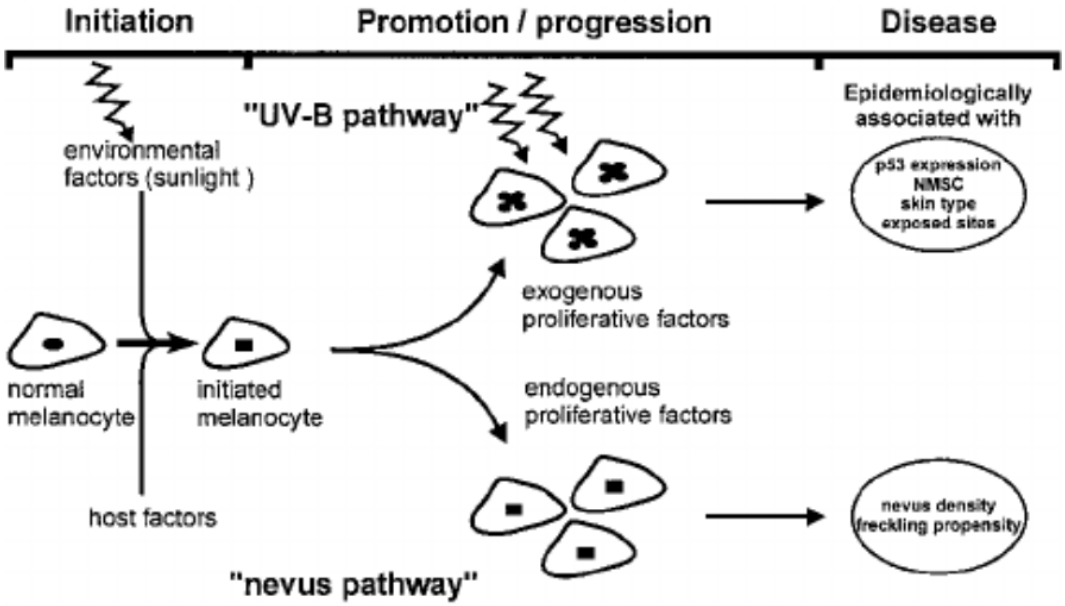
Vertikal büyüme fazındaki melanomların metastatik potansiyeli ise, Breslow kalınlığının artması, ülserasyon, mikrosatellit, yüksek mitotik aktivite,

lenfovasküler invazyon ve minimal tümör infiltre eden lenfosit (TİL) olması veya hiç TİL olmaması ile artar (231).

Melanom sınıflamasının tarihçesine bakacak olursak, başlangıçta melanomlar radial büyüme fazının (RGF) olup olmamasına göre 3'e ayrılmıştır:

- Nodüler melanom: Belirlenebilen RGF yok, ancak vertikal büyüme fazına sahip tümör oluşumu ile tanındığı için metastatik potansiyeli başlangıçtan itibaren mevcuttur.
- Yüzeyel yayılan malign melanom (235)- Pagetoid melanom (236): "Yayılmak", lezyonun zaman içinde değişim göstermesini ve memenin Paget hastalığındaki paternini anımsatır şekilde neoplastik hücrelerin epidermiste dağılmasını tanımlamaktadır.
- Lentigo malign melanom (LMM): Belirgin solar hasar ve epidermiste lentijinöz büyüme paterni gösterir.

Whiteman ve ark. (237) tarafından melanom patogenezi ile ilgili çeşitli yolaklar olabileceği teorisi oluşturulmuştur. Bu teoriye göre, kütanöz melanomlar iki farklı yolaktan gelişebilir (Şekil 64) (161). Bunlardan biri, melanosit proliferasyonu ile ilgili olup büyük oranda yüzeyel yayılan malign melanom alt tipine uymaktadır. Diğeri ise, kronik güneş hasarı ile ilişkilendirilmiş ve LMM alt tipine karşılık geldiği öne sürülmüştür.



Şekil 64. Melanomda çeşitli birbirinden ayrılan ("divergent") yolak modeli. Melanositler, hayatın erken döneminde UVB radyasyon sonucu konak duyarlılığının etkisiyle transformasyon geçirir. Neoplaziye dönüşüm ise, çevresel etkiler ve konak faktörlerinin ilişkisi ile belirlenir (161).

Whiteman ve ark. epidermal melanositlerin, erken yaşta güneş etkisi ile uyarılması ve dönüşüme uğramasını temel alarak başlattıkları çalışmada fenotipik ve çevresel çeşitli faktörlerin melanom gelişiminde yer aldığını öne sürmüşlerdir (Şekil 64). Buna göre, nevüs gelişimine yatkın olan kişilerde erken yaşta güneş maruziyeti ile uyarılan melanositler, prolifere olup neoplastik hal almaktadır (161). Bu melanositlerin neoplastik hal almasında ilave güneş hasarı gerekip gerekmediği belirsizdir. Nevüs gelişimine yatkın olan bu hasta grubunda melanomlar, boyut olarak büyük ve değişim gösteren gövde yerleşimli melanositlerden köken almaktadır. Nevüs gelişme eğilimi düşük olan hastalarda ise, melanositler melanom gelişimi için devamlı güneşe maruz kalmalıdır. Bu hastalarda melanomlar, güneş gören bölgelerde ve ileri yaşta ortaya çıkmakta olup kronik güneş hasarına bağlı solar hasar bulguları veya keratinosit kanserleri eşlik edebilmektedir (237).

Curtin ve ark. (210) yaptıkları çalışmada, *BRAF* V600E mutasyonu, güneş gören ancak solar elastozu minimal olan bölgelerde gelişen melanomlarda sık görülürken, belirgin solar elastozu olan bölgelerde gelişen melanomlarda düşük oranda bulunmuştur. Melanomları güneş hasarının derecesine göre sınıflandırma fikri, bu çalışmalar sonucunda oluşmuştur (210).

2. 8. DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması

Çalışmalar göstermiştir ki, melanom sınıflaması sadece histolojik olmayıp klinik, epidemiyolojik ve genetik karakteristik özellikleri de kapsamalıdır. Önceki DSÖ sınıflaması, hastalığın prognozunu ve klinik izlem basamaklarını tahmin etmede yetersiz kalmıştır (159, 211). Buna göre, klinik, histopatolojik, epidemiyolojik ve genomik gözlemlerle desteklenerek melanom gelişiminde 9 farklı yolak belirlenmiştir (Tablo 1) (8, 149).

Tablo 1. 2018 DSÖ Sınıflamasına göre melanom gelişiminde farklı yolaklar (229).

	Melanom Sınıflaması (2018 DSÖ Sınıflaması)
Güneşe maruz bölgelerde gelişen melanomlar	**Yolak I:** Düşük-CSD melanom/Yüzeyel yayılan melanom
	Yolak II: Yüksek-CSD melanom/Lentigo malign melanom
	Yolak III: Dezmoplastik melanom
Güneş görmeyen ya da UV ışın maruziyeti ile etiyolojik olarak ilişkisiz gelişen melanomlar	**Yolak IV:** Malign Spitz tümör (Spitzoid melanom)
	Yolak V: Akral melanom
	Yolak VI: Mukozal melanom
	Yolak VII: Konjenital nevüste gelişen melanom
	Yolak VIII: Mavi nevüste gelişen melanom
	Yolak IX: Uveal melanom

2.8.1.Yolak I: Düşük kümülatif güneş hasarlı melanom/Yüzeyel yayılan melanom

Belirgin solar elastozun olmayışı *BRAF* V600E mutasyon genotipini tahmin etmede en önemli morfolojik kriter olarak saptanmıştır. Ayrıca, uzman patologlar arasında solar hasara göre *BRAF* V600E mutasyon durumunu tahmin etme uyumu, YYM, NM veya LMM gibi histolojik tiplendirme uyumundan daha yüksek bulunmuştur (238). Raporlamada histolojik tip yanında solar elastoz derecesinin belirtilmesi, moleküler çalışma ve tedavi belirlenmesinde yol gösterici olabilecektir.

Epidemiyoloji

Batı ülkelerinde en sık görülen melanom grubudur. Düşük KGH ilişkili melanomda, önceki güneş maruziyeti düşük ya da orta derecededir. Özellikle erken yaşta, haftasonu veya tatillerde aralıklı güneş maruziyeti ile ilişkilidir. Belirgin solar hasar oluşumuna sebep olacak düzeyde güneş maruziyeti olmaz. Periyodik güneş maruziyeti ile ilişkili olarak daha çok gövde ve proksimal ekstremitelerde görülür (239). Özellikle genç kadınlarda solaryum, çok sayıda YYM gelişimine sebep olabilir. Diğer risk faktörleri ise, toplam nevüs sayısı, büyük displastik olmayan nevüs ve klinik olarak displastik nevüs varlığıdır.

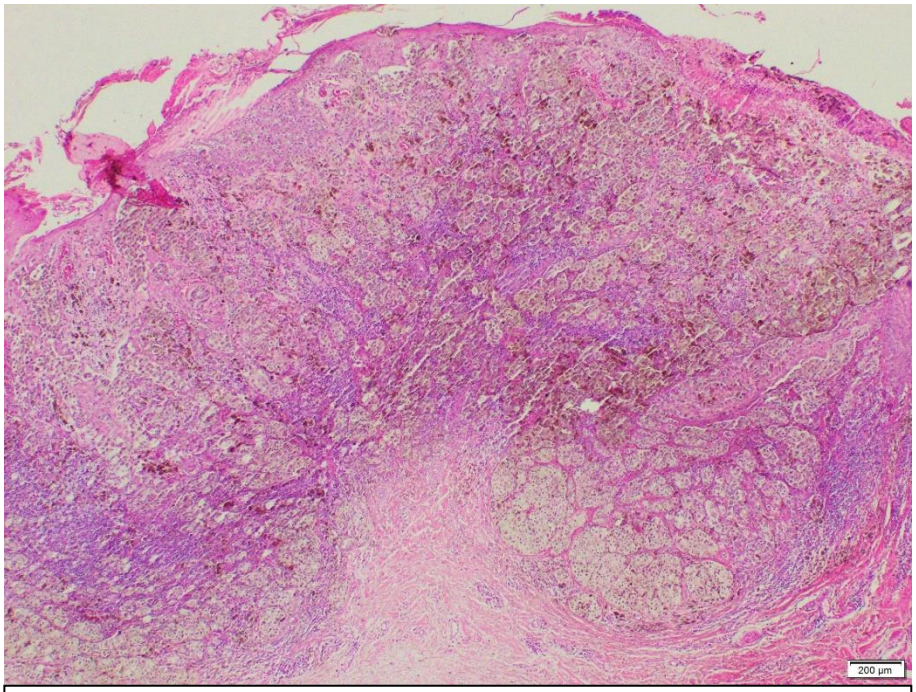
Klinik Özellikler

Radial büyüme evresinde, düzensiz sınırlı pigmentli makül olarak izlenir. İnvazyon gelişimi ile papül veya plak görünümü alır. Başlangıçta asemptomatik olsa da zamanla ülserasyon, kaşınma, kabuklanma, kanama gibi "ABCDE" bulguları ile tanınabilir (229). Hipopigmente veya amelanotik varyantlar eritematöz veya etsi görünümde olabilir (13).

Histopatoloji

RBF (Radial büyüme fazı), geniş epiteloid melanositlerin intraepidermal proliferasyonu ve dermoepidermal bileşke boyunca yuvalanma eğiliminde melanositler ile karakterlidir. Neoplastik melanositler, epidermiste tam kat yayılır. Bu görünüm, pagetoid yayılım olarak da adlandırılır. Tümör büyümesi bir rete ucundan diğerine devamlı görünümdedir, bu özellik edinilmiş bileşke veya bileşik nevüslerde genellikle görülmez. Sıklıkla melanositler, ince tozsu pigment içerir. Dermiste genellikle diffüz fibroplazi izlenir. Solar hasar hafif ya da orta düzeydedir. Zeminde sıklıkla, yüzeyel konjenital patern, edinilmiş veya displastik nevüs morfolojisinde YYM ile ilişkili nevüs izlenir (240).

Kıl içeren deri bölgelerinde görülen, solar hasar içermeyen veya hafif ya da orta düzeyde solar hasar izlenen melanomlar, düşük KGH melanom grubunda yer almalıdır. Belirgin pajetoidizm, ince tozsu melanin pigmenti ve geniş epiteloid melanositler gibi YYM morfolojisine ait özellikler gösteren ancak yaygın solar hasar izlenen melanomlar da düşük KGH melanom grubunda ele alınmalıdır (149).



Şekil 65. Yüzeyel yayılan melanom. (GÜTF, X40 büyütme H&E).

Ayırıcı tanı ve öncül lezyonlar

Düşük KGH melanom grubunda öncül lezyon çoğunlukla BRAF-mutant yolaktan gelişen edinilmiş nevüs veya displastik nevüstür. Düşük KGH/YYM grubuna, *BRAF* sürücü mutasyonu göstermeleri sebebi ile BAP1-inaktive nevüs, derin penetran nevüs ve pigmente epiteloid melanositom eklenmiştir. Bu lezyonlar, aynı grubun, farklı sekonder mutasyonlar kazanarak morfolojik çeşitlenmesi ile oluşmuş dallarıdır (149).

Displastik Nevüs

Displastik nevüs, klinik olarak atipik görünen, histolojik olarak yapısal bozukluk ve her zaman dermoepidermal bileşke komponentini içeren atipi ile

karakterli melanositik nevüstür (229). Klinik, mikroskobik ve genomik açıdan, displastik nevüsler, edinilmiş nevüs ve radial büyüme fazında melanom arasındadır.

Displastik nevüs, sıklıkla adölesan dönemde gelişir. Prevalansı, artan yaş ile azalır. Yerleşim olarak, kısmen düşük kümülatif güneş hasarlı deride gelişen melanom ile örtüşür. Displastik nevüs, kronikten ziyade aralıklı güneşe maruz bölgelerde gelişir, en sık yerleşim sırttır (539).

Klinik olarak, atipik (displastik) nevüs, en az bir alanda maküler komponent içermeli; ek olarak aşağıdakilerden en az üçü olmalıdır (540):

- Sınırların net seçilememesi
- Boyutu 5 mm veya daha büyük
- Heterojen renk dağılımı
- Periferik sınırları girintili çıkıntılı olup düz olmaması
- Eritemli görünüm

Lezyon hemen her zaman, bileşke proliferasyonunu temsil eden düz bir komponente sahiptir ve sıklıkla lezyonun merkezinde dermal komponenti temsil eden yüzeyden kabarık kısım mevcuttur. Bu haliyle hedef ya da sahanda yumurtaya benzetilir (229). Bu kriterler kısmen melanom ile örtüşür. Ancak, belirgin atipik görünüm, yeni veya değişim gösteren lezyon melanom ayırıcı tanısı için histolojik olarak incelenmelidir (229).

Melanositik displazi, yapısal ve sitolojik atipiden oluşur (541). Yapısal atipi, tipik bileşke nevüs paterninden sapma ve edinilmiş banal nevüse göre artmış boyut olarak tariflenir. Tipik bileşke nevüste, nevoid melanositlerden oluşan uniform yuva yapıları, rete uçlarında lezyon boyunca uniform şekilde bulunur (229). Diğer

yapısal atipi kriterleri; bileşkede omuz bulgusu (dermal komponent bittikten sonra laterale uzanım gösteren epidermal bileşke komponenti), elonge rete uçlarında yuva yapılarının köprüleşmesi, alt epidermise sınırlı seyrek suprabazal melanosit dağılımı (melanomdan daha az belirgin), uzamış rete uçları çevresinde konsantrik ve lamellar fibroplazi, yamasal lenfosit infiltrasyonu olarak tanımlanmıştır (229). Sitolojik atipi kriterleri ise, nükleusların irileşmesi (değişen derecede düzensiz sınırlar ile), kromatin kümelenmesi ve hiperkromatizm, değişen belirginlikte nükleoldür. İntraepidermal melanositlerde mitoz beklenmediktir, bu alanda mitoz izlenmesi ciddi bir sitolojik özellik olup in situ melanom ayırıcı tanısını düşündürmelidir (229).

Displastik nevüste, immünhistokimyasal olarak, HMB45 ile maturasyon izlenmelidir. Ki-67 proliferasyon indeksi, en yoğun dermal alanda %5'in altında olmalıdır. Displastik nevüsün bileşke komponentinde Ki-67 ile çoğu hücre negatiftir, in situ melanomda ise Ki-67 %30'un üzerindedir (542).

Uluslararası Melanom Patoloji Çalışma Grubu tarafından displastik nevüs için tanı kriterleri geliştirilmiştir (229, 543, 544). Bunlar:

- Tespit olmuş kesitlerde 4 mm üzerinde genişlik (Klinik olarak genişlik> 5 mm)
- Yapısal bozukluk varlığı için aşağıdakilerden her ikisi de olmalıdır:
    - İntraepidermal melanositlerin, düzensiz (Horizontal yönelimli, köprüleşen rete uçları ve/veya şekil ve boyut farklılığı) ve/veya diskoheziv yuva yapıları

- Yuva oluşturmayan bileşke melanosit yoğunluğunda artış (1 mm² veya daha fazla alanda melanosit sayısının keratinosit sayısından fazla olması)

- Melanositik atipi varlığı: En yüksek sitolojik atipi derecesine sahip çok az sayıda olmayan melanosite göre derecelendirilir.

Tablo 2. Displazi derecelendirmesinde kullanılan nükleer özellikler (229, 543, 544).

DSÖ Sınıflaması (2018)	**Önceki derecelendirme**	**Nükleer boyut (Dinlenme durumundaki bazal keratinosite kıyasla)**	**Kromatizm**	**Nükleer şekil ve boyut farklılığı**	**Nükleol**
Displastik nevüs değil	0 (Hafif displazi)	1x	Hiperkromatik olabilir	Minimal	Küçük veya yok
Düşük-dereceli displazi	1 (Orta derecede displazi[a])	1-1,5x	Hiperkromatik veya dağınık kromatinli	Hücrelerin az bir kısmında belirgin (Dağınık atipi)	Küçük veya yok
Yüksek-dereceli displazi	2 (Ağır displazi[a])	≥ 1,5x	Hiperkromatik, kaba granüler kromatinli veya periferal yoğunlaşan kromatin	Hücrelerin büyük çoğunluğunda belirgin	Belirgin, sıklıkla eflatun
a: Displazi tanısında yapısal özellikler de gereklidir ve dereceye katkıda bulunur; sitolojik atipi düşükken bile yüksek dereceli displazi tanısını işaret eden özellikler, bazal tabakanın üzerinde pajetoid yayılım (Melanomdan daha az derecede ve sıklıkla orta 1/3'ten daha az ve fokal, örneğin 0,5 mm²'den					

daha az bir alanda izlenen), fokal devamlı bazal proliferasyon ve intraepidermal mitoz (Herhangi bir sayıda dermal mitoz veya seyrekten daha fazla mitoz melanom endişesi uyandırmalıdır).

Yüzeyel Yayılan in situ Melanom

Tanı kriterleri şunlardır (543, 544):

- Ortadan ağıra değişen derecede uniform (>%50) atipik melanositlerin 0,5 mm²'den daha büyük alanda devamlı proliferasyonu *ve/veya*
- Ortadan ağıra değişen derecede atipik melanositlerin yüzeyel spinöz tabaka ve granüler tabakanın 0,5 mm²'den daha büyük alanında yukarı intraepidermal yayılımı *ve/veya*
- Farklı boyutlarda büyük düzensiz bileşke yuva yapıları, fokal konfluens ve değişen nükleer atipi ile lezyon asimetrisi ("nested" melanom) (545)

Dışlama kriterleri: Rekürren nevüs, travmatize nevüs, yakın zamanda UV maruziyeti veya diğer reaktif proçeşlerdir.

Derin Penetran Nevüsler

Sıklıkla eşlik eden edinilmiş nevüs ile kombine lezyonlar olarak görülür. Yeh ve ark. çalışmasında, MAP kinaz yolağı aktivasyonunu takiben, beta katenin aktive edici mutasyonunun eklenmesiyle derin penetran nevüs morfolojisinin ortaya çıktığını göstermiştir (241). Bu çalışmada, kombine bir lezyonda, immünhistokimyasal olarak beta katenin ve siklin D1 çalışılmış olup sıradan nevüs bileşeninde, derin dermiste yer alan melanositlerde beta katenin ekspresyonu azalırken, derin penetran nevüste kuvvetli nükleer ve sitoplazmik boyanma derin dermiste izlenen geniş sitoplazmalı melanositlerde devamlılık göstermiştir. Benzer

şekilde siklin D1 nükleer ve sitoplazmik ekspresyonu derin penetran nevüste, sıradan nevüse göre artmış saptanmıştır. Morfolojik olarak beta katenin aktivasyonu, derin penetran nevüste, derin dermal yerleşen melanositlerin hücre boyutunun iri kalmasına ve pigmentasyonunun korunmasına sebep olmaktadır. Ancak beta katenin aktivasyonu olmayan sıradan nevüslerde, epitele yakın melanositler iri ve pigmentli iken derinleştikçe melanositler küçülüp pigmentasyon azalır. Önceki çalışmalar, melanositlerde beta-katenin sinyalinin, T hücre cevabını azalttığı göstermiştir, bu durum da DPN'nin derin invazyonu ile ilişkilendirilebilir (242). Ancak beta katenin ve MAP kinaz yolak mutasyonları, DPN'deki melanositlerin tümüyle malign dönüşümü için yeterli olmayıp *TERT* mutasyonu veya *CDKN2A* kaybı gibi değişikliklerin eklenmesiyle DPN'den melanoma ilerleme görülebilir (241).

BAP1-İnaktive Nevüsler

Sıklıkla kombine nevüs olarak görülür. Etiyoloji belirsiz olmakla birlikte, sıklıkla kromozom 3 yerleşimli *BAP1* allellerinin somatik inaktivasyonu sonucu meydana gelir. Sıradan nevüs zemininde bir grup melanositte, tümör baskılayıcı *BAP1* geninin biallelik inaktivasyonuna bağlı olarak veziküler nükleuslu, amelanotik, geniş epiteloid hücrelerden oluşan ayrı bir hücre klonu oluşur. Hücreler, Spitz nevüs hücrelerine benzemesine rağmen (243), Spitz nevüste görülen epidermal hiperplazi, hipergranüloz, bileşke yerleşimli yuvaların etrafında yarıklanma ve Kamino cisimcikleri, *BAP1*-inaktive nevüste gözlenmez (229).

BAP1-inaktive kombine nevüste, BRAF mutasyonuna ek olarak, spitzoid komponentte immünhistokimyasal BAP1 kaybı izlenir (229, 243).

BAP1 tümör yatkınlık sendromunda germline *BAP1* mutasyonu izlenir, bu hastalarda, çok sayıda *BAP1*-inaktive spitzoid tümör, uveal melanom ve çeşitli kütanöz kanserler görülebilir.

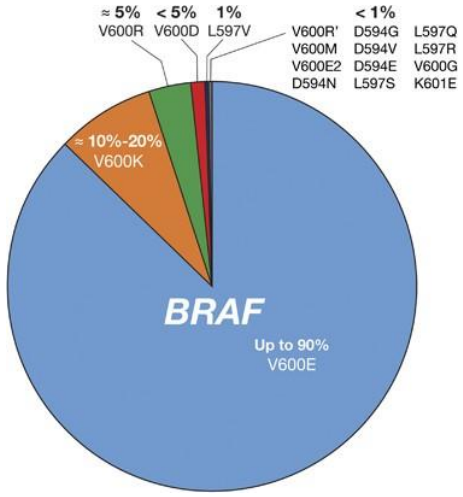
Pigmente Epiteloid Melanositom

Düşük KGH ile ilişkilendirilen melanom gelişimindeki ara ("intermediate") lezyonlardan diğeri de pigmente epiteloid melanositomdur (PEM). Mavi nevüse benzer (149). Ancak karakteristik veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü epiteloid melanositlerden oluşur. Kombine PEM, *BRAF V600E* mutasyonu ve tümör baskılayıcı gen olan *PRKAR1A* geninde biallelik inaktivasyon içerir (244, 245).

Genetik özellikler

Düşük KGH ilişkili melanom/YYM grubunda en sık BRAF onkogen mutasyonu görülür. En sık (%90) görülen BRAF mutasyonu, ekzon 15'te 600. kodonda valin (V) yerine glutamik asitin (E) geçmesi ile sonuçlanan p.V600E'dir. Melanomda ekzon 15, 600. kodonda izlenen diğer BRAF mutasyonları ise; valin (V) yerine lizin (K) geçmesi (V600K) %8-20, valine (V) yerine aspartik asit (D) geçmesi (V600D) <%5, valine (V) yerine arjinin (R) geçmesi (V600R) %5, valine (V) yerine metionin (M) geçmesi (V600M) <%1ve valin(V) yerine glisin (G) geçmesi (V600G) <%1 oranlarında görülür (Şekil 66) (246, 247). BRAF geni 7. Kromozom uzun kolu (7q34) üzerinde yer alır ve 18 ekzondan oluşur (251). BRAF

gen ürünü, 766 aminoasitten oluşan serin/treonin kinazların RAF ailesinden bir proteindir (251). BRAF mutasyonu sonucu MAP kinaz yolağı sürekli aktive olur. Başlatıcı BRAF ve NRAS mutasyonlarına ek olarak *TERT* promoter mutasyonları pek çok ara ve in situ lezyonda izlenir (149, 229). P16'yı (p16INK4a) kodlayan *CDKN2A* mutasyonları da YYM'de sıktır, biallelik *CDKN2A* inaktivasyonu invaziv melanomda izlenir (252). *PTEN* ve *TP53* mutasyonları sadece ileri evre melanomda görülür (229). Nokta mutasyon yükü nevüsten melanoma doğru ilerledikçe artar ve UV radyasyon imzası her aşamada izlenebilir (253).



Şekil 66. Melanomda BRAF mutasyon tipleri sıklıklarının tahmini insidansı (250).

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

Epidemiyoloji

İnsidansı YYM/düşük-KGH ilişkili melanomdan daha düşük olmakla birlikte güneşe yoğun olarak maruz topluluklarda artmaktadır (149). Ağır veya "Grade" 3 güneş hasarı ile ilişkilidir (240).

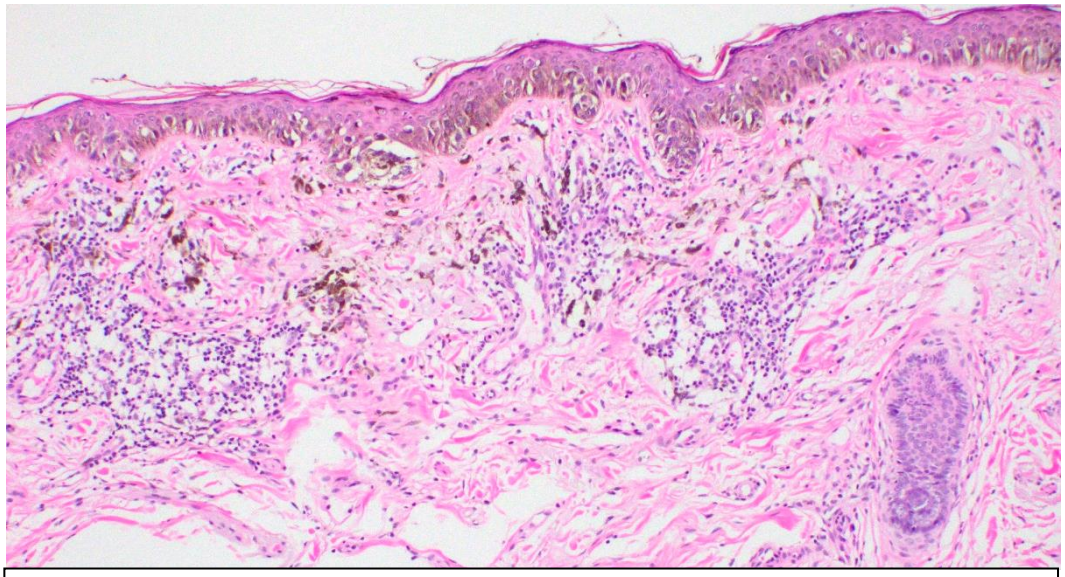
Klinik özellikler

Sıklıkla beyaz ırkta 50 yaş üzerinde ve kronik güneş hasarı ile ilişkili olarak baş boyun lokalizasyonunda görülür. Lezyon sınırları, klinik ve histolojik YYM/düşük-KGH ilişkili melanoma kıyasla daha belirsizdir (254). Lokal rekkürrens oranını artıran bu durum (255), geniş eksizyon veya özellikle yüz lokalizasyonunda Mohs cerrahisi ile çıkarılmasını gerektirmektedir (256). Sıklıkla uzamış in situ evresiyle karakterize olup YYM/düşük-KGH ilişkili melanoma göre daha yavaş gelişir. RBF'deki tüm melanomlar gibi yama şeklinde başlayıp plak ve sonrasında "ABCDE" bulgularını karşılayacak şekilde vertikal faza evrilir. Neoplastik hücrelerin daha az pigmentli olmasına bağlı olarak lezyonlar başlangıçta inflamatuar süreçlerle karışabilir (13, 149)

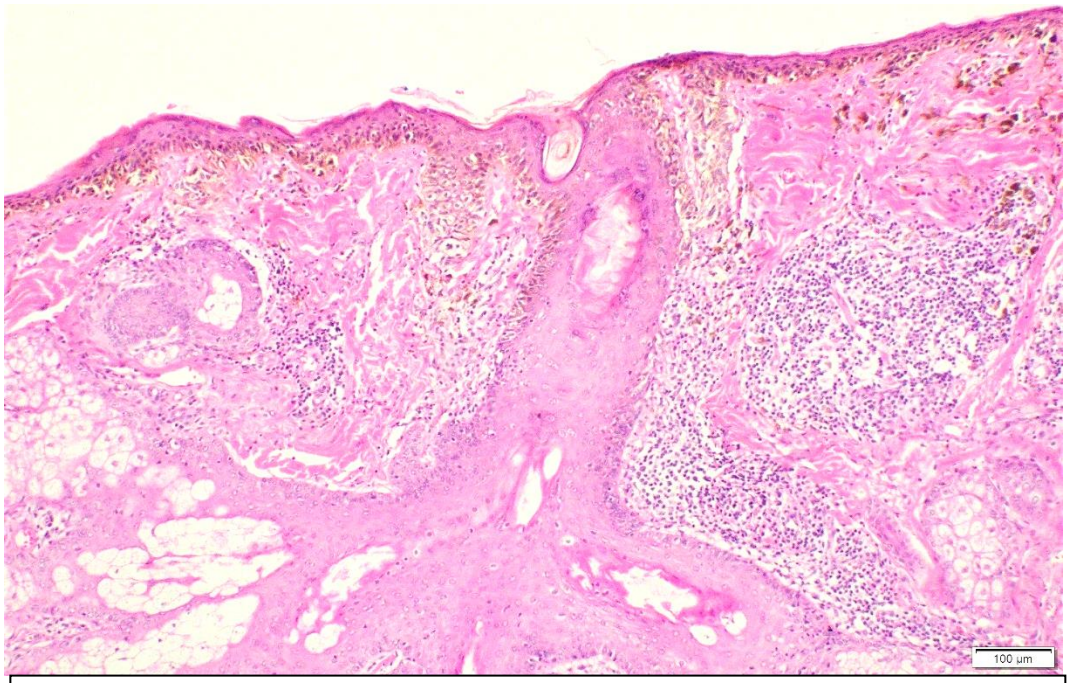
Histopatoloji

Yüksek veya orta-yüksek derecede solar hasar mevcuttur. Sıklıkla "de novo" gelişirler (149, 258). Öncül nevüs genellikle yoktur, ancak rastlantısal olarak lezyon komşuluğunda bulunabilir. Tüm diğer melanomlarda olduğu gibi karakteristik özellikler en güzel RBF varlığında değerlendirilir, bu da sıklıkla lezyonun periferinde görülebilir (149). Yüksek güneş hasarlı bölgelerde gelişen nodüler melanomlar için ise mevcut DSÖ sınıflamasında belirli bir kategori bulunmamaktadır. Solar lentigo veya lentigolar gibi lezyonların aksine, epidermis atrofik görünümde olup rete uçları silinmiştir. Displastik nevüsteki gibi rete uçlarında birleşme nadiren görülebilir, ancak bu displastik nevüsteki gibi santral dermal komponentin çevresinde yaygın olarak görülmez (257). Atipik

melanositlerin, dermoepidermal bileşkede tek hücreler şeklinde devamlı (aralıklı dizilmeden ziyade) olarak dizilmesi, fokal de olsa görülür (149). Adneksiyel yapılar boyunca tutulum sık olarak izlenir. Arada dermis ve epidermiste lezyon hücrelerinin kaybı ve dermiste fibroplazi ile karakterli regresyon alanları görülebilir (149). Yuva yapısı YYM/düşük-KGH ilişkili melanomlara göre daha seyrektir. Lentijinöz patern, benign ve malign lezyonlarda *NRAS* ve nadiren de *KIT* genindeki sürücü mutasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (254).



Şekil 67. Lentigo malign melanom. (GÜTF, X100 büyütme H&E).



Şekil 68. Lentigo malign melanom, mikroinvaziv (GÜTF, X100 büyütme H&E).

Ayırıcı tanı

Bileşke veya bileşik "banal" nevüsler ayırıcı tanıya girebilir. Displastik nevüsler de yapısal atipi yanında, sitolojik atipisinin de olması ile ayırıcı tanıda yer alır. Ancak genel olarak banal nevüslerin çapı 4 mm'den küçüktür (149). Displastik nevüsler sıklıkla daha büyüktür. Ayrıca nevüslerde, genel olarak bileşke yerleşimli ve yaygın olarak mevcut olan yuva yapısıdır (259). Rete uçlarında fokal birleşme LMM tanısını dışlamaz (257). Dermal komponentin lezyon merkezinde olması ve maturasyon göstermesi nevüs lehine bulgudur. LMM'de de dermal komponent matur görülebilir, ancak dermal komponent dağınık, multifokal ve asimetrik yerleşimlidir, ayrıca hücreler yüzeydeki in situ komponent hücrelerine yapısal olarak benzer. Lentijinöz nevüsler de bileşkede tek hücre baskın şekilde görülebilir, ancak sitolojik atipi hafiftir ya da yoktur. İleri yaşta, yüz yerleşimli ve belirgin solar

hasar gösteren deride bileşke nevüs veya lentijinöz nevüs tanısı dikkatle sorgulanmalıdır (149, 260). Solar lentigo, yine LMM komşuluğunda olabilir.

Genetik özellikler

Yüksek KGH ilişkili melanom/LMM, yüksek mutasyon yüküne sahiptir ve belirgin UV imzası (C>T ve CC>TT mutasyonları) taşıyan mutasyonlar gösterir (261). Yüksek KGH ilişkili melanom/LMM'de izlenen sürücü mutasyonlar; *NF1, BRAF V600K* veya diğer *BRAF V600E* dışı mutasyonlar, *NRAS* (254) ve *KIT* mutasyonlarıdır **(**8**,** 13). *NF1* geni tümör baskılayıcı gendir. Nörofibromin proteinini kodlar. Bu protein, RAS sinyal yolağında fren görevini üstlenen GTPaz aktivitesine sahiptir. *NF1* geninin biallelik inaktivasyonunda, nörofibromin sentezlenemez ve *RAS* uzun süre aktif durumda kalır (262). Bu da MAP-kinaz yolağının sürekli aktivasyonu sonucu proliferasyona neden olur. (14).

YYM ve LMM'de farklı sürücü mutasyonlar, hedefe yönelik tedavide farklı ajanların kullanılmasını gerektirmektedir. Ayrıca LMM'de, yüksek mutasyon yükü immünoterapinin tedavide daha başarılı olması ile ilişkilendirilebilir (263, 264).

2.8.3. Yolak III: Dezmoplastik Melanom (DM)

Epidemiyoloji

Tüm melanomların yaklaşık %4'ünü oluşturur. Yakın zamanda yapılan derlemede nadir melanom tipleri arasında detaylı tanımlanmıştır (265, 266). Sıklıkla belirgin güneş hasarlı deride gelişir. Olguların yaklaşık yarısında bileşke değişikliği minimal veya yoktur (229). Vakaların yarısında ise yüzeyde lentigo

maligna komponenti görülebilir (267, 268). Tanımsal olarak iğsi hücrelerin kollajen bantlarla ayrılması ile karakterli dezmoplastik büyüme paterni gösterir. Ancak güneş hasarının olmadığı veya çok az olduğu mukozal veya akral yerleşimlerde de görülebilir (149).

Klinik özellikler

Sıklıkla skar dokusu benzeri görünümde ve amelanotik ya da az pigmentli olabilir (269). Lezyonlar nodül oluşturmak yerine sıklıkla endofitik büyürler (149).

Histopatoloji

Vakaların yaklaşık %50'sinde yüzeyde in situ/invaziv RBF olarak tanımlanan LMM benzeri komponent bulunur (267). Epidermis sıklıkla ince veya atrofik olup yüzeyel dermiste belirgin solar hasar gözlenir. Dermiste, bazen schwannian farklılaşmayı anımsatır şekilde dalgalı lif görünümünde iğsi hücrelerden oluşan, sıklıkla pigment oranı düşük, hiposelüler, ince, sklerotik veya matür kollajen liflerden zengin bir melanom tipidir (229). Stromada fibromiksoid görünüm olabilir (270). Sıklıkla deri altı yağ dokusuna interlobuler septalar boyunca aşikâr olmayan infiltrasyon gösterir (271). Dezmoplastik melanom bileşeninin %90'dan fazla veya az olmasına göre sırasıyla saf ve mikst olarak görülebilir. Saf formunda, lezyon hücreleri tarafından sentezlendiği düşünülen ince kollajen lifler tarafından tek tek çevrelenmiştir (149). Mikst tümörlerde, dezmoplazi içermeyen iğsi veya epitelyal alanlarda, birbiri ile devamlılık gösteren, mitoz ve pigment içerebilen hücreler görülmektedir (272, 273). Dezmoplastik melanomda sıklıkla görülen bulgulardan

biri belirgin noduler lenfosit kümeleri içermesidir. Bu durum, yüksek mutasyon yükü ile ilişkilendirilmiştir (274). Nörotropizm yaklaşık %30 eşlik eder. (275). Nörotropizm, sinirleri çevreler şekilde perinöral invazyon veya nadiren endonöryuma invaze şekilde intranöral invazyon olarak görülebilir. Dezmoplastik melanomdaki iğsi hücreler, S100, SOX10 ve NGFR ile reaktifken, daha spesifik melanosit belirteçleri olan HMB45 ve Melan-A/MART1 ile negatiftir (229, 276). Ancak mikst dezmoplastik melanomda, epitelyal bileşende ve in situ alanlarda daha özgül melanositik belirteçlerle de boyanma izlenebilir (149).

Ayırıcı tanı

Dezmoplastik nevüs; lenfoid agregatların, atipinin ve mitotik aktivitenin olmaması, invazyonun daha yüzeyel olması, melan-A ve HMB-45 ile sıklıkla pozitif boyanması ile ayrılabilir (229).

Dezmoplastik Spitz nevüs, simetriktir, mitoz izlenmez, epidermis kalınlaşmıştır. HMB-45 negatif iğsi hücreler görülebilir ancak seyrek bile olsa şişkin spitzoid hücreler izlenir (229).

Nörofibromlar özellikle yüzeyel biyopsilerde zorlayıcı olabilir. CD34 ile fibroblastların parmak izi benzeri boyanma paterni nörofibromu düşündürebilir (277).

Düşük dereceli iğsi hücreli proliferasyonlar, dermatofibrom, atipik fibröz histiyositom/pleomorfik dermal sarkom, sarkomatoid karsinom, leiomyosarkom morfolojik ve immünhistokimyasal olarak ayrılabilir (229). Son olarak matür ve

hiperplastik skarlar da S100 ve S0X10 ile ayrılabilir, seyrek hücrenin boyanması yanlış melanom tanısını düşündürmemelidir (278).

Genetik özellikler

Sıklıkla yüksek mutasyon yüküne sahiptir ve UV ilişkili mutasyonlar izlenir. *BRAF*, *NRAS* ve *KIT* mutasyonları dezmoplastik melanomda genellikle yoktur (215, 279, 280). *NF1* inaktive edici mutasyonları sık, tekrarlayıcı *NFKBIE* (Nükleer faktör NF-κB inhibitörünü kodlar) promoter mutasyonları ve MAP kinaz yolağında çeşitli aktive edici mutasyonlar görülebilir (215, 279). RB1 yolağını etkileyen *CDKN2A* ve *TP53* inaktive edici mutasyonları sık görülür (13, 229). Ayrıca reseptör tirozin kinaz genlerinde (*EGFR*, *MET*, *ERBB2*) amplifikasyon ve *CBL* inaktivasyonu görülebilir (229).

2.8.4. Yolak IV: Spitz melanom (SM)

Epidemiyoloji

Önceki sınıflamalarda, geniş epiteloid hücrelerin baskınlığına göre melanomlar spitzoid olarak adlandırılabiliyordu. Ancak genetik çalışmalar gösterdi ki, spitzoid morfolojideki melanomların çoğu düşük-KGH ilişkili melanom özellikleri ile benzer görünümde olup *BRAF* V600E mutasyonu içermektedir (281). 2018 DSÖ sınıflamasında Spitz melanom, Spitz nevüsün morfolojik ve genomik olarak malign karşılığı olarak tanımlanmıştır (229). Spitz nevüsten Spitz melanoma değişen aralıktaki morfolojik olarak benzer özellikler, geniş epiteloid veya iğsi hücrelerden oluşmalarıdır (149). Bu aralıktaki lezyonlarda genetik olarak ise, sürücü

mutasyonlar *HRAS* aktive edici mutasyonları ve kinaz füzyonlarını (*ALK, ROS1, NTRK1, NTRK3, MET, RET, BRAF* ve *MAP3K8*) içerir (282, 283). Spitz nevüs ve Spitz melanom arasındaki lezyonlar ise atipik Spitz tümör (AST) olarak adlandırılır. Spitz nevüsler sıklıkla çocukluk döneminde görülürken Spitz melanomlar sıklıkla 40 yaş üzeri (Ortalama yaş: 55) görülür (284, 285).

Klinik özellikler

Spitz melanomlar, sıklıkla değişen veya büyüyen, ülsere, amelanotik veya pigmentli plak, papül veya nodüldür (149). Diğer melanomu düşündüren özellikler, çapının 6 mm'den büyük olması, asimetrik ve düzensiz sınırlı olması, renk heterojenliği ve kanama görülmesi olarak sayılabilir (284-287). Ekstremite ve gövde en sık görüldüğü lokalizasyonlardır. Prognozu etkileyen özellikler diğer melanomlardan farklı olmakla birlikte net tanımlanmış değildir (149).

Histopatoloji

Sıklıkla geniş epiteloid ve/veya iğsi hücrelerden oluşur. Spitz nevüslerde bu hücreler, geniş amfofilik sitoplazmalı, iri ve sınırları düzgün nükleuslu, kromatini soluk ve belirgin nükleollüdür (149). Melanositlerin üst epidermise yayılımı santral ve kısıtlı olmak koşuluyla görülebilir. Sıklıkla spitzoid hücre yuvalarından oluşan bileşke komponent içerirler. Yuvalar çevresinde sıklıkla yarıklanma artefaktı ve çevre keratinositlerde hiperplazi izlenir (149). İnterfaz alanında eozinofilik, globoid Kamino cisimcikleri izlenebilir (288). Hücreler sıklıkla papiller dermise ve retiküler dermise uzanırken maturasyon gösterir. Retiküler dermise doğru hücreler

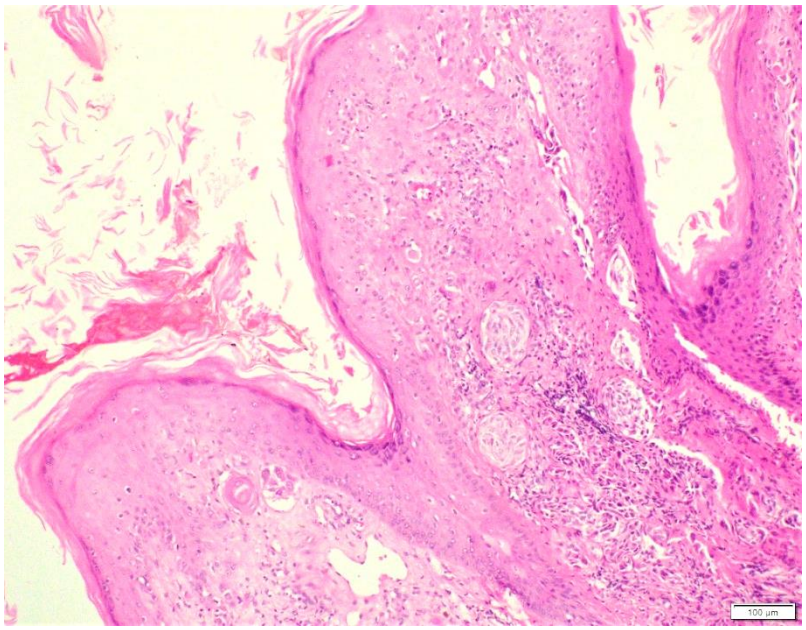
küçülür ve kollajen lifler arasında tek hücreler haline gelir (149). Spitzoid melanom tanısı Spitz nevüslerin tanısal özelliklerinin farklılık gösterebilmesi nedeniyle zordur. Malignite lehine düşündürebilecek özellikler ileri yaşta ve boyutu büyük lezyonlarda asimetri, ülserasyon (287), sınır düzensizliği ve epidermal silinme (289) yanı sıra şu şekilde sıralanabilir (290):

- Nükleer atipi
- Melanositlerin üst epidermise yayılımı
- Düzensiz ve birleşme eğilimi gösteren yuvalar (229)
- Dermiste maturasyonun zayıf olması
- Derin uzanım
- Derin dermal mitoz (Sıklıkla milimetrekarede 6'dan fazla) (229)
- Nekroz (229)

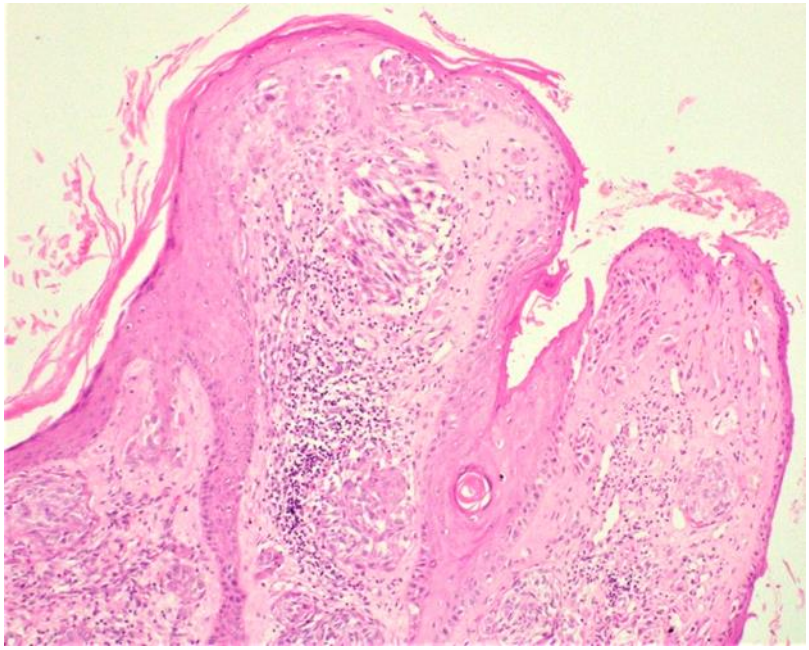
Hastalık progresyonu ile en ilişkili göstergeler, sık mitoz, derin mitoz, asimetri, yüksek dereceli sitolojik atipi ve ülserasyondur (291).

İmmünhistokimyasal olarak SM, Melan-A/Mart1 ve HMB45 ile farklı bir boyanma paterni gösterebilir (229). HMB-45 ile derin (tabakalı boyanmadan farklı olarak) boyanma, melan-A ile yamasal (diffüz boyanmadan farklı olarak) boyanma izlenir (229). Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (En yoğun alanda>%20: Yüksek Ki67 için "cut-off") (292) ve sıklıkla p16 kaybı gösterebilmektedir (229, 293). P16 boyanma kaybı, kromozom bandı 9p21'de homozigot kayba işaret edebilir (149). Bu kromozom lokusu sadece p16 değil, aynı zamanda melanom progresyonunda anlamlı p14 ve p15 tümör baskılayıcı proteinlerini de kodlamaktadır (294). Bir

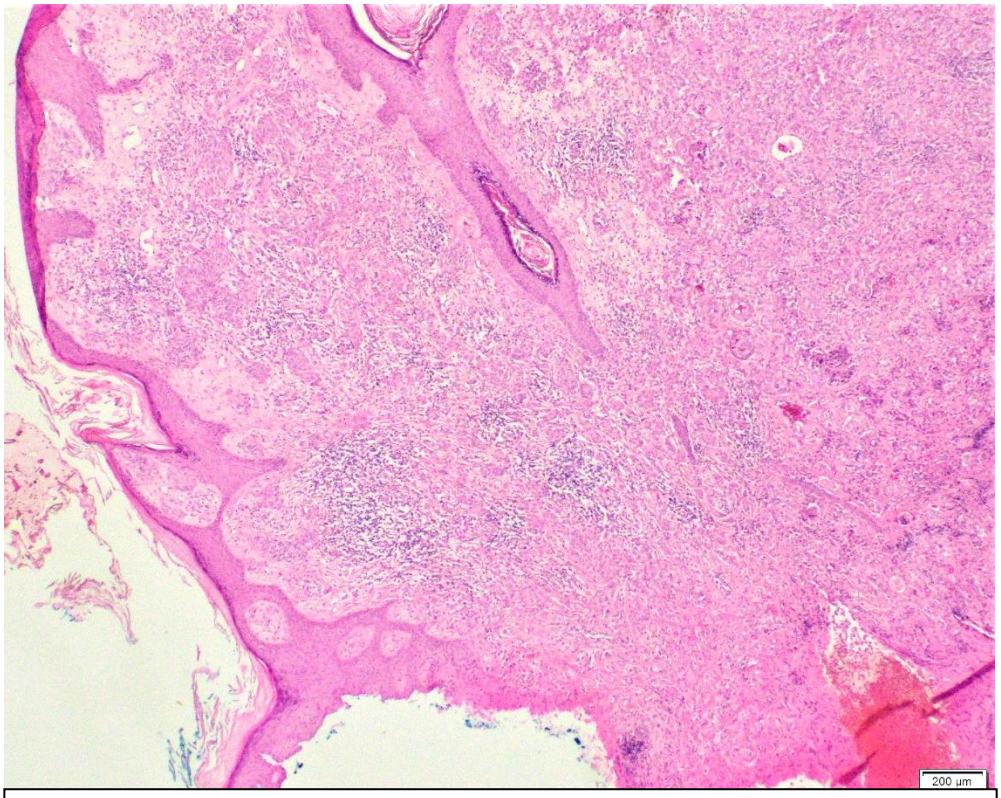
çalışmada ise, *TERT* promoter mutasyonu, ölümcül sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (295).



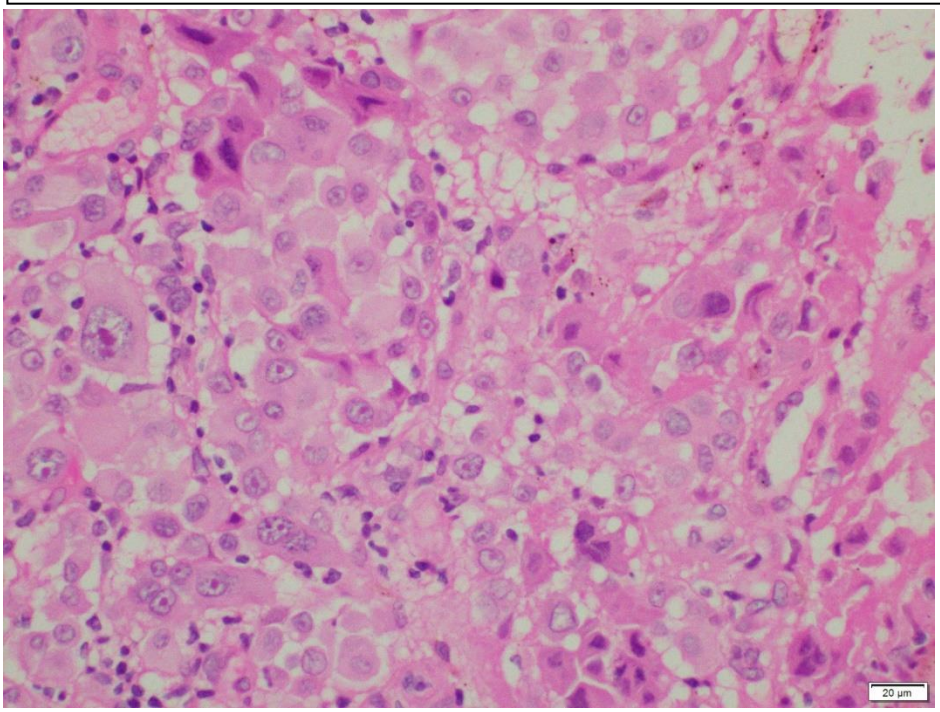
Şekil 69. Önemi bilinmeyen malign potansiyele sahip Spitz tümör (GÜTF, X100 büyütme, H&E).



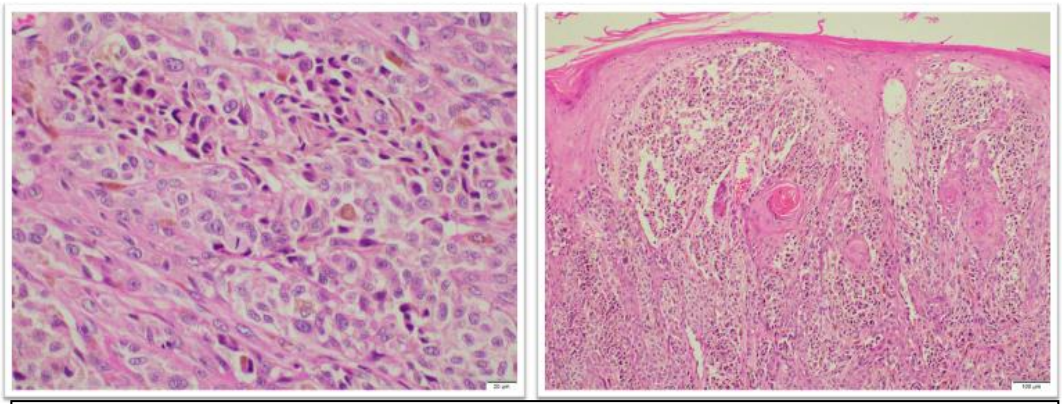
Şekil 70. Önemi bilinmeyen malign potansiyele sahip Spitz tümör (GÜTF, X100 büyütme, H&E).



Şekil 71. Önemi bilinmeyen malign potansiyele sahip Spitz tümör (GÜTF, X40 büyütme, H&E).



Şekil 12. Önemi bilinmeyen malign potansiyele sahip Spitz tümör (GÜTF, X400



Şekil 73. Spitz melanom (GÜTF, A) X100, B) X400 büyütme, H&E).

Ayırıcı tanı

SM'nin en önemli ayırıcı tanısı, Spitz nevüs ve atipik spitz tümördür. Ayrıca SM'yi Spitz tümörün karakteristik genomik özelliklerini taşımayan diğer spitzoid melanomlardan ayırt etmek gerekir. Spitzoid morfolojik özelliklere sahip olan lezyonlar büyük oranda düşük-KGH ilişkili nodüler melanom örneğidir veya diğer yolaklardan gelişen bir melanoma da ait olabilir. Bazı spitzoid lezyonlar ise anti-BRAF V600E antikoru (VE1)'nun pozitif olması ile Spitz melanomdan ayrılabilir (293). Ritter ve ark. yaptıkları çalışmada, SN ile Spitz veya diğer melanomların ayrımında bazı özelliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduklarını saptamıştır (293). Bunlar, pajetoid yayılım, atipi, matürasyon ve elastozis, Kamino cisimcikleri, p16 ekspresyonu ve HMB-45 boyanma paternidir. FISH testi ile 37 vakanın 36'sı tanı almıştır (293). 18 SM'nin dahil edildiği çalışmada, ayırıcı tanıda en önemli belirteçler, hücre yoğunluğu, mitoz, zonasyon, infiltrasyon paterni ve epidermal silinmedir (296).

BAP1-İnaktive spitzoid tümörler

Spitzoid lezyonların bir kısmı *BAP1* tümör baskılayıcı gen kaybı sonucu oluşur. Bu tümörler yukarıda bahsedilen düşük-KGH ilişkili melanom grubuna dahil edilmiştir, çünkü karakteristik olarak BRAF V600E mutant proteini eksprese etmektedirler (193).

BAP1-inaktive spitzoid tümörler, baskın olarak intradermal olup seyrek de olsa bileşke komponent içerebilirler (149). Lezyonu oluşturan hücreler, minimal atipiye sahip nevoid hücrelerden oluşabildiği gibi geniş, amfofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, sitoplazmik sınırları belirgin epiteloid hücrelerden oluşan pleomorfik bir yapıya sahip olabilir (149). Bazı tümörlerde, yüksek hücresellik, belirgin atipi, nükleer pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite görülebilir ve bu lezyonları keskin sınırlarla benign veya malign olarak nitelendirmek güç olabilir. Sitolojik özellikleri Spitz tümörlere benzemekle birlikte, bu lezyonlar Spitz nevüsün histolojik olarak mutad olan; epidermal hiperplazi, hipergranüloz, bileşke yuvaların etrafında yarıklanma ve Kamino cisimcikleri gibi özelliklerinden yoksundurlar. Bazı tümörlerin komşuluğunda, konjenital paternde veya daha küçük banal nevüs görülebilir, bu durumda kombine melanositik tümör olarak sınıflandırılırlar (193). İmmünhistokimyasal olarak BAP1 kaybının spitzoid melanositlerde gösterilmesi ve banal nevüs komponentinde nükleer boyanmanın korunmuş olması ile tanı teyidi yapılabilir (149). Zemindeki nevüs ve selüler özellik gösteren komponette *BRAF* V600E mutasyonu görülmesi, morfolojik olarak spitzoid özellikler gösterse de Spitz tümör olarak adlandırmak yerine, bu lezyonların düşük-KGH ilişkili melanom kategorisinde yer almasına sebep olmuştur (193). Bu lezyonlar, *BAP1* tümör yatkınlık sendromunda görülebilir. *BAP1* tümör yatkınlık sendromuna, kalıtsal

olarak tek allelde *BAP1* kaybı mevcut olan hastalarda somatik mutasyonla diğer *BAP1* allelinin kaybı neden olur (297). Sporadik *BAP1* kaybı gösteren Spitz tümörler ise daha sık görülür. Sonuç olarak *BAP1*-inaktive spitzoid tümörler, kalıtsal zeminde görülürse *BAP1* tümör baskılayıcı geninde ikinci allelin kaybı ve *BRAF* V600E mutasyonu olmak üzere 2 veya sporadik zeminde ortaya çıkarsa *BAP1* allelinde homozigot kayıp ve *BRAF* V600E mutasyonu olmak üzere 3 somatik mutasyona sahiptir (149). Bu nedenle tümör progresyonunun ara aşamasındadır, ancak seyirleri genel olarak benigndir.

Genetik özellikler

Spitz tümörlerde görülen genomik özellikler, tümüyle bu gruba özgül olmayıp diğer gruplardan daha heterojendir. *BAP1* inaktivasyonu Spitz tümörlerin %5'inde olur ve epiteloid fenotip ile ilişkilidir (193). *HRAS* mutasyonu, Spitz tümörlerin yaklaşık %15'inde görülür ve sıklıkla dezmoplastik histolojik fenotiple ilişkilidir (298). *ALK, ROS1, NTRK1, NTRK3, RET* ve *MET* gibi çeşitli tirozin kinaz reseptör genlerinde translokasyon ve kinaz füzyonlarını içeren genetik rearanjmanlar veya serin-treonin kinaz ailesi üyesi *BRAF* genindeki mutasyonlar Spitz tümörlerin yaklaşık %50'sinde görülür (298-301).

2.8.5.Yolak V: Akral melanom

Epidemiyoloji

Akral melanom, el ve ayak parmaklarının volar bölgesi, avuç içi, ayak tabanı ve tırnak yatağı gibi kıl içermeyen deri bölgelerinde görülür. Bu

bölgelerin dorsal yüzlerinde görülen melanomlar ise, KGH-ilişkili melanomları temsil edebilir (149). Kıl içermeyen deri, kalın stratum tabakası sayesinde UV ışınlarını dağıtarak epidermis ve dermisi koruyan bariyer görevi görür (149). Akral melanom, çeşitli etnik kökenlerde benzer sıklıkta görülür. KGH-ilişkili melanoma yatkın olmayan Asya ve Afrika kökenli çeşitli renkteki ırklarda ise, düşük- veya yüksek-KGH ilişkili melanomların daha az oranda görülmesine bağlı olarak, akral melanom en sık grubu oluşturur (302).

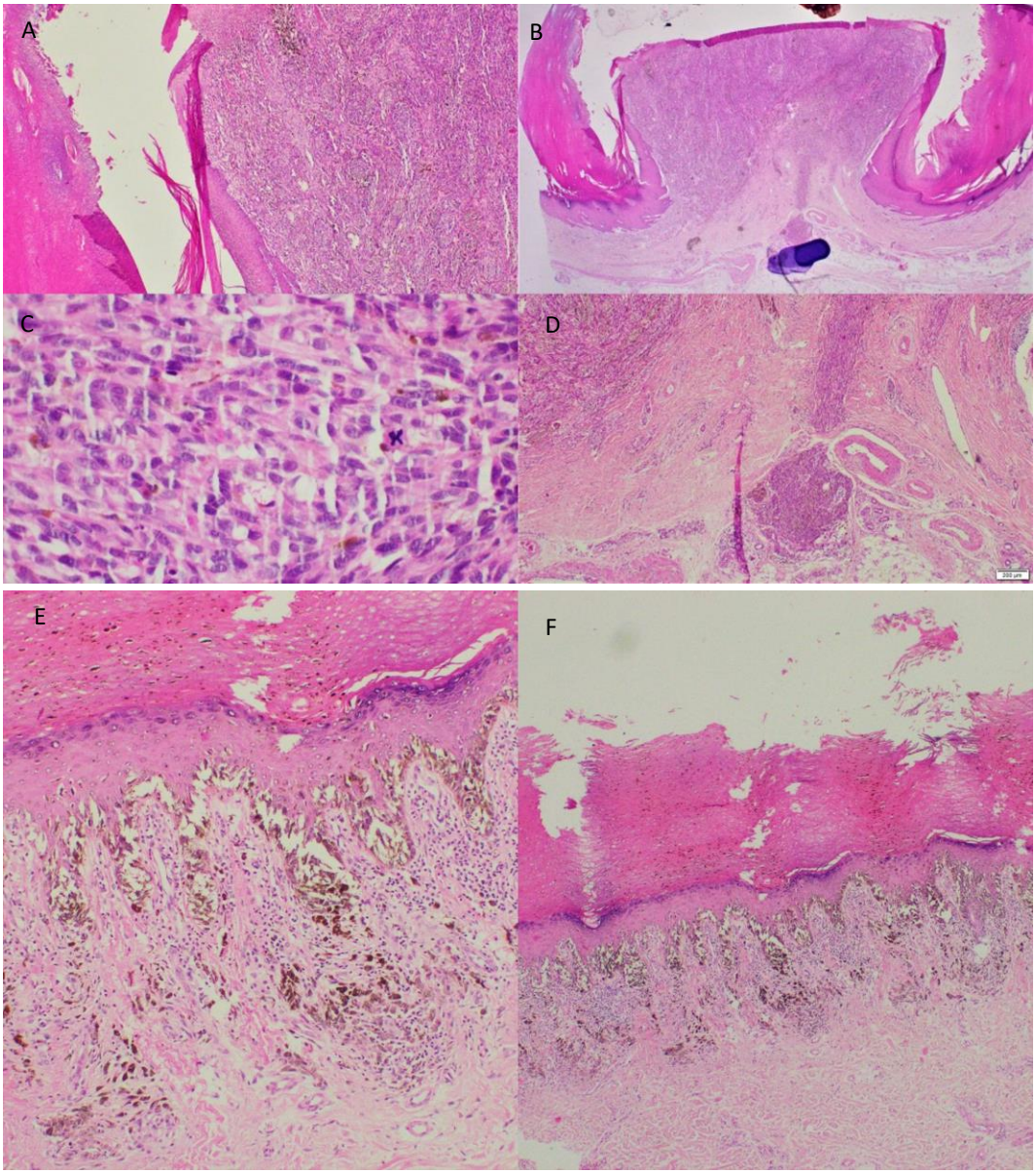
UV ışınları akral melanomun gelişiminde rol oynamamaktadır. Travma ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, akral melanomun en sık fiziksel strese maruz kalan fleksural çizgi ve topuk bölgesinde görüldüğünü göstermiştir (303, 304). Bunun nedeni belki de tekrarlayan travma/hareket ve hasara maruz kalmalarıdır. Prognozu diğer melanomlara göre kötüdür. Sıklıkla geç tanı alması kötü prognoz sebepleri arasında düşünülebilir (305).

Klinik özellikler

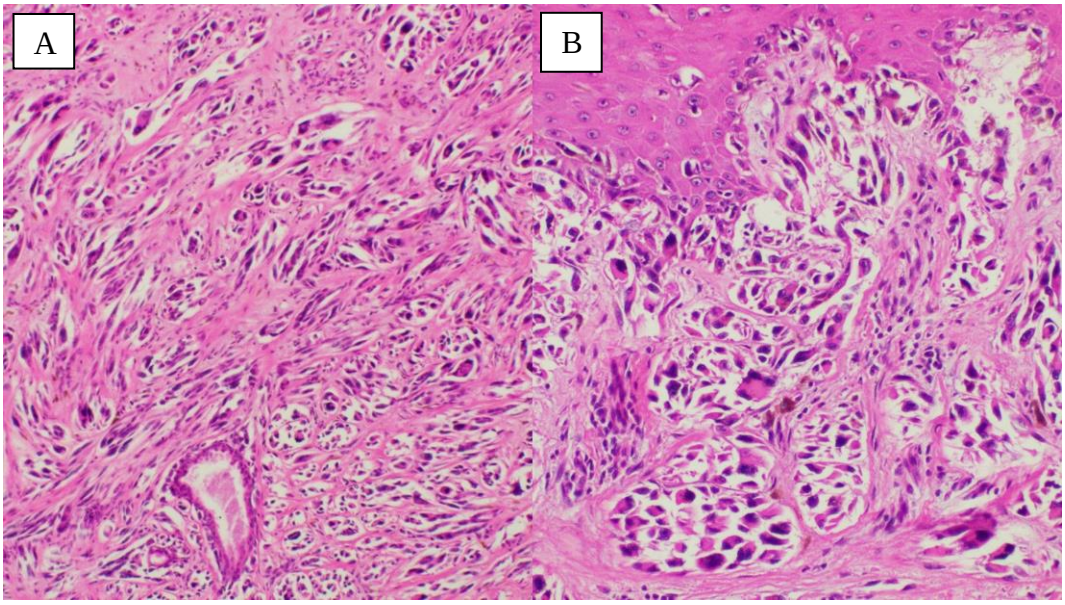
YYM, LMM ve radyal büyüme fazı olan diğer melanomlar gibi, akral melanomlar da öncelikle yama olarak başlar (305). Dermis tutulumu başladıktan sonra epidermal kalınlaşmaya neden olarak plak aşamasına geçerler. Ancak kalın stratum korneum bu lezyonların uzun süre düz görünmesine yol açabilir. Klasik "ABCDE" kriterleri, akral melanomlara da uygulanabilir. Vertikal büyüme fazı ilerledikçe, lezyon ülsere olup bu alandan protrude olabilir (305).

Histopatoloji

Akral melanomlar, sıklıkla lentijinöz büyüme paterni gösterip akral lentijinöz melanom (ALM) olarak adlandırılırlar. Ancak pajetoid melanomlar da bu bölgede görülebilir ve YYM ile benzer genetik özellikler gösterebilir. Bu özellikleri gösterenlerin büyük olasılıkla düşük-KGH melanom yolağına ait olduğu düşünülmektedir (306, 307). Akral melanomlar genel olarak düzensiz sınırlı olup lezyon periferinde melanositler yuvalanma paterninden çok tek hücreler şeklinde görülürler (308). Akral bölgede fonksiyon kaybına yol açmamak için kaçınılan geniş eksizyonlar ve hücrelerin tek tek periferde yayılım paterni, lokal nüks oranının yüksekliği ile ilişkilendirilebilir (149). Vertikal büyüme fazında, dezmoplastik büyüme paterninin eşlik edebildiği iğsi hücrelerden oluşabilirler. Ancak dezmoplastik melanomdan farklı olarak daha düşük mutasyon yüküne sahiptir. Ter bezlerine uzanım ve nörotropizm (309) diğer tiplerden daha sık görülebilir. Akral melanomların özellikle subungual olanlarında kemik invazyonu daha sık görülür (310). Bu bölgede kemiğin daha yüzeyel yerleşimi, invazyon sıklığına neden olarak gösterilebilir.



Şekil 74. Akral lentijinöz melanom (GÜTF, H&E). A, B. Akral nodüler melanom yüzeyi ve periferik epidermal yakalık yapısı (X40, X12,5 büyütme). C.Tetrapolar mitoz (X400 büyütme). D. Subkütan doku uzanımı (X40 büyütme). E, F. Nodül periferinde lentijinöz büyüme paterni (X100, X40 büyütme).



Şekil 75. ALM. A. Deri eki tutulumu (GÜTF, X100 büyütme, H&E). B. Dev hücre oluşumu ve belirgin pleomorfizm gösteren melanositler (GÜTF, X200 büyütme, H&E).

Ayırıcı tanı

Akral melanomların en önemli ayırıcı tanısı primer akral nevüslerdir. 165 plantar nevüsü içeren bir çalışmada 36 nevüs "akral lentijinöz nevüs" tanısı almıştır (311). Akral lentijinöz nevüslerde, retelerde uzama, dermoepidermal bileşkede melanositlerin yan yana proliferasyonu, tek tek hücreler veya daha nadiren küçük gruplar halinde melanositlerin üst epidermise dağılması, lateral sınırların belirsiz olması, geniş soluk sitoplazmalı, yuvarlak-oval bir kısmı hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü melanositlerin dermoepidermal bileşkede olması gibi karakteristik özellikler görülür (311). Bu özellikler, erken dönemdeki çoğu melanomda görülebilir. Birleşme eğilimi gösteren rete uçları, sitolojik atipi ve belirgin lameller fibroplazi gibi displastik nevüse ait özellikler akral lentijinöz nevüste görülmez (149). Akral lentijinöz nevüsü melanomdan ayıran özellikler, lateral pajetoid yayılımın olmaması, derin dermal

komponentte mitoz görülmemesi, dermal nevoid farklılaşmanın görülmesi olarak sıralanabilir. Ayrıca melanoma göre daha küçük boyutta ve simetrik olması da ayrımda yardımcıdır. Keratin tabakasında melanin granüllerinin, deri çizgilerine paralel melanin kolonları şeklinde görülmesi, benign akral nevüsü destekler (312). Diğer bölgelerdeki nevüslerden farklı olarak, akral nevüslerde kopya sayısı değişiklikleri gibi genetik bulgular akral melanom ile benzerlik gösterir (307).

Genetik özellikler

Akral melanomlarda, nokta mutasyon yükü daha düşük olup, kopya sayısı değişiklikleri ile *CCDN* (siklin D1) ve *KIT* gibi çoklu gen amplifikasyonlarının insidansı yüksektir (210, 218, 313). Somatik *TERT* translokasyonu, kopya artışı, "missense" ve promoter mutasyonları veya germline değişiklikler hastaların %41'inde tanımlanmıştır (314). "Mutually exclusive" *BRAF, NRAS* ve *KIT* mutasyonları (307, 315) ile kinaz füzyonu içeren bazı olgular tanımlanmıştır (316). Tüm bunlar akral bölgelerde farklı gelişim yolaklarının olduğunu gösteriyor olabilir (149).

2.8.6. Yolak VI: Mukozal melanom

Epidemiyoloji

Mukozal membranlarda görülen melanom olarak tanımlanır. Sıklıkla genital, oral, nazal, konjonktiva ve nadiren diğer mukozal alanlarda görülür (315). Genel olarak tüm ırklarda eşit sıklıkta görülür. Risk faktörleri büyük

oranda bilinmemektedir. Güneş hasarı ile ilişkisizdir (317). Bilinen kimyasal karsinojen veya viral etiyoloji gösterilmemiştir.

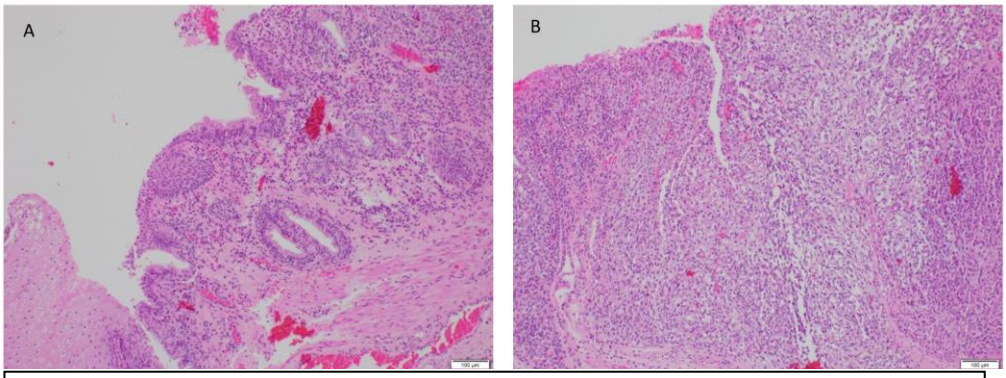
Klinik özellikler

Vulva, oral kavite ve konjonktiva gibi mukozal bölgelerdeki melanomlarda, radyal büyüme fazı gözlenip "ABCDE" özellikleri görülebilir (318). Nazal sinüslerde veya nadiren viseral organlarda gelişen melanomlarda radyal büyüme fazında tespit edilme olasılığı oldukça düşüktür. Bu bölgelerin gözlenmesi güç olduğu için, sıklıkla oldukça büyük boyutta, çevreye invaziv iken kanama, ağrı gibi bulgularla kliniğe başvurabilir (149).

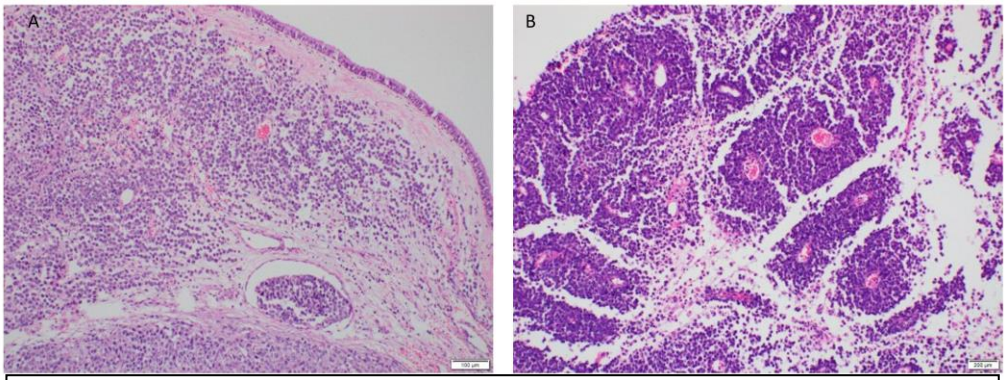
Histopatoloji

Mukozal melanomlar radyal büyüme fazında, sıklıkla skuamöz mukozal membranların interfaz bölgesinde, tek hücreler şeklinde devamlı, lentijinöz büyüme paterni gösterirler (312). Bu lezyonlar mukozal lentijinöz melanom olarak adlandırılır (319). Tipik olarak konjonktiva gibi solar hasarın etiyolojide rol oynadığı bölgeler dışında, solar hasar bulgusu gösterilmemiştir (317). Ancak genetik olarak konjonktival melanomların diğer KGH ilişkili yolaklarla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (320). Epitelde yuvalanma ve pajetoid yayılım paterni görülebilse de sıklıkla YYM'e göre kısıtlı olup ileri evre lezyonlarda izlenebilir. Vertikal büyüme fazı (VBF) geliştiğinde, diğer yolaklardaki gibi noduler tümör gelişimi izlenebilir. VBF'de bazen dezmoplazi

eşlik etse de mutasyon yükünün düşük olması gibi özellikler ile yüksek KGH-ilişkili DM'dan farklılıklar gösterir (149).



Şekil 76. Anorektal zon. Mukozal melanom (A, B. GÜTF, X100 büyütme, H&E).



Şekil 77. Sinonazal melanom (A, B. GÜTF, X100 büyütme, H&E).

Ayırıcı tanı

Yüzeyel yayılan mukozal melanomun en önemli ayırıcı tanıları, mukozal melanozis, mukozal lentijin ve atipik mukozal nevüstür (149). Nadiren mukokütanöz bileşkedeki melanositik olmayan lezyonlar, reaktif melanositler tarafından üretilen melanin pigmenti içerebilir. Ayrıca mukozal bölgelerdeki metastatik melanomların, tümörojenik primer melanomlardan ayrılması gerekir.

Mukozal lentigo, diğer bölgelerde olduğu gibi melanosit sayısında artış ve bazal keratinositlerde hiperpigmentasyon ile karakterli yama olarak tanımlanabilir (321). Tanım olarak lentigoda, melanosit yuvaları görülmemektedir (149). Eğer melanosit yuvaları izleniyorsa ayırıcı tanıda lentijinöz nevüs veya melanomu düşünmek gerekir (149). Klinik olarak bu lentigolar ile melanozis ve melanoakantom gibi diğer makuler pigmentasyonlar, "melanotik makül" olarak isimlendirilebilir, bu isim histolojik olarak spesifik bir tanıyı göstermemektedir (321). Mukozal melanoziste, hiperpigmentasyon izlenirken melanosit sayısında artış mevcut değildir (149).

Mukozal in situ melanomda, atipik melanositler ve fokal de olsa bileşkede bitişik sıra şeklinde melanosit proliferasyonu izlenir. Yoğun ve bitişik olarak atipik melanosit proliferasyonu ve yuvaların da eşlik etmesi, in situ melanomu düşündürmelidir (149).

Mukozal lentijinler değişen derecede atipisi ile mukozal melanomlarla aynı yerleşimlerde görülebilmektedir. Bu durum, özellikle oral mukoza ve vulva gibi genital mukokutanöz yüzeylerde ayırıcı tanı ve tedavide güçlük yaratabilmektedir (322).

Genetik özellikler

Somatik mutasyon yükü KGH ilişkili melanomlardan düşük olup daha çok yapısal anomaliler izlenir (323). Bir kısmında *KIT* (218, 323, 324) ve *NRAS* (325) mutasyonları tanımlanmış olup *BRAF* mutasyonu beklenmediktir (323).

Son zamanlarda onkojenik BRAF füzyonu gösteren vakalar tanımlanmıştır (324).

Konjonktival melanomlar ise, solar elastoz ve yoğun UV maruziyetini işaret eden genetik değişiklikleri ile muhtemelen yüksek- ve düşük-KGH ilişkili melanomların karışımı şeklindedir (326, 327).

2.8.7. Yolak VII: Konjenital nevüsten gelişen melanom

Epidemiyoloji

Doğumda mevcut olan melanositik nevüsler konjenital nevüs olarak adlandırılmakta olup yenidoğanların %1'inde görülür (328). Konjenital nevüsler 3 grupta incelenir. Birincisi dev nevüs olarak da adlandırılan, vücudun bir bölgesini tümüyle kaplayan ve eksizyonu mümkün olmayan nevüslerdir. Orta boy veya "intermediate" konjenital nevüsler, cerrahi olarak çıkarılabilir. Küçük konjenital nevüsler ise sıklıkla 2,5 cm'den küçük boyutta olmakla birlikte çoğu edinsel nevüse göre boyutları büyüktür (149). Dev konjenital nevüsten gelişen melanomlar, genel olarak çocukluk çağında görülme eğilimindedir. Çocukluk dönemi sonrasında görülme olasılığı düşüktür (329). Dev konjenital nevüsten melanom gelişme riski, yaşam süresince %1 ile %30 arasında değişmektedir (330). Orta boy veya daha küçük konjenital nevüslerden melanom gelişme riski ise çok daha düşüktür.

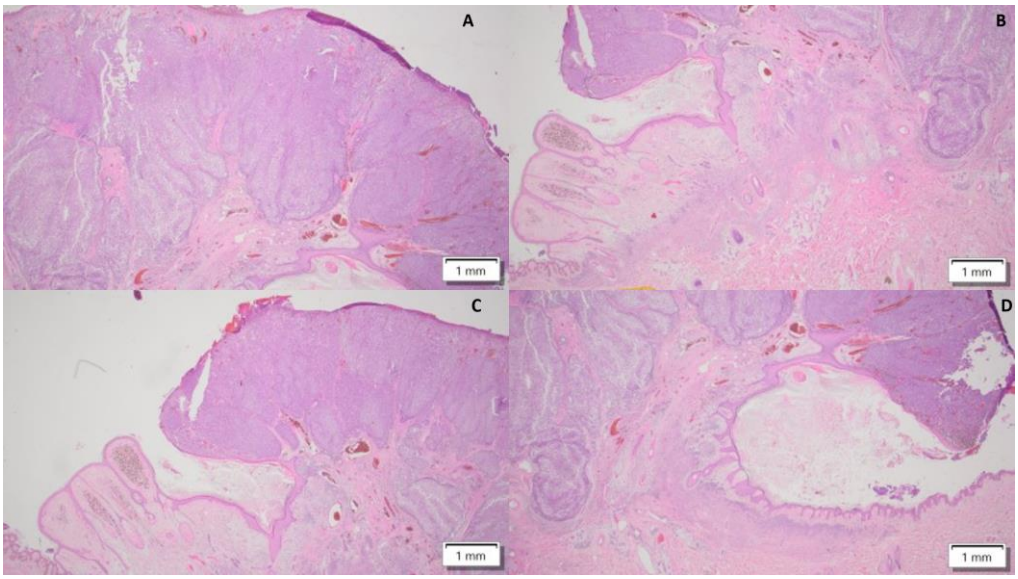
Klinik özellikler

Konjenital nevüste ortaya çıkan melanom, bileşke veya dermal komponentten gelişebilir (331). Bileşkedeki melanositlerden gelişen ve RBF izlenen melanom, düşük-KGH ilişkili melanomlara benzer özellikler gösterir. Konjenital nevüsün dermal komponentinden gelişen melanom ise farklı karakteristik özelliklere sahiptir. Konjenital nevüs zeminindeki pigmentasyon ve sıklıkla mevcut olan kıllar nedeniyle yeni gelişmekte olan melanom dikkat çekici olmayabilir. Konjenital nevüslerde, sıklıkla hayatın ilk yılında gelişen, selüler veya proliferatif nodüller benign olup sıklıkla biyopsi gerektirmemektedir (332). Klinik olarak proliferatif nodül ile melanomun ayrılması önemlidir.

Histopatoloji

Konjenital nevüsün bileşke komponentinden gelişen melanomlar sıklıkla YYM veya nadiren de LMM ile benzer görünümdedir (331). İn situ melanom, invaziv radyal büyüme fazında melanom ve sonrasında nodül gelişimi gösteren vertikal büyüme fazında melanom gelişimi şeklinde çok basamaklı ve progresif bir gelişim gösterir. Zemindeki konjenital nevüs, hemen melanom komşuluğunda izlenebilir. Ancak konjenital nevüsün dermal komponentinden gelişen melanomlar, tanısal güçlük oluşturur. Epiteloid, iğsi veya küçük yuvarlak mavi hücreli melanositlerden oluşan nodül veya tümör kitlesi oluşturabilirler. Malign schwannom, rabdomyosarkom ve liposarkom benzeri sarkomatöz farklılaşma gösterebilirler (331, 333). Bu şekilde gelişen dermal

melanomlar ile atipik proliferatif nodüllerin ayrımı oldukça güç olup genetik analiz gerektirebilir.



Şekil 78. Konjenital nevüsten gelişen malign melanom. A, C. Yüzeyi ülsere malign melanom. B, C, D. Deri ekleri çevresinde, derinde ve melanomun her iki yanında uzanım gösteren matür nevoid hücreler (A, B, C, D. GÜTF, X12,5 büyütme, H&E).

Ayırıcı tanı

Dev konjenital nevüslerde gelişen selüler ve proliferatif nodüller çocukluk çağında ayırıcı tanıda önemlidir (334). Bu nodüller nevüsten daha büyük hücrelerden oluşur. Proliferatif nodüllerde yer alan melanositler nodül sınırlarında küçülerek matüre olur ve zemindeki nevüs ile yavaş geçiş gösterir (335). Melanom ise, çevredeki nevüs hücreleri ile keskin sınırlı olma eğilimindedir (335). Konjenital nevüste gelişen proliferatif veya selüler nodüllerde, melanom nodülünde görülebilen sarkomatöz farklılaşma gibi beklenmedik yönde farklılaşma görülmez. Yüksek dereceli uniform atipi, ülserasyon, nekroz melanomda görülürken proliferatif nodülde izlenmez. Yine

proliferatif nodülde, mitozun seyrek olması, nodül ve çevredeki nevüs hücreleri ile matürasyonun izlenebildiği yavaş geçiş görülmesi, yüzey epidermisinde pajetoid yayılımın olmaması, ekspansil veya infiltratif şekilde çevreyi yok edici büyüme paterninin olmaması gibi özellikler melanomdan ayrım için yararlıdır (332).

Genetik özellikler

Büyük ve orta boy konjenital nevüsler (336, 337) ile bunlardan gelişen melanomlarda, en sık sürücü mutasyon *NRAS* mutasyonudur (338). Konjenital paternde nevüs olarak isimlendirilen ve sıklıkla 1 cm'den daha küçük boyutta olup retiküler dermise ve/veya deri ekleri boyunca uzanım gösteren, doğumda mevcut olmayan lezyonlarda *BRAF* mutasyonu görülür ve muhtemelen bu lezyonlar edinsel nevüslerin bir alt grubunu temsil etmektedir (336, 337). Dev konjenital nevüsten gelişen melanomları da içeren bazı melanomlarda ise, genetik olarak "wild-type" (338) olmasına rağmen, metilasyon bağımlı epigenetik mekanizma ile *TERT* ekspresyonu artışı izlenebilir (339). Melanomların tersine, proliferatif nodüller ise kromozom sayı anormallikleri gösterir (334). Yapılan bir çalışmada, 2 letal melanom nodülü ile 22 proliferatif/selüler nodülün karşılaştırılmasında, iki letal melanomda da yüksek mitotik aktivite (5-20 mitoz/mm²), epiteloid melanositlerden oluşan ekspansil nodül ve yüzeyindeki epidermiste ülserasyon izlenmiştir (334). Proliferatif nodülde tüm kromozom kopya sayısı değişikliği veya nadiren parsiyel kromozom değişikliği izlenirken letal melanomlarda, 6. kromozomun uzun

kolunda kazanç izlenmeden 6p25'te artmış kopya sayısı (334) ve/veya 9p21'de homozigot kayıp saptanmıştır (340).

2.8.8. Yolak VIII: Mavi nevüsten (MN) gelişen melanom

Epidemiyoloji

Mavi nevüsler (MN) nadir görülür ve risk faktörleri bilinmemektedir (149).

Klinik özellikler

Mavi nevüslerin çeşitli kategorileri tanımlanmıştır. En sık görülen lezyonların isimlendirmeleri, banal, Jadassohn, "usual" veya dendritik mavi nevüstür (149). Daha seyrek olarak selüler mavi nevüsler de mevcuttur. Diğer alt tipleri, epiteloid MN, plak-tip MN (341), hipopigmente MN ve sklerozan MN'dir (342). Tipik mavi nevüsler, dendritik sitoplazmik uzantılara sahip pigmentli iğsi hücrelerin, nispeten hiposelüler şekilde, retiküler dermisin kalınlaşmış kollajen lifleri arasında dağılmasından oluşur (149). Hücresel mavi nevüslerde ise, şeffaf hücreli yuva yapan melanositlerin de eşlik ettiği kalabalıklaşmış görünüm izlenir. Mikst veya bifazik patern ise, karakteristik olarak kısmen şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşan yuvaların arasında, iğsi hücrelerin fasiküler tarzda uzanım göstermesi ile oluşur (343). Lezyon tabanında, sıklıkla deri altı dokuya uzanım gösteren bülböz genişleme izlenir (149). Daha önce kullanılan malign mavi nevüs terminolojisi yerine mavi nevüsten gelişen malign melanom terminolojisinin kullanımı tercih edilmektedir. Çünkü melanom, sıklıkla selüler mavi nevüs zemininde yeni

gelişen bir hücre popülasyonundan oluşmaktadır. Bu selüler mavi nevüs ise çoğunlukla önceden mevcut olan banal mavi nevüsten gelişmiştir (149).

91 vakadan oluşan bir derlemede (344), ortalama yaş 45 ve erkek cinsiyet baskın olarak saptanmıştır. Vakaların %55'inde (n=50) metastaz izlenmiş olup 16 vaka tanı anında metastatiktir. Diğer 16 vaka 1 yıl içinde metastaz geliştirirken, 18 vakada ise 5 yıl içinde metastaz tespit edilmiştir. Tanı anında (n=39) ortalama Breslow kalınlığı ise 6,8 mm olarak saptanmıştır (344).

Histopatoloji

Mavi nevüsten gelişen melanom, sıklıkla geç tanı alan bir lezyondur. Erken değişiklikler, sıklıkla zemindeki öncül lezyon olan selüler mavi nevüs tarafından gölgelenmiştir. Sıklıkla uzun zamandır var olan, derin yerleşimli lezyonun boyutlarında artış ile saptanırlar. Yüzeyde ülserasyon olabilir. Mavi nevüste gelişen melanomun karakteristik özellikleri, belirgin anaplastik sitolojik özellikler gösteren, sık mitoz içeren, uniform şekilde iri hücrelerin tümör oluşturacak biçimde çoğalması ile oluşur (341). Sıklıkla nekroz ve ülserasyon içerir. Melanom tanısı genelde aşikardır. Ancak burada sorun oluşturan lezyon, atipik selüler mavi nevüstür (345). Atipik selüler mavi nevüs, selüler mavi nevüsten melanoma geçişte "ara" formu oluşturuyor olabilir (149). Ayrımda genetik özellikler yardımcıdır.

Ayırıcı tanı

Mavi nevüsten gelişen melanom ayırıcı tanısında yer alan başlıca lezyonlar şunlardır:

- Mavi nevüs/Selüler mavi nevüs
- Taklitçi melanom tipleri (Zeminde mavi nevüsü tanımlayan özelliklerin olmaması ile ayrılabilir.)
- Metastatik melanom (Klinik bilgi ayrımda önemlidir, yine zeminde mavi nevüsün olmaması yardımcı olabilir.)
- Malign mavi nevüsün genetik özelliklerini gösteren ancak morfolojik olarak farklı olan bazı primer melanom tipleri (346)

Genetik özellikler

Selüler mavi nevüs ve mavi nevüsten gelişen malign melanomu içeren seriye yapılan komperatif genomik hibridizasyon çalışmasında, kromozom anormalliklerinin sayısı (lezyon başına 3 veya daha az ile 3'ten fazla), sitolojik atipi, yüksek mitoz oranı, nekroz varlığı, daha agresif seyirli malignite tanısı ile korele bulunmuştur (347). Mavi nevüsten gelişen melanomlarda saptanan genetik anormallikler oldukça ayırt edici olup uveal melanom ile büyük oranda benzerlik göstermektedir (219, 220). G protein sinyal yolağındaki sürücü mutasyonlar, en sık *GNAQ* ve *GNA11* genleri, seyrek olarak da *PLCB4* veya *CYSLTR2* (Hem mavi nevüs hem de ilişkili melanomda) genlerinde olmaktadır (149). *EIF1AX*, *SF3B1* ve *BAP1* mutasyonları da bazı mavi nevüste gelişen melanom vakalarında bildirilmiştir (149). *BAP1* ve *SF3B1*^{R625} ise sadece aşikâr malign olan vakalarda gösterilmiştir (149). Hem mavi nevüs hem de mavi

nevüsten gelişen malign melanomu içeren bifazik vakalarda; *BAP1, SF3B1* ve *EIF1AX* genlerinde sekonder değişiklikler sadece mavi nevüsten gelişen malign melanom bileşeninde saptanmış olup bu genlerin malign dönüşüm ile ilgili olduğunu göstermiştir (149). Malignite tanısında şüphe olduğunda, *BAP1, SF3B1* ve *EIF1AX* genlerinde mutasyon kontrolü yapmak, özellikle de BAP1 immünhistokimyasının mevcut olduğu durumlarda malignite konfirmasyonu için yararlı olabilir (253, 346, 348). Kopya sayısı değişiklikleri, mavi nevüsten gelişen melanomlarda, selüler mavi nevüs ve atipik selüler mavi nevüse göre daha sık ve karmaşıktır. 1q, 4p, 6p kazancı ile 1p ve 4q'da kayıp gibi kromozom kolunun tümü içeren kayıp ve kazanımlar da tespit edilen genetik değişiklikler arasındadır (347, 349).

2.8.9. Yolak IX: Uveal melanom (UM)

Epidemiyoloji

Amerika'da uveal melanomların insidansı milyonda 6 olup stabil seyretmektedir (36). Açık ten renkli kişilerde görülme eğilimindedir. Cinsiyet ayrımı izlenmez (350). En sık 60 yaş civarında tanı alır ve erişkinlik dönemi dışında izlenmesi nadirdir (36). Uveal melanom için risk faktörleri; konjenital oküler melanositozis, koroidal melanositoma ve diğer nevüsler (koroidal nevüs, iris nevüsü) ve BAP1 (BRCA1 ilişkili protein 1) tümör baskılayıcı geninde germline mutasyondur (351). Yapılan bir metaanalizde, UV radyasyon uveal melanom için önemli bir risk faktörü olarak gösterilememiştir (352).

Klinik özellikler

Uveal melanomların, %90'ında koroid tutulumu olup kalan %10'unda silier cisim ve/veya iris tutulumu izlenir (350). Koroidal melanomlar, gri veya kahverengi, hatta üzerindeki retina pigment epitelinin (RPE) proliferasyonuna bağlı amelanotik olabilir. RPE'nin bozulması seröz retinal ayrışma ve lipofuksin birikimine (turuncu pigment) neden olur (36). Bu özellikler, büyük benign nevüsleri küçük malign melanomlardan ayırmada yardımcı olur (36). Koroidal melanomlar, kubbe ("dome") şeklinde, multinodüler veya diffüz gelişim paterni izlenebilir (36). Bruch membranını (RPE'nin sabit bazal membranı) yırtarlarsa retina içine büyüyerek patognomik mantar şeklinde gelişim paterni gösterir (36). Silier cisim melanomları lense bası uygulayıp katarakta neden olabilir ve ön çemberi invaze edebilir (36). İris tümörleri sıklıkla nodüler olup seyrek diffüz büyüme paterninde tümörlerde daha yüksek mortalite izlenir (36). Herhangi bir evrede uveal melanomlar, arter ven ve sinir kanalları aracılığıyla ekstraoküler olarak orbita veya subkonjonktival dokulara yayılabilir (353). Pek çok koroidal melanom, optik diski çevrelese de optik sinir invazyonu oldukça nadirdir (36). Uveal melanom tedavi edilmezse, körlük, inflame ve ağrılı göz, aşırı ekstraoküler yayılım durumunda proptozis ile sonuçlanabilir (36). Pek çok hasta bulanık veya bozulmuş görme, görme alanı kaybı, fotopsi veya ani ışık parlaması görülmesi ile bulgu verebilir (354). Hastaların %40'ı asemptomatik olup rutin muayene sırasında tanı alır (36). Tüm semptomatik hastaların %23'ü, başlangıçta tanınmaması nedeniyle yararlı

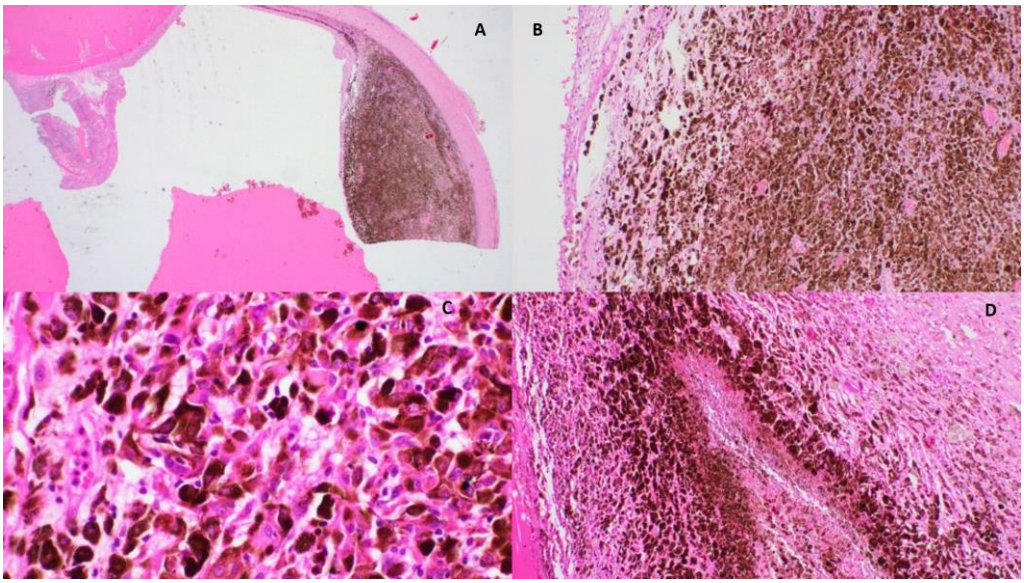
görmenin kaybı ve göz kaybına uğramıştır (36). Bu hastaların metastazdan daha sık ölüp ölmediklerini belirlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir (36).

Histopatoloji

Histolojik olarak uveal melanomlar; iğsi hücreli, epiteloid veya mikst tip olmak üzere üçe ayrılır (36). Epiteloid sitomorfoloji, agresif hastalık ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Ancak iğsi ve epiteloid melanomların ayrımı değişken olabilir ve epiteloid veya mikst sınıflaması için gerekli epiteloid hücre sayısı konusunda görüş birliği mevcut değildir (36). Mitoz sayısı mortalite ile korelasyon gösterir, ancak gözlemciler arası uyumsuzluk özellikle belirleyici boyamalar uygulanmadığında da görülür (36).

Uveal melanomlar çeşitli "ekstravasküler matriks paternleri" gösterir (36). Bu paternlerden özellikle kapalı döngüler ("closed loops") en yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (355). Daha yüksek mortalite ile ilişkili olan diğer faktörler; IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1) reseptör artışı (359, 360), mikrovasküler yoğunluk (357) ve artmış tümör infiltre eden lenfositler (356, 358) olarak sıralanabilir (36). BAP1 protein immünhistokimyası, daha yaygın uygulanmakta olup bazı ölümcül tümör formlarını ayırmada mutasyon analizine üstün olabilir (361). Kalirai ve ark. çalışmasında (361), nükleer BAP1 protein kaybı; artmış metastaz riski, artmış primer tedavi yaşı, silier cisim tutulumu, PAS-pozitif kapalı bağ doku düğümlerinin ("closed loops") görülmesi, epiteloid morfoloji ve monozomi 3 ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (361). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise, nükleer BAP1

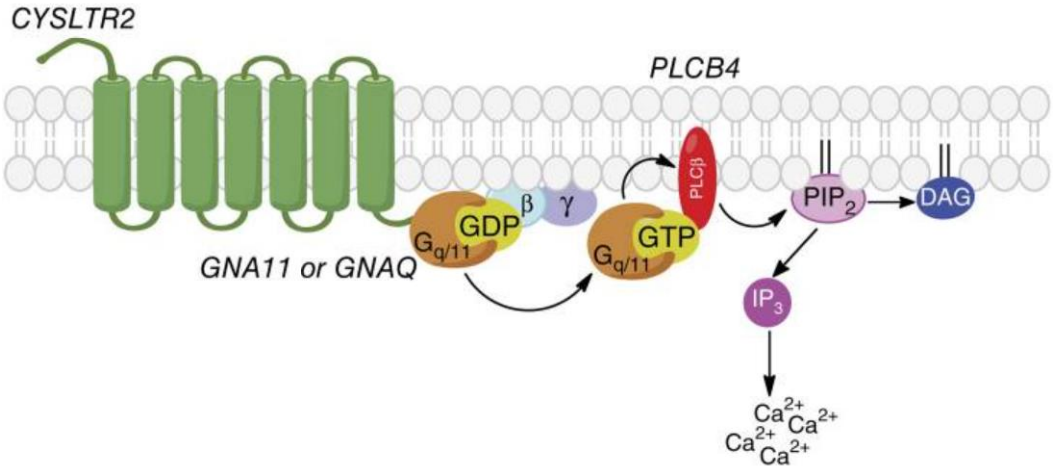
kaybı ve artmış mitoz azalmış sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (361).



Şekil 79. Uveal melanom, posterior koroid, kubbe şeklinde büyüme (A, GÜTF, X12,5 büyütme, H&E), retina infiltrasyonu (B, GÜTF, X100 büyütme, H&E), epiteloid hücreler (C, GÜTF, X400 büyütme, H&E), çevresinde pigmentli atipik melanositlerin dizilim gösterdiği nekroz (D, GÜTF, X100 büyütme, H&E).

Genetik özellikler

GNAQ ve GNA11 mutasyonlarının uveal melanom patogenezinde ilk genetik değişiklik olduğu düşünülmekte olup tümörlerin %85'inde mevcuttur (220). Bu mutasyonlar MAPK sinyal yolağını ve Hippo, protein kinaz C ve AKT ("v-akt murine thymoma viral oncogene") yolaklarını aktive eder (36). Bu yolakta daha az görülen mutasyonlar, G protein ilişkili lökotrien reseptörü CYSLTR2 ("cysteinyl leukotriene receptor 2") ve fosfolipaz C beta 4 (PLCB4) mutasyonlarıdır (Şekil 80) (362).



Şekil 80. Uveal melanomda aktive olan yolağın şeması (362). GPCR (CYSLTR2) uyarılması ile $G_{\alpha q/11}$ (GNAQ or GNA11) aktivasyonu, GDP'nin GTP ile yer değiştirmesine ve $G_{\alpha q/11}$'in fosfolipaz C beta'ya (PLCβ; PLCB4) bağlanarak aktive etmesine sebep olur. Aktive PLCB4, fosfatidil inositol 4,5 bifosfatı (PIP_2), diaçil gliserol (DAG) ve inositol trifosfata (IP_3) ayrıştırarak kalsiyum açığa çıkması ile sonuçlanır (362).

CYSLTR2, GNAQ/GNA11, PLCB4 genlerindeki mutasyonlar eş zamanlı aynı hücrede bir arada görülmeyip ("mutually exclusive") birinde mutasyon olduğunda, benign neoplastik proliferasyon ile sonuçlanır. Uveal nevüs oluşur. Bu nevüsler biyolojik olarak derideki mavi nevüslere ve beyindeki melanositomlara benzer (363).

BAP1, uveal melanomda yüksek metastaz riski ile ilişkilidir (364). BAP1, bir nükleer deubikütinaz (DUB) olup histon 2A'nın 119. pozisyondaki lizine etkilidir (351). BAP1 kaybı ile BAP1'in parçası olduğu PR-DUB ("Polycomb Repressive-Deubiquitinase") kompleksinin bozulması, histon modifikasyon değişiklikleri nedeniyle gen ekspresyon değişiklikleri ile sonuçlanır (36). BAP1, 3p21.1 lokusunda yerleşir ve biallelik BAP1 inaktivasyonu, uveal melanomda kromozom 3 kaybının arkasındaki temel seçici güçtür (36). Uveal melanom hastalarının bazılarında BAP1 mutasyonu germline vardır ve bu hastalar mezotelyoma, kütanöz

melanoma, atipik Spitz tümör, tiroid kanseri ve böbrek hücreli kanser gelişimine yatkındır (351).

SF3B1 ("splicing factor 3B subunit 1") uveal melanom hastalarında nispeten iyi prognozla ilişkilidir (365). Öncül mRNA'nın uç birleştirme yerlerini değiştirerek olgun RNA'nın oluşumunu etkiler (36). SF3B1 mutasyonları, anormal genetik uç birleştirme sonucu anormal hücre proliferasyonu ve farklılaşmasına sebep olur (36). Tekrarlayan SF3B1 mutasyonları uveal melanomların %20'sinde ve myelodisplastik sendrom, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri ve pankreas kanserinde de görülür (36).

EIF1AX (ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 1A, X'e bağımlı), X kromozomunda yerleşimlidir. EIF1AX, transkripsiyonun başlangıcında, başlatıcı metiyonil-tRNA'nın (met-tRNAi) 40S küçük ribozomal alt ünitesine bağlanmasında ve öncül başlatıcı kompleks oluşmasında kritik öneme sahiptir (36). EIF1AX'in hücresel işlemlerde kesin rolü anlaşılabilmiş değildir (36). Ancak, uveal melanom hastalarında EIF1AX mutasyonu iyi prognozla ilişkilidir (366).

PRAME (tercihen/özellikle melanomda eksprese olan antijen), kanser hücre büyümesini retinoik asit reseptör (RAR) sinyalini baskılayarak kolaylaştırır (367). RAR, normalde proliferasyonun durmasını, farklılaşmayı ve apoptozu uyarır (36). PRAME, başlangıçta melanomda eksprese olan bir antijen olarak bulunmuş olup daha sonra bazı kanserlerde de eksprese edildiği izlenmiştir. Ancak nevüs ve testis hariç normal dokuda PRAME ekspresyonu izlenmez (36). Uveal melanomda, PRAME ekspresyonu olumsuz sağkalım olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (368).

NRAS (“neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog”), CDKN2A ve BRAF (“rapidly associated fibrosarcoma, homolog B”) mutasyonları silier cisim ve koroidal melanomlarda mevcut değildir (36). İris melanomları nadir olduğu için genetik çalışmalar sınırlıdır, ancak mevcut bulgular posterior uveal melanom ile benzer olduğunu göstermektedir (369). İlginç olarak bir çalışmada, bazı iris melanomlarında BRAF mutasyonu gösterilmiştir (370).

2.8.10. Noduler melanom (NM)

Epidemiyoloji

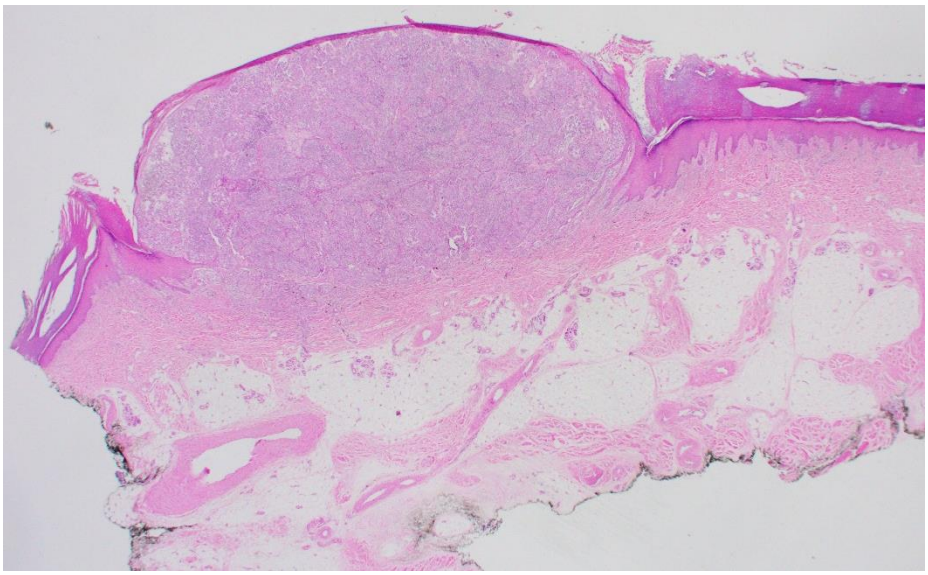
Nodüler melanomlar, yukarıda tanımlanan yolakların tümünde görülebilir. Bu nedenle epidemiyolojik ve genetik özellikleri heterojendir (149).

Klinik özellikler

Nodüler melanomlar, klinik olarak papül veya nodül şeklinde izlenebilir (371). Homojen veya heterojen renk dağılımında pigmentasyon gösterebilirler. Ancak nodüler melanomlar, sıklıkla amelanotik olup pembe papülonodüler lezyon olarak görülürler (149)**.** Başlangıçtan kısa süre sonra tümörojenik evreye geçtikleri için, nodüler melanomlar hızlı büyüyen lezyonlardır. Nodüler melanomlar, diğer melanomlara kıyasla ortalamadan daha kötü prognoza sahip olmakla birlikte çok değişkenli analizlerde bu fark büyük oranda kaybolmaktadır (372).

Histopatoloji

Çap olarak küçük olsa da nodüler melanomun Breslow kalınlığı oldukça derin olabilir. Nodüler melanomlar, uniform olarak atipik ve mitotik aktif neoplastik melanositlerin tümörojenik proliferasyonundan oluşur. Tümör, sıklıkla ülseredir. Karakteristik olarak yüzeyindeki epidermisi yükseltirler, bu da nodüler melanomun yukarıya doğru büyüdüğüne işaret etmektedir. Az sayıda lezyonda tümörojenik büyüme paterni baskın olmakla birlikte epidermiste seyrek atipik melanosit izlenebilir. Eğer bu epidermal atipik melanositler, tümörün dermal komponenti bittikten sonra 3 rete ucundan daha fazla genişlikte laterale devam ediyorsa, bu radyal büyüme fazının olduğuna işaret eder ve lezyonun nodüler melanom değil de diğer farklı yolaklardan birine ait olduğunu gösterir (149). Nodüler melanom olarak tanımlanan grupta ise, genelde epidermisi içeren lezyon hücreleri, genişlemekte olan dermal nodülden köken almaktadır.



Şekil 81. Nodüler melanom (GÜTF, X12,5 büyütme, H&E).

Ayırıcı tanı

Nodüler melanomlar; dermatofibrom, nevüs, nörotekom, nörofibrom ve deri eki tümörü gibi diğer pembe veya çeşitli renkteki papüllerden ayrılmalıdır (149). Güçlük oluşturan durumlardan biri, yüzeyel deri metastazı yapan melanomların epidermotropik olabilmesi ve yüzey epidermisini tutması ile primer melanoma oldukça benzer görüntüsüdür.

Skala ve ark. çalışmasında (373), epidermotropik metastatik melanom ile kuvvetli ilişkili özellikler; 2 mm'den daha küçük tümör boyutu, TİL ve plazma hücrelerinin yokluğu, monomorfizm ve deri eklerinin epitelinde tutulum olarak sıralanmıştır. Lenfovasküler invazyonun olması da yine ayırıcı özelliklerden biridir (374).

Primer nodüler melanom ile ilişkili özellikler ise (373),

- Polipoid (ekzofitik) görünüm
- Belirgin tümör infiltre eden plazma hücreleri*
- 10 mm'den büyük tümör boyutu*
- Ülserasyon*
- Epidermal yakalıkların olması*
- Yüksek mitoz oranı
- Nekroz
- Çoklu fenotip içermesi
- Belirgin pleomorfizm
- Likenoid inflamasyon* olarak belirtilmiştir.

(*) İstatistiksel olarak primer nodüler melanomu destekleme olasılığı yüksek özelliklerdir (373).

Nadir epidermotropik melanomlar, sadece epidermal veya epidermal baskın patern içererek in situ veya mikroinvaziv malign melanomu taklit edebilir (373, 375). Diğer epidermotropik metastatik melanomlar ve yüzeyel dermal metastatik melanomlar, iyi diferansiye olup nevüsü taklit edebilir. Bunlar, nevoid veya diferansiye epidermotropik metastatik melanom veya maturasyon gösteren epidermotropik metastatik melanom olarak isimlendirilebilir (376). Genetik özellikler ayrımda yardımcıdır.

Genetik özellikler

BRAF ve NRAS genlerinde "hot spot" mutasyonlar ve genom boyu kopya sayısı analiz çalışmaları, benzer şekilde gelişen melanomlar ile aynı genetik değişiklikleri paylaşır. Burada KGH veya anatomik bölgeye göre gelişim özelliklerine uygun olan genetik değişikliklerden bahsedilmektedir (210, 254).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamızda 2008 Ocak-2020 Mart arasında invaziv ve mikroinvaziv malign melanom tanısı alan, primer ve/veya metastatik deri, uvea, konjonktiva, mukoza ve viseral organ spesimenlerine ait arşiv materyali retrospektif olarak tek bir gözlemci tarafından 2 kez taranmıştır. Olgulara ait sağkalım verileri hastane otomasyon sistemi aracılığıyla erişilebilen Sağlık Bakanlığı Kimlik Paylaşım Sistemi'nden (KPS) elde edilmiştir. Olguların son klinik izlem süresi 2020 Kasım olarak belirlenmiştir. Hastalara ait tanı yaşı, tanı tarihi, cinsiyet, biyopsi türü, tümör yerleşimi, öncül lezyon bilgileri mevcut patoloji raporlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Gazi Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda; inceleme için arşivde hematoksilen eozin boyalı preparatlarına ulaşılabilen, primer invaziv ve/ veya mikroinvaziv malign melanom tanısı almış olan 304 olgu, metastatik melanom tanısı alan 122 olgu olmak üzere toplam 426 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İn situ melanom olguları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların eşlik eden neoplastik lezyonlarından arşivde mevcut olan ve ilgili olabilecek vakaların preparatları yeniden incelenmiştir.

Hastaların mevcut verileri ile epidemiyolojik, klinik, patolojik ve genomik özellikler göz önüne alınarak oluşturulan DSÖ 2018 melanom sınıflamasındaki olası yeri araştırılmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22 Mayıs 2020 tarihinde, 357 numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Olguların incelenmesinde; patoloji laboratuvarında daha önceden hazırlanmış hematoksilen & eozin boyalı preparatlar ve tanı anında yapılan arşivde mevcut immünhistokimyasal ve moleküler çalışmalara ait preparatlar ve veriler kullanıldığı için finansal kaynağa gereksinim duyulmamıştır.

3.3 Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Histopatolojik değerlendirme, Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı arşiv preparatları esas alınarak, kesitlerin ışık mikroskobunda (Olympus CX23) yeniden incelenmesi ile yapılmıştır. Tanı anında uygulanmış olan immünhistokimyasal boyalı preparatlar da mevcut olan vakalarda yeniden incelenmiş, moleküler özellikleri değerlendirilmiş olan olgular kaydedilmiştir. Mevcut veriler doğrultusunda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 yılında yayınladığı Deri Tümörleri Sınıflaması kitabındaki yeni melanom sınıflamasına (8, 229) göre olgular yeniden değerlendirilmiştir.

Primer deri yerleşimli invaziv ve mikroinvaziv melanomlarda incelenen morfolojik özellikler: Ülserasyon ve çapı, radial ve vertikal faz, Breslow kalınlığı, tümör çapı, Clark evresi, solar hasar, pigmentasyon, adneksiyel yapıların tutulumu, regresyon, nekroz, lenfovasküler invazyon, perinöral/intranöral invazyon, dermal mitoz, mikrosatellitozis, sitolojik özellikler (epiteloid ve iğsi hücreler), tümör infiltre eden lenfosit, cerrahi sınır özelliğine göre reeksizyon yapıldı ise son cerrahi sınır durumu, patolojik tümör evresi, patolojik lenf nodu metastazı, ekstranodal

invazyon, patolojik metastaz varlığıdır. Tanı anında yapılmış olan immünhistokimyasal ve/veya moleküler özellikler her vaka için kaydedilmiştir.

Olguların değerlendirildiği ışık mikroskobunun büyütme alanları:

Objektif	X4	X10	X20	X40
Alan (mm^2)	20	3	0,8	0,2

Ülserasyon: Bazal membranı içerecek şekilde segmental veya yaygın epidermis kaybı sonucu dermisin açığa çıkması olarak değerlendirilmiştir. Ülser ve travma ayrımında; komşu epidermiste incelme veya reaktif hiperplazi, fibrin eksudasyonu, granülasyon dokusu ülserasyon lehine değerlendirilmiştir.

Radial büyüme fazı: Dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin, tek tek ya da küçük topluluklar (yuva yapıları) halinde intraepidermal olarak bazal membranı geçmemek şartıyla atipik karakter kazandığı evredir.

Mikroinvaziv radyal büyüme fazı: Atipik melanositlerin, bazal membranı aşarak papiller dermiste epidermistekilerden küçük topluluklar halinde izlenmesidir (335).

Vertikal büyüme fazı: Atipik melanositlerin vertikal büyüme fazına geçtiğini gösteren iki kriter mevcuttur: Epidermal bileşkede gözlenen en büyük yuva yapısından daha büyük melanosit topluluğunun dermiste yer alması veya dermisteki melanositlerde mitoz bulunmasıdır.

Breslow kalınlığı: Epidermiste granüler tabakanın üst noktasından (yüzeyde ülser mevcut ise ülser tabanından), tümörün en derin invaziv hücre bileşeninin olduğu alana kadar ölçülmesidir. Breslow kalınlığında ölçüm, en yakın 0,1 mm'ye

kadar (0,01 mm değil) belirtilmelidir. Regresyon mevcut ise, ölçüm yine aynı şekilde yapılır, regresyon melanomdan daha derine uzanıyor ise regresyon alanı ölçüme dahil edilmemelidir. Periadneksiyal uzanımın, yalnızca tek invaziv odak ise Breslow kalınlığı olarak ölçüme dahil edilmesi önerilmekte olup kıl folikülü dış kök kılıfının iç tabakasından veya ter bezlerinin lüminal yüzeyinden periadneksiyal en derin tümör infiltrasyon alanına kadar ölçüm yapılmalıdır (379). Böyle bir odağın epidermis yüzeyinde granüler tabakadan, infiltrasyon alanına kadar ölçümü de yapılabilir, ancak mutlaka ölçümün nasıl yapıldığı ve periadneksiyal ölçümün gerçek Breslow kalınlığını yansıttığı belirtilmelidir (379).

Clark seviyesi: Melanom invazyonunun 5 anatomik seviyesi ("Level") Clark ve ark. (235) tarafından şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Level I: Melanom hücrelerinin bazal membran invazyonu göstermeksizin epidermis içinde sınırlı olması.

Level II: Papiller dermiste küçük topluluklar halinde melanom hücreleri.

Level III: Papiller dermisi dolduran ve genişleten, ancak retiküler dermise ulaşmamış melanom hücreleri.

Level IV: Retiküler dermis içinde melanom hücreleri.

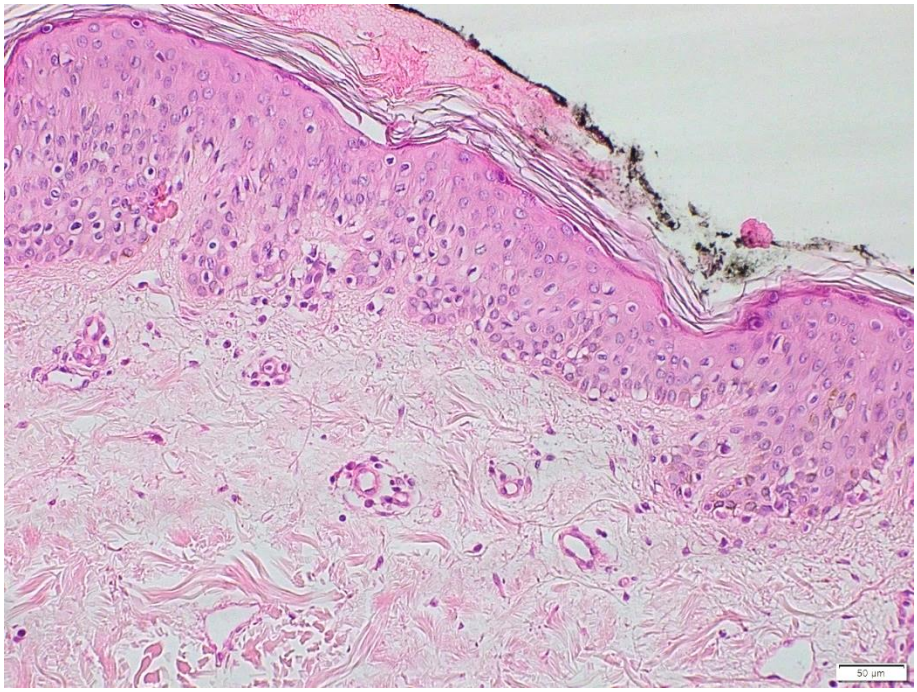
Level V: Deri altı yağ doku infiltrasyonu oluşturan melanom hücreleri.

Solar elastoz: DSÖ yeni sınıflamasında solar elastoz melanom gelişim yolaklarının sınıflandırılmasında rol oynamıştır (377). Buna göre solar elastoz üç temel gruba ayrılmıştır.

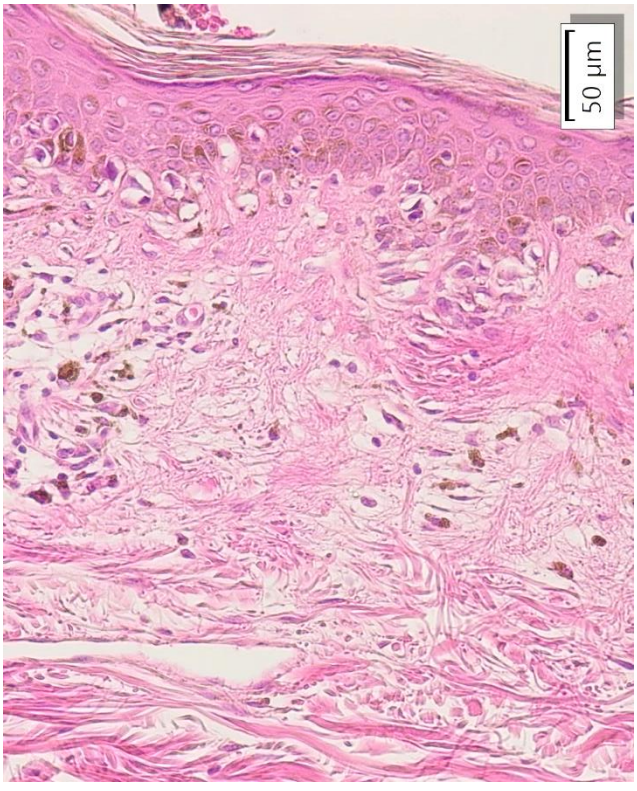
Hafif veya Grade I: x20'lik büyütmede, dermiste tek tek elastik liflerin görülmesi.

Orta veya Grade II: Fasikül veya demet oluşturan elastik lifler.

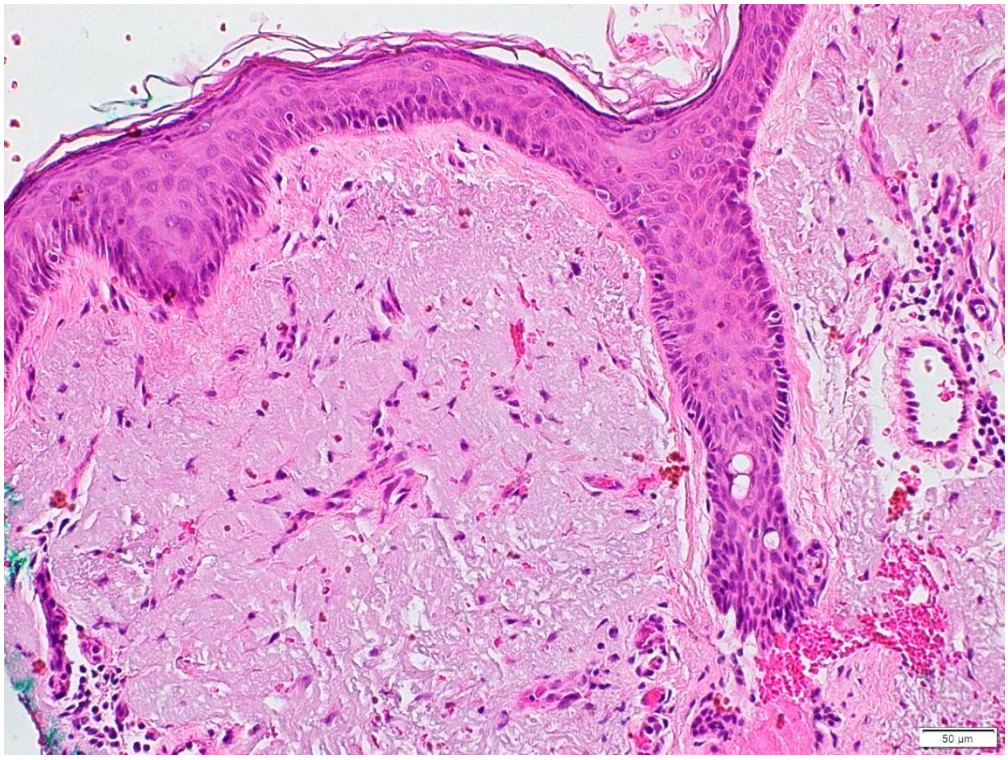
Ağır veya Grade III: Lifsel özelliğini kaybetmiş homojen bazofilik elastotik materyal kümesi.



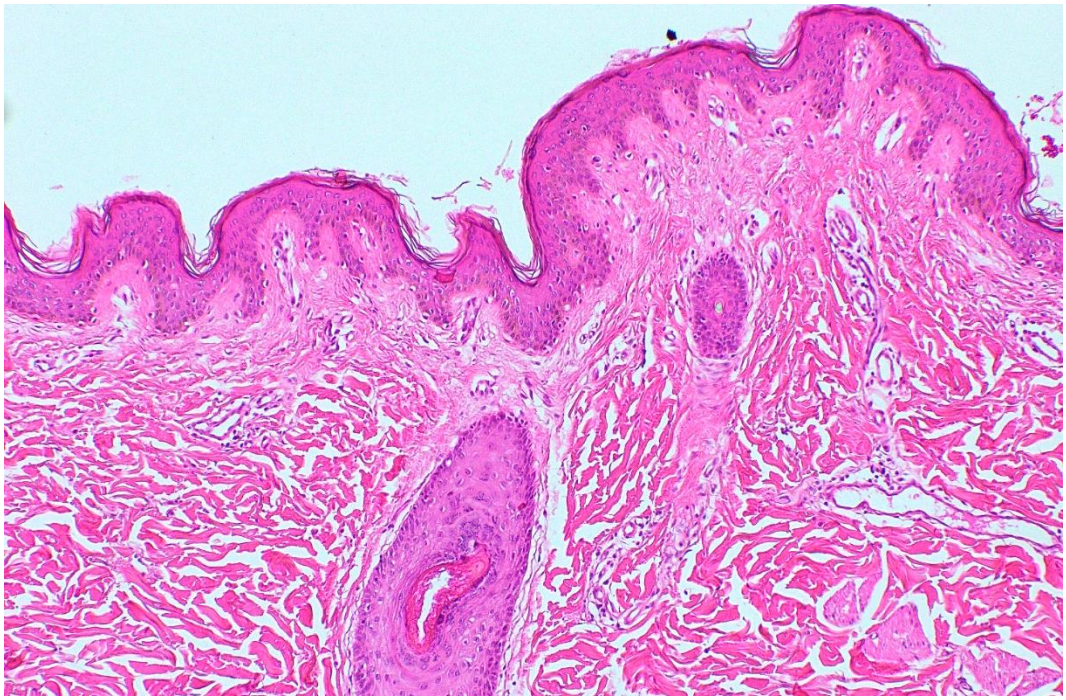
Şekil 82. Dermiste tek tek izlenen elastik lifler, solar elastoz derece 1 (GÜTF, X200 büyütme, H&E).



Şekil 83. Dermiste fasikül veya demet oluşturan elastik lifler, solar elastoz derece 2 (GÜTF, X200 büyütme, H&E).

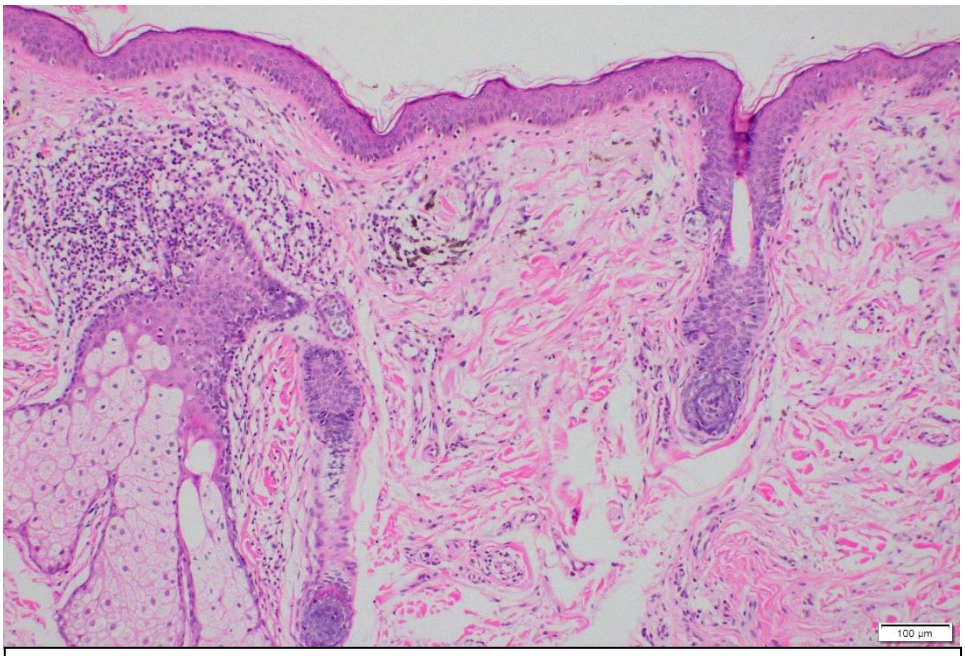


Şekil 84. Dermiste lifsel özelliğini kaybetmiş homojen bazofilik elastotik materyal kümesi, solar elastoz derece 3 (GÜTF, X200 büyütme, H&E).



Şekil 85. Gövde derisi, solar elastoz sıfır (GÜTF, X100 büyütme, H&E).

Regresyon: Tümör-konak ilişkisi sonucu bazı malign melanomların boyutlarında zamanla azalma hatta tümüyle kaybolma regresyon olarak tanımlanmıştır. Regresyon histolojik olarak erken dönem, ara dönem ve geç dönem olarak ayrılabilir (335). Erken regresyon bulguları, epidermis ve dermiste tanınabilir melanom hücreleri ve aralarında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenmesidir. Bazı melanom hücrelerinde apoptoz izlenebilirken fibrozis görülmemektedir. Ara dönem regresyon bulguları; epidermis ve papiller dermiste melanom hücrelerinin miktarında belirgin azalma veya kaybolma, lenfositik infiltrasyon, fibrozis, telenjiektazi, melanofajların varlığı olarak sıralanabilir. Geç dönemde ise; epidermis ve papiller dermiste melanom hücrelerinin miktarında belirgin azalma hatta kayıp, yoğun fibrozis, az/hiç lenfositik infiltrasyon, belirgin damar proliferasyonu ve melanofajlar, yüzey epidermisinde rete uç kaybı gözlenebilir. Çalışmamızda regresyon "var" veya "yok" olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 86. Ara dönem regresyon bulguları (Lentigo malign melanom, GÜTF X100 büyütme, H&E).

Pigmentasyon: Melanin pigmentinin melanom hücrelerinde ve melanomda hücreler arası alanda varlığına ve yoğunluğuna göre derecelendirilmiştir. Primer deri melanomlarında "var" veya "yok" olarak analiz edilen melanin pigment yoğunluğu, mukozal, konjonktival, uveal ve metastatik melanomda dereceleme şeklinde değerlendirilmiştir.

0- Yok

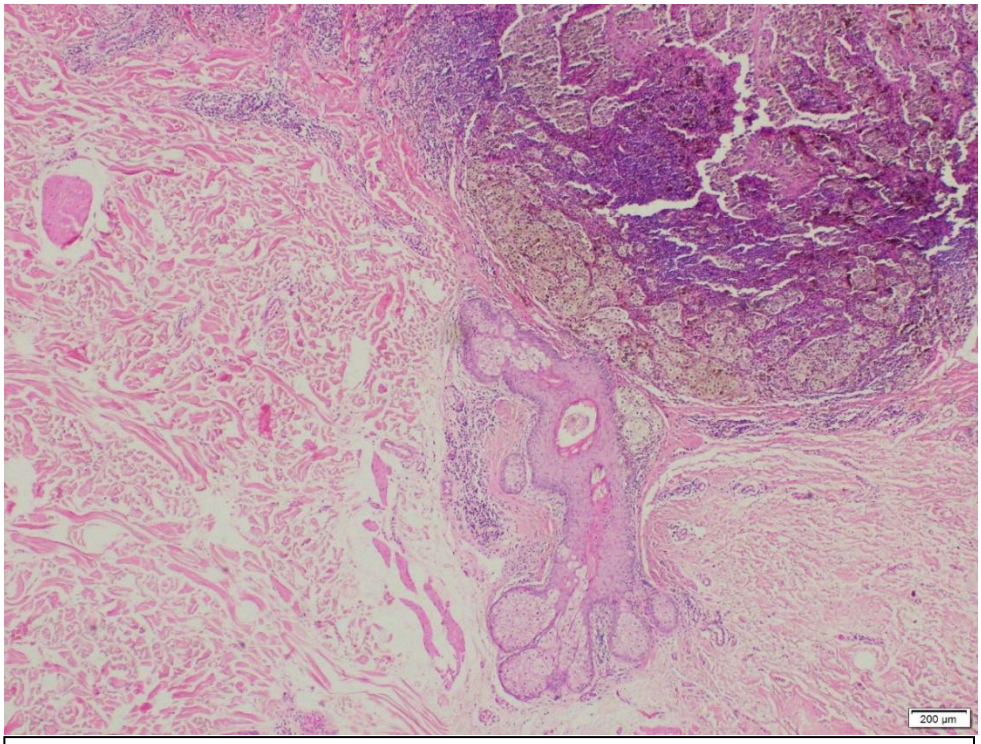
1- Pigment yoğunluğu < %25

2- Pigment yoğunluğu %25-50<

3- Pigment yoğunluğu %50-75

4- Pigment yoğunluğu> %75

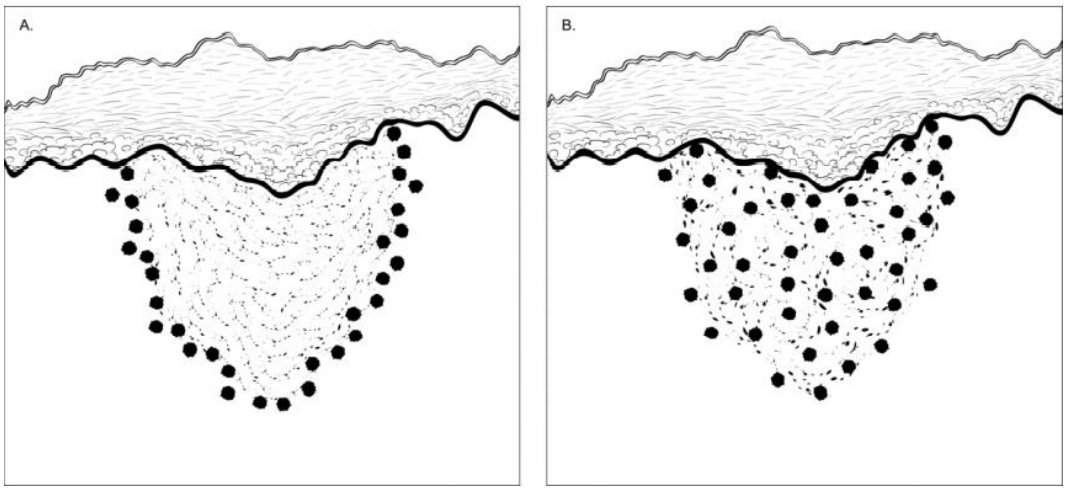
Adneks tutulumu: Deri eklerinin fokal veya yaygın olarak atipik melanositler ile infiltrasyonu olarak değerlendirilmiştir.



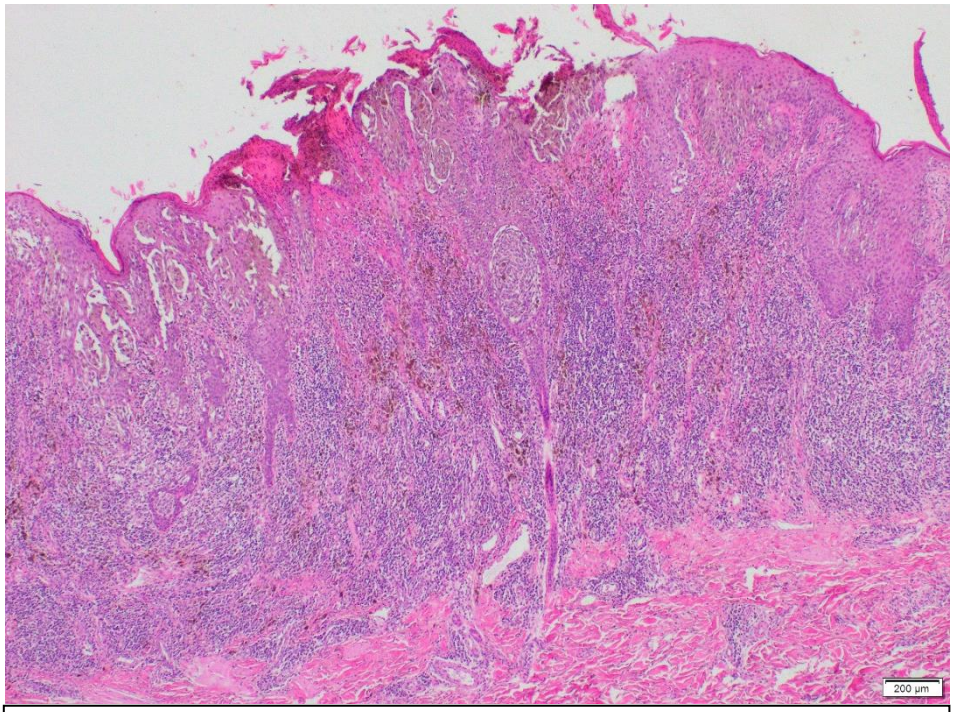
Şekil 87. Fokal adneks tutulumu izlenen YYM (GÜTF, X40 büyütme, H&E).

Tümör infiltre eden lenfosit (TİL): Tümör infiltre eden lenfosit, üç kategoride değerlendirilmiştir (378).

- TİL negatif: Lenfosit mevcut değil veya tümörü infiltre etmemektedir.
- TİL mevcut ve yoğun değil: Lenfositler tümörü fokal olarak infiltre etmekte veya tümör tabanında devamlı olmayan şekilde infiltre etmektedir.
- TİL mevcut ve yoğun: Lenfositler, şekilde gösterildiği gibi tümör tabanı boyunca devamlı (Şekil 88A) veya tümör içinde diffüz (Şekil 88B) infiltrasyon göstermektedir.

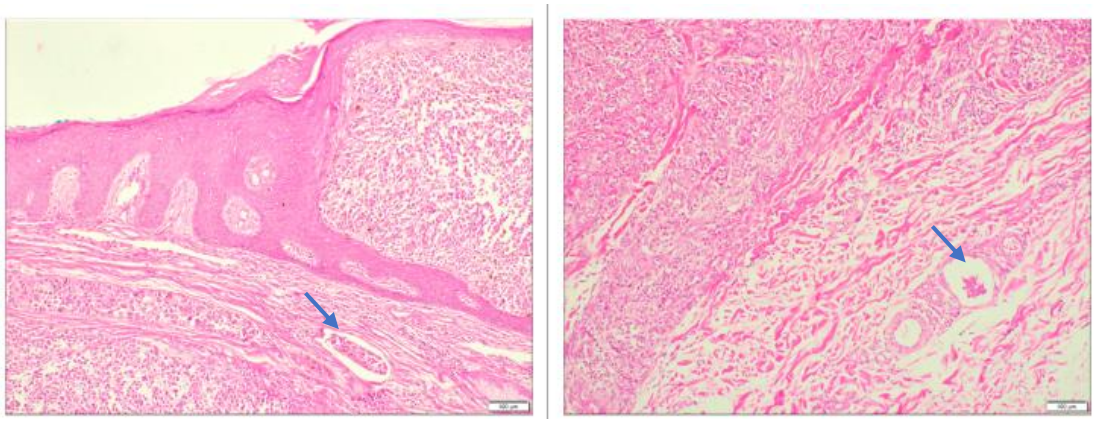


Şekil 88. Yoğun tümör infiltre eden lenfosit paternleri (378).



Şekil 89. YYM, yoğun TİL (GÜTF, X40 büyütme, H&E).

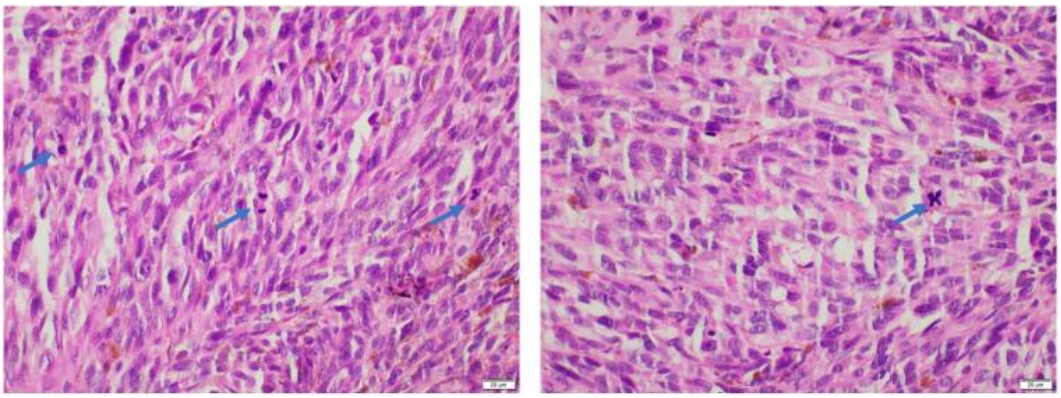
Lenfovasküler invazyon: Melanom hücrelerinin kan damarları ve/veya lenfatikler içinde veya duvarında olmasıdır.



Şekil 90. Metastatik nodüler melanom. A. Yüzeyel dermal lenfovasküler invazyon (ok). B. Tümör periferinde lenfovasküler invazyon (ok). (A, B. GÜTF, H&E, X100).

Perinöral invazyon: Nörotropizm, melanom hücrelerinin, tümör çevresindeki periferik sinirin kenarında (perinöral invazyon) veya içinde (intranöral invazyon) görülmesi anlamına gelir (335).

Mitotik oran: Mitoz en yoğun olduğu alandan başlanarak 10 büyük büyütme boyunca sayılıp milimetrekaredeki yaklaşık oranı kaydedilmiştir (Şekil 91).



Şekil 91. Akral melanom olgusunda mitotik aktif alan (Mavi ok- mitoz, GÜTF, H&E, X400).

Öncül lezyon: Tümör zemininde yer alan benign melanositik lezyon varlığı ve/veya klinik olarak öncül lezyon bulunduğunun tespit edilmiş olmasına göre öncül lezyon durumu "var" veya "yok" olarak sınıflandırılmıştır.

Evreleme: Patolojik tümör, lenf nodu ve metastaz evrelemeleri AJCC'nin 8. Baskısı ve DSÖ Deri Tümörleri Sınıflaması 4. Baskısında belirtildiği şekilde yapılmıştır (Tablo 3, 4 ve 5).

Lenf nodu evrelemesinde kullanılan; mikroskopik ve makroskopik satellit ile in-transit metastaz erken aşamada intralenfatik yayılım olarak kabul edilip evreyi etkilemektedir (22, 230, 335).

- *Makroskopik satellit:* Ana kitleden 2-5 cm uzaklıktaki klinik olarak seçilebilen tümör nodülüdür.

- *Mikrosatellit (Mikroskopik satellit):* Ana tümör kitlesinden kollajen doku veya subkütan yağ dokusu ile ayrılan, en az 0,3 mm uzaklıkta, 0,05 mm'den büyük melanosit topluluğu olarak değerlendirilmiştir.
- *İn-transit metastaz:* Bölgeyi drene eden lenfatiklerin trasesi üzerinde yer alan, ana tümör kitlesine 5 cm'den daha uzak tümör hücre topluluklarıdır.

Tablo 3. Deri Melanomunda Patolojik Tümör (pT) evrelemesi-AJCC 2017 (229, 230).

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

Tablo 4. Deri Melanomunda Patolojik Lenf nodu (pN) evrelemesi-AJCC 2017 (229, 230).

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

Tablo 5. Deri Melanomunda Patolojik Uzak Metastaz evrelemesi-AJCC 2017 (229, 230).

Patolojik Uzak Metastaz evrelemesi	Tanım
pM1	Mikroskopik olarak teyit edilmiş uzak metastaz

Cerrahi sınırlar: Periferik ve/veya derin cerrahi sınırda in situ ve/veya invaziv tümör izlenmesi cerrahi sınır pozitifliği olarak kabul edilmiştir. Cerrahi sınır pozitifliği sonucu reeksizyon uygulanan vakalarda invaziv ve/veya in situ melanom izlenmemesi negatif olarak kaydedilmiştir.

Cerrahi sınır değerlendirmesinde, tümör kalınlığı ve yerleşime göre, cerrahi eksizyon için gerekli güven aralığı farklı olabilmektedir (380).

Tablo 6. Baş-boyun yerleşimli kütanöz melanomlarda güvenli cerrahi sınır uzaklığı (380).

TNMsınıflaması	Breslow Kalınlığı	Toplam Cerrahi sınır
pTis	*In situ*	5 mm–1 cm
pT1	≤1.0 mm	1 cm
pT2	1.01–2.0 mm	1–2 cm
pT3	2.01–4.0 mm	2 cm
pT4	≥4.01 mm	2 cm

Tablo 7. Gövde ve ekstremite yerleşimli kütanöz melanomlarda güvenli cerrahi sınır (380).

TNM sınıflaması	Breslow Kalınlığı	Toplam Cerrahi Sınır
pTis	*In situ*	5 mm–1 cm
pT1	≤ 1.0 mm	1 cm
pT2	1.01–2.0 mm	1–2 cm
pT3	2.01–4.0 mm	2 cm
pT4	≥4.01 mm	2 cm

BRAF mutasyon analizi verilerinin toplanması:

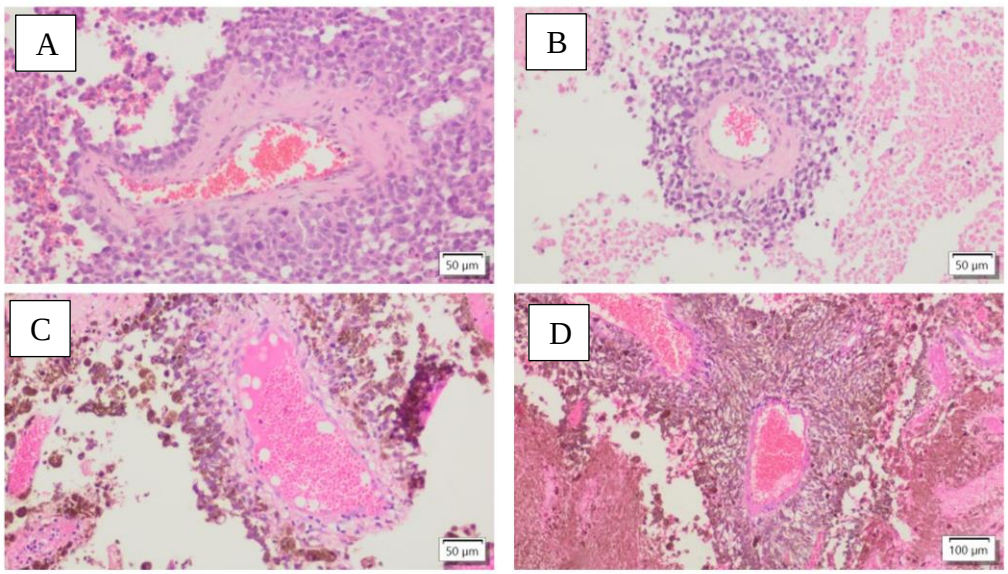
Formalin fikse parafine gömülü dokulardan, AmoyDx BRAF V600 mutasyon tespit kiti veya Cobas BRAF V600 mutasyon tespit kiti kullanılarak; V600E1 ve E2, V600D1 ve D2, V600K ve V600R mutasyonlarına, üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (DNA izolasyonu, denatürasyonu, primerlerin bağlanması, polimerizasyon, amplifikasyon ve floresan işaretli probların yaydığı ışımanın eş zamanlı kaydedilmesi) aracılığıyla bakılmış ve raporlanmış olup olgulara ait patoloji raporlarındaki veriler kullanılmıştır.

Primer deri dışındaki melanom tiplerinde değerlendirmede kullanılan diğer histopatolojik parametreler

Nekroz: Nükleus kaybı, sitoplazmik asidofili, hücre hayallerinin kısmen seçilebildiği asidofilik granüler veya amorf alanlardan oluşan nekroz varlığı kaydedilmiştir.

Psödopalizatlı nekroz: Melanom hücrelerinin, glioblastomdaki karakteristik nekroz biçimine benzer şekilde nekroz alanı çevresinde ışınsal dizilim göstermesiyle oluşan psödopalizatlı nekroz varlığı kaydedilmiştir (381).

Perivasküler psödorozet: Perivasküler nükleus içermeyen zon ve kan damarlarının çevresinde radial olarak dizilim gösteren tümör hücreleriyle perivasküler psödorozet oluşumu izlenen olgular kaydedilmiştir (Şekil 92).



Şekil 92. Perivasküler psödorozet (A, B. Beyin. C, D. Beyin. GÜTF, A, B, C, X200, D, X100, H&E).

Pleomorfizm: Hücre boyut ve şeklindeki farklılığa ve nükleer polimorfizme göre melanom hücrelerinde pleomorfizm derecelendirilmiştir. Melanositik atipi; düzensiz büyük veziküler çekirdekli, belirgin eozinofilik nükleolus içeren hücrelerle karakterizedir (335). Pleomorfizm, benign melanositik lezyonlarda da görülebilmesi nedeniyle melanositik lezyonların değerlendirilmesinde ideal bir kriter olmamakla birlikte (335) tümüyle malign lezyonların incelendiği çalışmamızda, hafif atipik ve monoton hücrelerin izlendiği lezyonlar "1" olarak kabul edilerek, artan nükleer ve hücresel boyut farklılığı ve tümör içindeki yaygınlığı, nükleol özellikleri göz önüne alınarak pleomorfizm; "2", "3" ve "4 (Şiddetli atipi, belirgin pleomorfizm, dev/bizar hücreler)" olarak değerlendirilmiştir.

Tümör infiltre eden plazma hücresi (TİP): Melanom hücre grupları arasında ve çevresinde plazma hücresi varlığı veya yokluğuna göre olgular kaydedilmiştir.

Mukozal melanomlarda evreleme: Rektum, anüs, diğer gastrointestinal mukozal melanomlar ile üretra, vajina melanomlarını içeren AJCC evreleme kriteri mevcut değildir (229, 230). Vulvada görülen malign melanom, deri melanomu ile aynı şekilde evrelendirilir (229). Baş boyun bölgesinde görülen mukozal melanomların klinik evrelemesi ise T3 kategorisinden başlamaktadır (229). Baş-boyun yerleşimli mukozal melanomlarda lenf nodu evrelemesi ise; lenf nodu metastazı varlığı N1, yokluğu N0 ve lenf nodu durumunun değerlendirilememesi ise NX olarak evrelendirilir (457). Çalışmamızda mukozal melanomlar için klinik evreleme uygulanmamıştır.

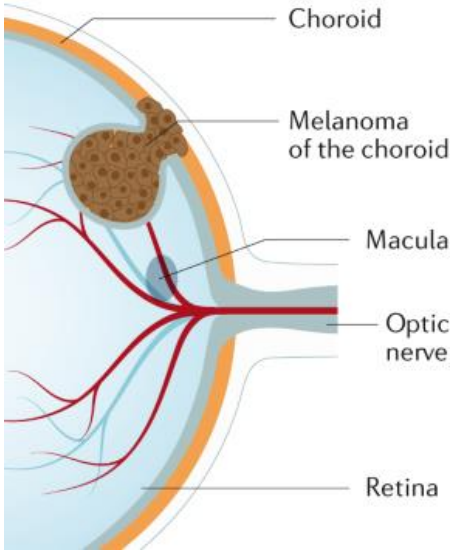
Tablo 8. Baş-boyun yerleşimli mukozal melanomların tümör evrelemesi (457).

Primer Tümör Evresi (T)	Tanım
T3	En büyük tümör çapı veya tümör kalınlığından bağımsız mukoza ve hemen altındaki yumuşak dokuya sınırlı melanom. Örneğin, polipoid nazal hastalık, pigmentli veya pigmentsiz oral kavite, farinks ve larinks lezyonları.
T4	Orta düzeyde ileri (T4a) veya ilerlemiş (T4b) melanom.
- T4a	Derin yumuşak doku, kıkırdak, kemik veya deriye invazyon.
- T4b	Beyin, dura, kafa tabanı, 9., 10., 11. ve 12. Kranial sinirler, mastikatör boşluk, karotid arter, prevertebral boşluk veya mediastinal yapılara invazyon.

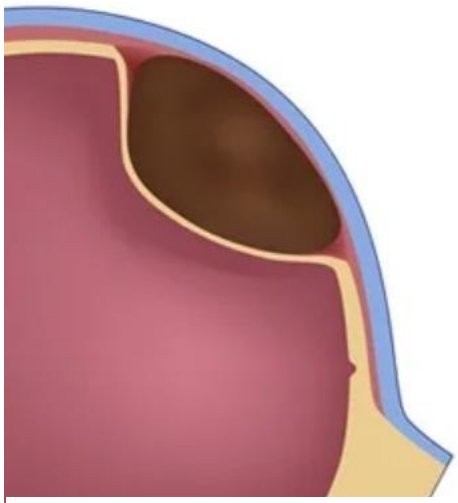
Konjonktival melanomda mikrosatellitozis: Ana tümör kitlesinden normal stroma ile ayrılan tümör hücre yuvalarıdır. Arada fibrozis, skar regresyon olmamalıdır (382).

Uveal melanomda büyüme paterni: Diffüz (düz veya silier cisim halkası şeklinde), solid, kubbe ve mantar şeklinde olmak üzere 4 temel büyüme şekli tanımlanmıştır (383).

Diffüz (düz) uveal melanom; en büyük bazal tümör çapının %20 veya daha azından oluşan tümör kalınlığıdır (384). Koroidal düzlem boyunca büyür ve hafif fokal yükselmeye yol açar. Diffüz (silier cisim halkası şeklinde) uveal melanom, trabeküler ağ boyunca halka şeklinde büyüyüp ön çember açısını etkiler.



Şekil 93. Mantar şeklinde büyüme paterni (391).



Şekil 94. Kubbe ("dome") şeklinde büyüme paterni.

Uveal melanomda histolojik tip ve derece: Modifiye Callender sistemi hücre tipini belirlemek için kullanılmaktadır. Bu sistemin sadece koroid ve silier cisim melanomları için prognostik önemi olup iris melanomları için prognostik değeri

mevcut değildir (385-388). İğsi A hücreler, silindirik oval nükleuslu, longitudinal nükleer çentikli, ince kromatinli, belirsiz nükleollü ve belirsiz sitoplazmik sınırları olan hücrelerdir. İğsi B hücreler, daha şişkin açık nükleuslu, kaba kromatinli ve belirgin eozinofilik nükleollü, sitoplazmik sınırları belirsiz hücrelerdir. Epiteloid hücreler ise, poligonal şekilli, belirgin nükleer pleomorfizm içeren, düzensiz nükleer kontürlü, kaba kümeli kromatinli, eozinofilik belirgin nükleollü ve belirgin sitoplazmik sınırları olan hücrelerdir. İğsi A ve iğsi B hücre tipleri arasında prognozu açısından fark olmadığı için sadece iğsi hücreli (başka türlü sınıflandırılamayan) olarak tanımlamanın yeterli olduğu bildirilmiştir (388). İğsi hücreli melanomun prognozu daha iyi olup epiteloid hücre oranı arttıkça prognozu kötüleşmektedir (385-388).

AJCC hücre tiplerine göre histolojik tipleri tanımlamıştır (230). Buna göre de histolojik dereceler belirlenmiştir (383).

Tablo 9. Uveal melanom histolojik tip ve derecelendirme (230, 383).

Histolojik derece ("Grade")	Histolojik tip
Derece 1	- İğsi hücreli melanom (>%90 iğsi hücrelerden oluşur)
Derece 2	- Mikst hücreli melanom (>%10 epiteloid ve <%90 iğsi hücrelerden oluşur)
Derece 3	- Epiteloid hücreli melanom (>%90 epiteloid hücrelerden oluşur)

Uveal melanomda mikrovasküler yoğunluk: Uveal melanomlar intraoküler lenfatikler olmadığı için hematojen yolla metastaz yapmaktadır. Orbita ve/veya konjonktivaya metastaz yaptığında lenfatikler aracılığıyla yayılabilmektedir.

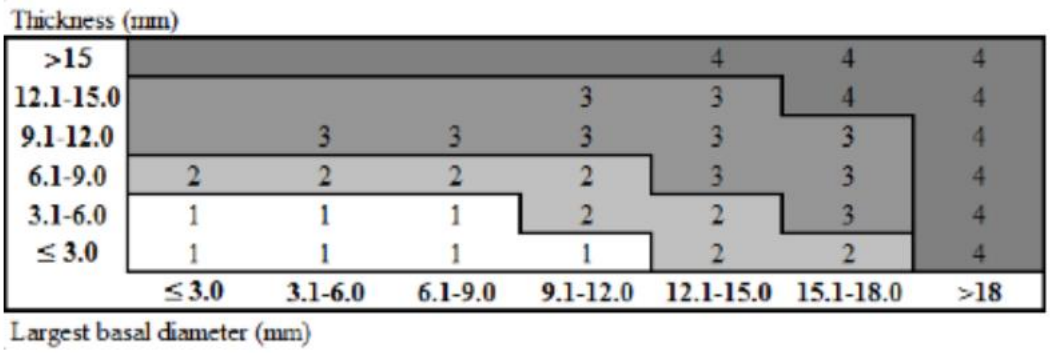
Epiteloid hücrelerde mikrovasküler yoğunluk daha fazla olup kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (389). Mikrovasküler yoğunluk, en yoğun alanda milimetrekare başına düşen damar sayısı olarak değerlendirilmiştir (389).

Uveal Melanom Patolojik Tümör Evrelemesi

Tablo 10. İris melanomlarında patolojik tümör evrelemesi (AJCC 2017) (230).

pT (İris melanomu)	Tanım
pT1	Tümör irise sınırlıdır
pT1a	İrise sınırlı, 3 saat kadranından daha büyük boyutta değil
pT1b	İrise sınırlı, 3 saat kadranından daha büyük boyutta
pT1c	İrise sınırlı, Sekonder glokom
pT2	Tümör silier cisim, koroid veya her ikisine uzanım göstermektedir
pT2a	Tümör, sekonder glokoma neden olmadan silier cisme uzanıyor
pT2b	Tümör, sekonder glokoma neden olmadan, silier cisim ve koroide uzanıyor
pT2c	Tümör, sekonder glokoma neden olarak silier cisim ve/veya koroide uzanıyor
pT3	Tümör, silier cisim, koroid veya her ikisine uzanım gösterip skleral uzanım gerçekleştirmektedir (ekstraskleral uzanım yok)
pT4	Tümör ekstraskleral uzanım göstermektedir
pT4a	Tümör en büyük boyutu ≤ 5 mm
pT4b	Tümör en büyük boyutu > 5 mm

Tablo 11. Silier cisim ve koroid melanomlarında tümör boyut kategorisi (383).



Tablo 12. Silier cisim ve koroid melanomlarında patolojik tümör evrelemesi (AJCC 2017) (230).

pT (**Silier cisim** ve **koroid** melanomları)	Tanım
pT1	Tümör boyut kategorisi 1
pT1a	Silier cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
pT1b	Silier cisim tutulumu mevcut
pT1c	Silier cisim tutulumu yok, ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT1d	Silier cisim tutulumu mevcut ve ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT2	Tümör boyut kategorisi 2
pT2a	Silier cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
pT2b	Silier cisim tutulumu mevcut
pT2c	Silier cisim tutulumu yok, ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT2d	Silier cisim tutulumu mevcut ve ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT3	Tümör boyut kategorisi 3
pT3a	Silier cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
pT3b	Silier cisim tutulumu mevcut
pT3c	Silier cisim tutulumu yok, ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT3d	Silier cisim tutulumu mevcut ve ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm

pT4	Tümör boyut kategorisi 4
pT4a	Silier cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
pT4b	Silier cisim tutulumu mevcut
pT4c	Silier cisim tutulumu yok, ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT4d	Silier cisim tutulumu mevcut ve ekstraoküler uzanım ≤ 5 mm
pT4e	Herhangi bir tümör boyut kategorisinde ekstraoküler uzanım> 5 mm

Tablo 13. Konjonktival melanomda patolojik tümör evrelemesi (AJCC 2017) (390).

pT (Konjonktival melanom)	Tanım
pT1	
pT1a	Bulbar konjonktiva tümörü, substantia propria invazyon kalınlığı ≤ 2 mm
pT1b	Bulbar konjonktiva tümörü, substantia propria invazyon kalınlığı>2 mm
pT2a	Bulbar-dışı konjonktiva, substantia propria invazyon kalınlığı ≤ 2 mm
pT2b	Bulbar-dışı konjonktiva, substantia propria invazyon kalınlığı>2 mm
pT3a	Glob tutulumu
pT3b	Göz kapağı tutulumu
pT3c	Orbita tutulumu
pT3d	Nazolakrimal kanal, lakrimal kese ve/veya paranazal sinüs tutulumu
pT4	Merkezi sinir sistemi tutulumu gösteren herhangi bir boyuttaki tümör

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm analizler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) programında yapılmıştır. Nicel değişkenler ortanca (en küçük değer- en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak

verilmiştir. Sağkalım süreleri Kaplan Meier analizi ile hesaplanmıştır. Sağkalım için tanımlayıcı istatistikler ortalama (±) standart hata (%95 Güven aralığı) olarak hesaplanmıştır Sağkalım sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılması Log Rank (Mantel-Cox) testi ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması

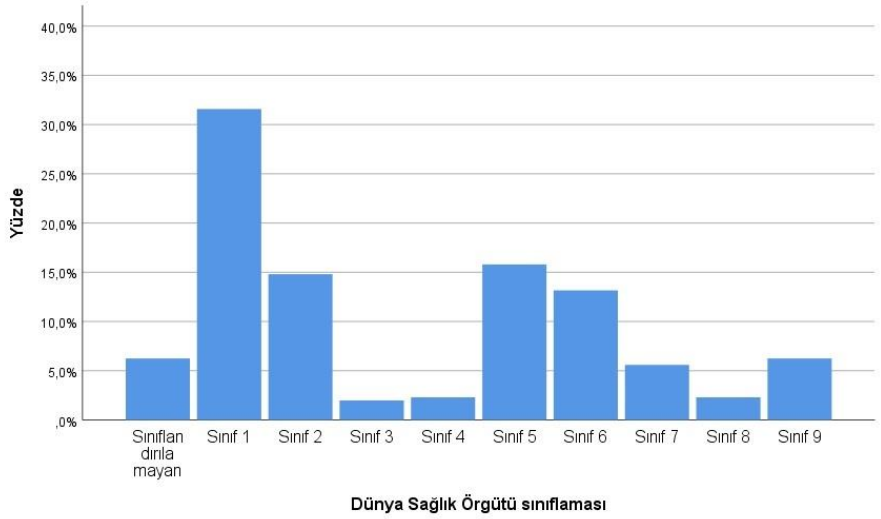
Çalışmada; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, primer deri melanomu, mukozal melanomu, konjonktival melanomu ve uveal melanomu olan toplam 304 hasta (166 erkek ve 138 kadın) Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına tabi tutulmuştur. Ortalama tanı yaşı 58,09 ± 16,97 y (aralık 1-95, ortanca 60,5) olarak saptanmıştır. On dokuz (%6,25) hasta herhangi bir sınıfta yer almazken, 96 (%31,58) hasta düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, 45 (%14,80) hasta yüksek kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, 6 (%1,97) hasta dezmoplastik melanom, 7 (%2,30) hasta Spitz melanom, 48 (%15,79) hasta akral melanom, 40 (%13,16) hasta mukozal melanom, 17 (%5,59) hasta konjenital nevüsten gelişen melanom, 7 (%2,30) hasta mavi nevüsten gelişen melanom ve 19 (%6,25) hasta uveal melanom olarak sınıflanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Melanom vakalarının Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre dağılımı.

Sınıflandırılamayan	19 (%6,25)
(1) Düşük Kümülatif Güneş Hasarı (DKGH) ilişkili Melanom	96 (%31,58)
(2) Yüksek Kümülatif Güneş Hasarı (YKGH) ilişkili Melanom	45 (%14,80)
(3) Dezmoplastik Melanom	6 (%1,97)
(4) Spitz Melanom	7 (%2,30)
(5) Akral Melanom	48 (%15,79)
(6) Mukozal Melanom	40 (%13,16)
(7) Konjenital Nevüsten Gelişen Melanom	17 (%5,59)
(8) Mavi Nevüsten Gelişen Melanom	7 (%2,30)
(9) Uveal Melanom	19 (%6,25)
Değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Tablo 15. Melanom vakalarında Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve DSÖ sınıflaması için Log Rank testi ile analiz sonuçları.

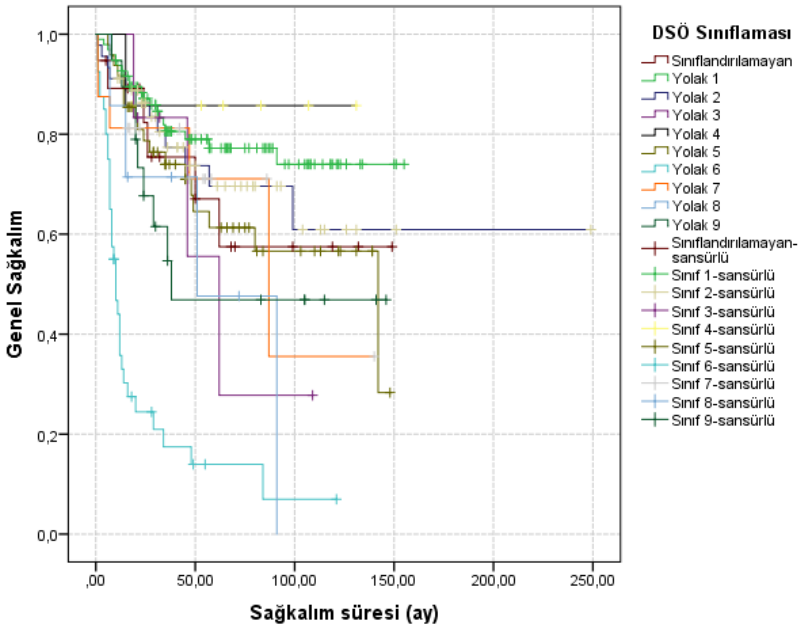
	n	Eksitus	Ortalama ± SH (%95 GA)	*P*
Genel sağkalım	303	111	143,70 ± 9,33 (125,40-161,99)	N/A
DSÖ sınıflaması				
Sınıflandırılamayan	19	6	99,60 ± 15,81 (68,61-130,58) [ac]	**<0,001**
(1) Düşük Kümülatif Güneş Hasarı ilişkili Melanom	96	20	123,05 ± 6,31 (110,69-135,41) c	
(2) Yüksek Kümülatif Güneş Hasarı ilişkili Melanom	45	12	168,32 ± 20,16 (128,81-207,83) [ac]	
(3) Dezmoplastik Melanom	6	3	63,44 ± 15,21 (33,63-93,26) [ac]	
(4) Spitz Melanom	7	1	114,43 ± 15,34 (84,36-144,50) [ac]	
(5) Akral Melanom	48	18	96,64 ± 9,26 (78,49-114,80) [ac]	
(6) Mukozal Melanom	40	33	24,46 ± 5,90 (12,91-36,00) [b]	
(7) Konjenital Nevüsten Gelişen Melanom	16	5	86,03 ± 17,80 (51,14-120,92) [ac]	
(8) Mavi Nevüsten Gelişen Melanom	7	4	58,62 ± 15,95 (27,37-89,87) [ad]	
(9) Uveal Melanom	19	9	81,39 ± 15,23 (51,55-111,24) [ad]	
SH: Standart hata, GA: Güven aralığı, N/A: Hesaplanamaz, Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadığını ifade eder.				



Şekil 95 Olguların DSÖ sınıflamasına göre sıklık dağılımı.

Tüm hastalar için ortalama sağkalım süresi 143,70 ± 9,33 (%95 GA: 125,40-161,99) olarak saptanmıştır. Mukozal melanom vakalarında sağkalım süresi diğer tüm sınıflardan daha kısa olarak saptanmıştır (p<0,001). Düşük kümülatif güneş

hasarı ilişkili melanomların sağkalım süresi ise, mavi nevüsten gelişen melanom (p=0,021) ve uveal melanom (p=0,16) olgularına göre daha uzun olarak hesaplanmıştır. (Tablo 15).



Şekil 96. DSÖ sınıflamasına göre genel sağkalım grafiği.

4.2. Primer Deri Melanomu

Primer deri melanomu olan 233 hasta (130 erkek ve 103 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı 56,79 ± 17,81 y (aralık 1-95), ortanca 59 y olarak saptanmıştır. En sık görülen melanom tipleri 86 (%36,91) vaka ile yüzeyel yayılan melanomdur. Azalan sıklık sırası ile olgular, 41 (%17,6) vaka ile akral melanom, 34 (%14,59) vaka ile nodüler melanom ve 26 (%11,16) vaka ile lentigo malign melanom olarak sıralanmıştır. En sık yerleşim yeri 93 olguda ekstremite (%40,26) olarak gözlenmiştir. İki yüz yirmi iki (%95,27) hastaya eksizyonel biyopsi uygulanmış olup 116 (%58,29) hastaya reeksizyon uygulanmıştır. Yüz on yedi

(%50,21) hastada öncül lezyon tanımlanmıştır. En sık gözlenen hücre tipi epiteloid (%58,87) olup 43 (%18,45) vakada tümörü infiltre eden lenfosit saptanmamıştır. Evre pT4 melanom 85 (%36,96) hastada tespit edilmiştir. Altmış iki (%26,60) melanom N0 olarak sınıflanırken, 113 (%48,50) melanom NX, 58 (%24,90) melanom N1-3 olarak sınıflanmıştır. On sekiz (%7,89) vakada mikrosatellit olduğu görülmüştür. Otuz üç (%14,16) hastada mikroskobik olarak metastaz saptanmıştır. 15 (%35,71) vakada ekstranodal uzanım pozitif saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon 79 (%33,91) vakada görülmüştür. BRAF mutasyonu 24 (%34,29) vakada pozitif bulunmuştur. Olguların 23'ünde *BRAF* V600 mutasyonu izlenirken bir akral lentijinöz melanom olgusunda *BRAF* K601E mutasyonu saptanmıştır. Yüz iki (%43,97) vakada ülserasyon gözlenmiştir. Clark seviyesi dağılımı ise; 59 (%25,43) vaka Clark II, 68 (%29,31) vaka Clark III, 61 (%26,29) vaka Clark IV ve 44 (%18,97) vaka Clark V olarak izlenmiştir. RBF pozitifliği 191 (%84,14) vakada, VBF pozitifliği 218 (%93,56) vakada, pigment 193 (%83,91) vakada, adneks tutulumu 143 (%63,00) vakada, regresyon 79 (%34,20) vakada ve perinöral invazyon 42 (%18,03) vakada saptanmıştır. Mitoz oranı; ortalama 9/mm², ortanca 6/mm² (0-54) olarak hesaplanmıştır. Çalışma tamamlandığında 168 (%72,10) hasta halen hayatta iken, 62 (%26,61) hasta ölüm ile sonuçlanmıştır. Hastaların takip süresi 1 ile 249 ay aralığında değişmiştir (ortanca 45 ay) (Tablo 16).

Tablo 16. Primer deri melanomlarına ait tanımlayıcı istatistikler.

Tanı yaşı (n=231)	59 (1- 95)
Cinsiyet (n=233)	
Erkek	130 (%55,79)
Kadın	103 (%44,21)
Melanom tipi (n=233)	
Akral Lentijinöz Melanom	22 (%9,44)

Akral Nodüler Melanom	19 (%8,15)
Dezmoplastik Melanom	5 (%2,15)
Konjenital Nevüsten Gelişen Melanom	9 (%3,86)
Lentigo Malign Melanom	26 (%11,16)
Malign Melanom (Sınıflandırılamayan)	11 (%4,72)
Mavi Nevüsten Gelişen Melanom	7 (%3,00)
Nevoid Melanom	5 (%2,15)
Nodüler Melanom	34 (%14,59)
Pigmente Epiteloid Melanositomda Gelişen Melanom	2 (%0,86)
Spitzoid Melanom	7 (%3,00)
Yüzeyel Yayılan Melanom	86 (%36,91)
Yerleşim (n=231)	
Baş-boyun	69 (%29,9)
Gövde	69 (%29,9)
Ekstremite	93 (%40,3)
Reeksizyon (n=199)	
Yok	83 (%41,71)
Var	116 (%58,29)
Biyopsi türü (n=233)	
İnsizyon	11 (%4,72)
Eksizyon	221 (%94,85)
Amputasyon	1 (%0,43)
Cerrahi sınır (n=217)	
Negatif	202 (%93,09)
Pozitif	15 (%6,91)
Tümör çapı (mm) (n=225)	12 (1- 100)
Breslow kalınlığı (mm) (n=230)	3 (0,07- 55)
Öncül Lezyon (n=233)	
Yok	116 (%49,79)
Var	117 (%50,21)
Hücre tipi (n=231)	
Epiteloid	136 (%58,87)
İğsi	23 (%9,96)
Epiteloid + İğsi	72 (%31,17)
TİL (n=233)	
Negatif	43 (%18,45)
Yoğun değil	142 (%60,94)
Yoğun	48 (%20,60)
pT (n=230)	
T1a	36 (%15,65)
T1b	25 (%10,87)
T2a	31 (%13,48)

T2b	9 (%3,91)
T3a	16 (%6,96)
T3b	28 (%12,17)
T4a	25 (%10,87)
T4b	60 (%26,09)
Mikrosatellit (n=228)	
Negatif	210 (%92,11)
Pozitif	18 (%7,89)
pN (n=233)	
NX	113 (%48,5)
N0	62 (%26,6)
N1	37 (%15,9)
N2	16 (%6,9)
N3	5 (%2,1)
pM (n=233)	
Bilinmiyor	200 (%85,84)
pM1	33 (%14,16)
Lenfovasküler invazyon (n=233)	
Negatif	154 (%66,09)
Pozitif	79 (%33,91)
Ekstranodal uzanım (n=42)	
Negatif	27 (%64,29)
Pozitif	15 (%35,71)
Moleküler (n=70)	
BRAF negatif	46 (%65,71)
BRAF pozitif	24 (%34,29)
Ülserayon (n=232)	
Negatif	130 (%56,03)
Pozitif	102 (%43,97)
Ülser çapı (mm) (n=73)	5 (0,5 - 36)
Clark sınıflaması (n=232)	
II	59 (%25,43)
III	68 (%29,31)
IV	61 (%26,29)
V	44 (%18,97)
RBF (n=227)	
Negatif	36 (%15,86)
Pozitif	191 (%84,14)
VBF (n=233)	
Negatif	15 (%6,44)
Pozitif	218 (%93,56)
Solar hasar (n=228)	

0	56 (%24,56)
1	54 (%23,68)
2	64 (%28,07)
3	54 (%23,68)
Pigment (n=230)	
Yok	37 (%16,09)
Var	193 (%83,91)
Adneks tutulumu (n=227)	
Negatif	84 (%37,00)
Pozitif	143 (%63,00)
Regresyon (n=231)	
Negatif	152 (%65,80)
Pozitif	79 (%34,20)
Perinöral invazyon (n=233)	
Negatif	191 (%81,97)
Pozitif	42 (%18,03)
Mitoz sayısı (/mm²) (n=231)	6 (0- 54)
Mitoz sayısı (/mm²) (n=231)	
0	22 (%9,5)
1-6	98 (%42,4)
>6	111 (%48,1)
Sonuç (n=233)	
Halen yaşıyor	169 (%72,5)
Eksitus	62 (%26,6)
Bilinmiyor	2 (%0,9)
Takip süresi (ay) (n=232)	45 (1- 249)
Nicel değişkenler ortanca (en küçük değer- en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Ortalama sağkalım süresi 164,88 ± 11,93 ay (%95 GA: 141,50- 188,25) olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda sağkalım süreleri kadın hastalardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Hasta yaşı 65 üzerinde olan olguların sağkalımı 31-65 yaş arasındaki gruba göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,016**). Hasta yaşı 0-30 arasında olan grupta ise sağkalım açısından 31-65 veya 65 yaş üzerinde tanı alanlara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda sağkalım süreleri negatif olanlardan daha kısa olarak bulunmuştur (***p*=0,001**). Öncül lezyon

olan vakalarda sağkalım süreleri, olmayanlara göre daha uzun olarak saptanmıştır (***p*=0,011**). Tümörü infiltre eden lenfosit negatif olan vakalarda sağkalım süreleri diğerlerinden daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,001**). Breslow kalınlığı; >4 mm olan vakaların sağkalım süreleri, 0-1 mm ve >1-2 mm olan vakalardan daha kısa olarak saptanırken, >2-4 mm olan vakalarda sağkalım süreleri 0-1 mm olanlardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Patolojik tümör evresi 4 (pT4) olan vakalarda sağkalım süreleri, pT1 ve pT2'den daha kısa olarak saptanırken, pT3 olan vakalarda sağkalım süreleri pT1 vakalardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). PT1a ve pT1b olan olguların sağkalımı; pT2b, pT3a, pT3b, pT4a, pT4b olan vakalardan daha uzun iken, pT2a evresindeki olguların sağkalımı pT4b olan olgulardan daha uzun olarak gözlenmiştir (***p*<0,001**). Mikrosatellit olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Evre N0 vakalarda sağkalım süreleri diğerlerine göre daha uzun olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Metastaz olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Lenfovasküler invazyon olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Ülserasyon olan vakalarda, sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Clark II olan vakalarda sağkalım süreleri; Clark III, IV ve V olan vakalardan daha uzun olarak bulunurken, Clark III olan vakalarda sağkalım süreleri Clark V olan vakalardan daha uzun bulunmuştur (***p*<0,001**). VBF negatif olan vakalardan ölüm ile sonuçlanan olmamıştır (***p*=0,026**). Solar hasar olmayan olgularda sağkalım süresi daha kısa olarak izlenmiştir (***p*=0,036**). Mitoz sayısı 1 mm^2'de 6'dan fazla olan olguların sağkalımı, hiç mitoz izlenmeyen veya 1-6 mitoz

sayılan olgulara göre daha kısa olarak hesaplanmıştır (***p*<0,001**). Regresyon olan vakalarda sağkalım süreleri, olmayanlara göre daha uzun olarak bulunmuştur (***p*=0,004**). Perinöral invazyon olan vakalarda sağkalım süreleri diğerlerinden daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). Sağkalım süreleri yerleşim yeri, histolojik tip, reeksizyon, biyopsi türü, hücre tipi, ekstranodal uzanım pozitifliği, BRAF mutasyon pozitifliği, RBF varlığı, pigment varlığı ve adneks tutulumu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 17).

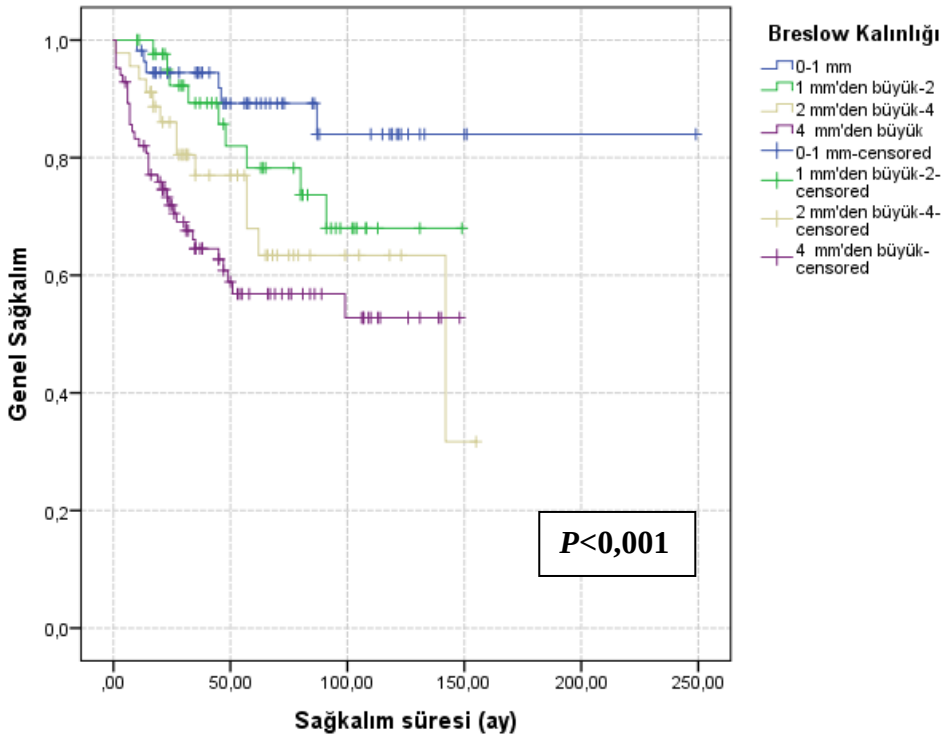
Tablo 17. Primer deri melanomlarında Kaplan-Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları.

	n	Ölüm	Ortalama ± SH (%95 GA)	***P***
Genel sağkalım	232	62	164,88 ± 11,93 (141,50- 188,25)	N/A
Cinsiyet				
Erkek	130	46	96,44 ± 5,89 (84,90 - 107,98)	**<0,001**
Kadın	102	16	197,72 ± 11,64 (174,91- 220,54)	
Yerleşim				
Baş-boyun	68	18	180,02 ± 13,91 (152,76 - 207,29)	0,979
Gövde	69	17	116,26 ± 8,06 (100,47- 132,05)	
Ekstremite	93	26	108,43 ± 6,62 (95,46 -121,40)	
Tanı yaşı (yıl)				
0-20	5	1	120,6 ± 25,4 (70,81- 170,39) [ab]	**0,016**
21-30	16	3	101,48 ± 11,17 (79,59- 123,36) [ab]	
31-45	39	5	131,3 ± 9,53 (112,63- 149,98) [a]	
46-65	83	19	117,81 ± 6,6 (104,87- 130,75) [a]	
>65	89	34	128,92 ± 17,19 (95,24- 162,61) [b]	
Reeksizyon				
Yok	83	26	153,73 ± 16,88 (120,64- 186,81)	0,108
Var	115	24	123,05 ± 5,74 (111,8- 134,3)	
Biyopsi türü				
İnsizyon	11	5	65,84 ± 14,20 (38,02- 93,66)	0,124
Eksizyon	221	57	166,87 ± 12,12 (143,12- 190,63)	
Cerrahi sınır				
Negatif	201	45	175,3 ± 12,54 (150,72- 199,89)	**0,001**
Pozitif	15	8	70,88 ± 16,47 (38,59- 103,17)	
Öncül Lezyon				
Yok	116	39	98,86 ± 6,30 (86,50- 111,21)	**0,011**
Var	116	23	189,45 ± 11,43 (167,04- 211,85)	

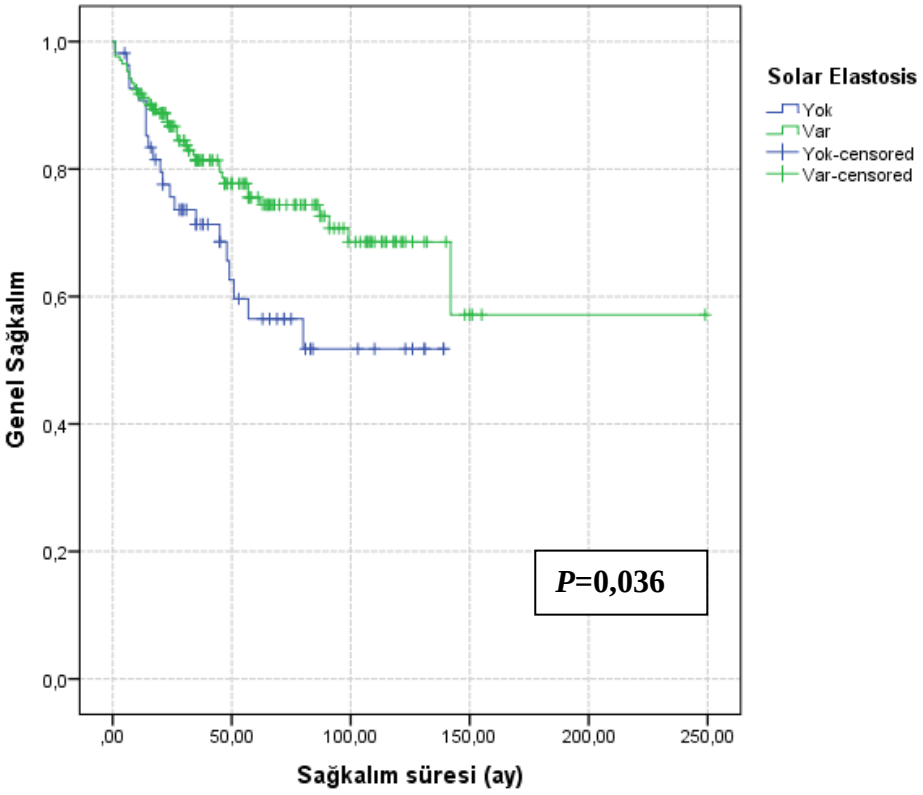
Breslow Kalınlığı				
0-1 mm	55	6	216,75 ± 12,73 (191,80- 241,69) [a]	**<0,001**
1<ve ≤2 mm	44	9	118,29 ± 8,72 (101,20- 135,38) [ab]	
2<ve ≤4 mm	46	13	107,66 ± 10,23 (87,61- 127,71) [bc]	
>4 mm	84	33	90,88 ± 7,59 (76,0- 105,77) [c]	
Hücre tipi				
Epiteloid	135	35	179,25 ± 10,08 (159,49- 199,01)	0,786
İğsi	23	5	84,24 ± 7,37 (69,80- 98,67)	
Epiteloid + İğsi	72	21	106,73 ± 8,33 (90,41- 123,06)	
TİL				
Negatif	42	20	79,49 ± 10,47 (58,97- 100,02) [a]	**0,001**
Yoğun değil	142	34	167,08 ± 16,04 (135,65- 198,51) [b]	
Yoğun	48	8	127,34 ± 7,61 (112,43- 142,24) [b]	
pT				
pT1	60	5	224,56 ± 10,76 (203,46- 245,65) [a]	**<0,001**
pT2	40	8	118,43 ± 9,3 (100,2- 136,66) [ab]	
pT3	44	13	105,72 ± 10,54 (85,07- 126,37) [bc]	
pT4	85	35	87,21 ± 7,63 (72,26- 102,16) [c]	
pT				
pT1a	36	3	136,34 ± 8,17 (120,32- 152,37) [a]	**<0,001**
pT1b	24	2	228,88 ± 13,59 (202,24 -255,52) [a]	
pT2a	31	5	125,45 ± 9,5 (106,83- 144,07) [ab]	
pT2b	9	3	71 ± 9,14 (53,1 – 88,9) [bc]	
pT3a	16	5	102,15 ± 18,6 (65,7- 138,6) [bc]	
pT3b	28	8	108,7 ± 13,33 (82,57- 134,83) [bc]	
pT4a	25	9	97,87 ± 10,85 (76,6- 119,13) [bc]	
pT4b	60	26	81,46 ± 9,65 (62,55- 100,38) [c]	
Mikrosatellit				
Negatif	209	50	170,57 ± 13,50 (144,1- 197,04)	**<0,001**
Pozitif	18	10	60,76 ± 14,25 (32,82- 88,69)	
pN				
N0	61	7	136,64 ± 6,23 (124,43- 148,85)	**<0,001**
N1-3	58	26	75,63 ± 7,74 (60,47- 90,79)	
pM				
Bilinmiyor	199	42	181,21 ± 12,86 (156,01- 206,41)	**<0,001**
M1	33	20	71,14 ± 8,73 (54,03- 88,25)	
Lenfovasküler invazyon				
Negatif	153	23	204,09 ± 8,72 (187,00- 221,19)	**<0,001**
Pozitif	79	39	76,85 ± 7,43 (62,29- 91,41)	
ENE				
Negatif	27	8	76,31 ± 8,54 (59,56- 93,05)	0,082
Pozitif	15	10	63,27 ± 13,21 (37,37- 89,16)	
Moleküler				
BRAF negatif	46	18	66,94 ± 7,78 (51,70- 82,18)	0,865
BRAF pozitif	24	10	62,42 ± 11,36 (40,16- 84,68)	
Ülserayon				
Negatif	129	22	124,89 ± 4,93 (115,23- 134,55)	**<0,001**
Pozitif	102	40	137,18 ± 13,33 (111,05 – 163,31)	
Clark sınıflaması				
II	58	5	226,48 ± 9,60 (207,67- 245,28) [a]	**<0,001**
III	68	14	111,68 ± 7,68 (96,62- 126,73) [b]	

IV	61	23	98,55 ± 8,97 (80,97- 116,13) [bc]	
V	44	20	80,46 ± 10,76 (59,37- 101,55) [c]	
RBF				
Negatif	36	13	101,67 ± 10,57 (80,95- 122,39)	0,297
Pozitif	190	46	168,04 ± 13,76 (141,07- 195,01)	
VBF				
Negatif	15	0	N/A	**0,026**
Pozitif	217	62	109,38 ± 4,8 (99,97- 118,79)	
Solar hasar				
Yok (0)	56	21	89,00 ± 8,34 (72,66- 105,35)	**0,036**
Var (1, 2, 3)	171	40	170,54 ± 14,09 (142,93- 198,15)	
Mitoz sayısı (/mm²)				
0	22	1	236,25 ± 12,35 (212,05- 260,45) [a]	**<0,001**
1-6	97	15	125,28 ± 5,34 (114,82- 135,75) [a]	
>6	117	45	89,0 ± 7,2 (74,88 – 103,12) [b]	
Pigment				
Yok	37	14	87,30 ± 10,30 (67,10- 107,50)	0,107
Var	192	48	167,41 ± 13,67 (140,63- 194,20)	
Adneks tutulumu				
Negatif	84	24	108,23 ± 7,87 (92,80- 123,66)	0,372
Pozitif	142	36	166,41 ± 15,88 (135,29- 197,54)	
Regresyon				
Negatif	151	50	99,05 ± 5,61 (88,06- 110,04)	**0,004**
Pozitif	79	12	202,99 ± 12,56 (178,38- 227,61)	
Perinöral invazyon				
Negatif	190	42	185,72 ± 8,68 (168,72- 202,72)	**0,001**
Pozitif	42	20	81,14 ± 10,25 (61,06- 101,21)	

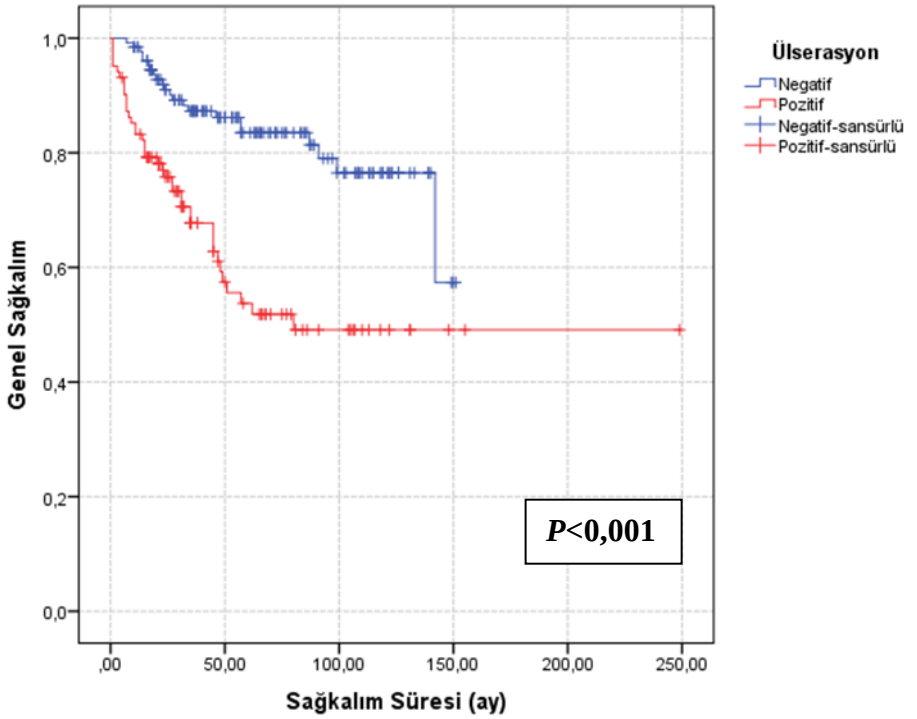
SH: Standart hata, GA: Güven aralığı, N/A: Hesaplanamaz, Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadığını ifade eder.



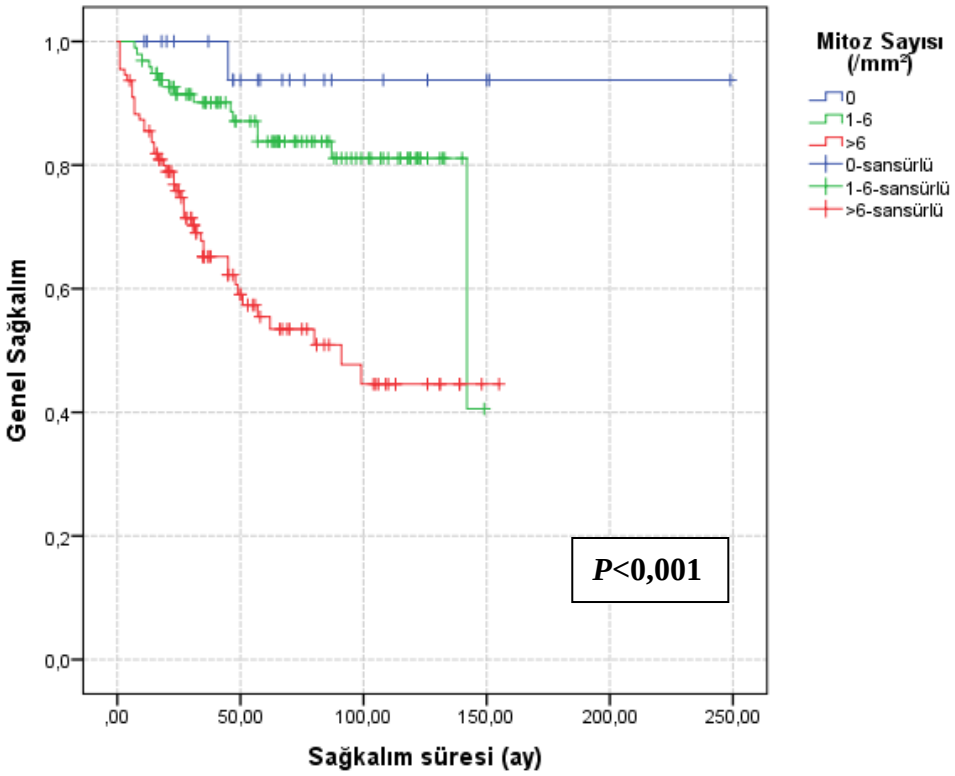
Şekil 97. Primer deri melanomlarında Breslow kalınlığına göre genel sağkalım.



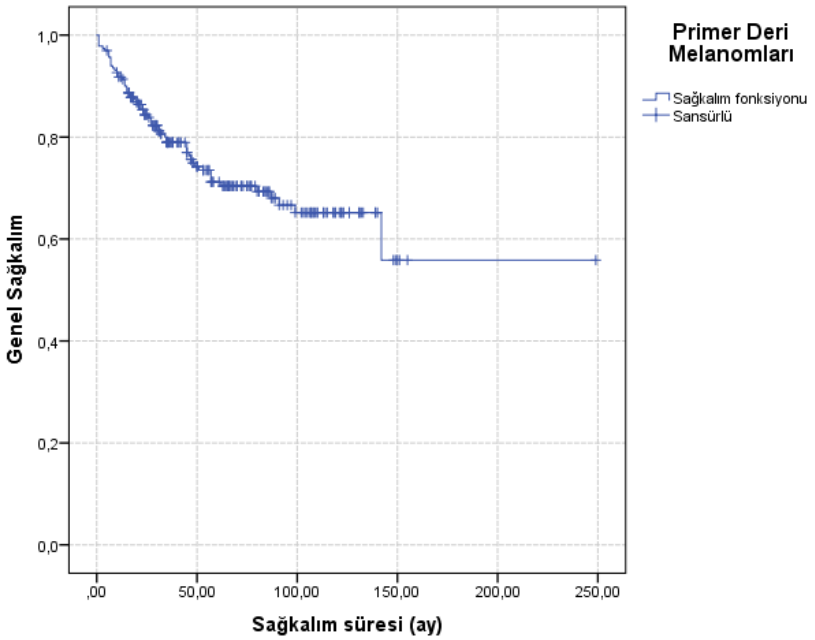
Şekil 98. Primer deri melanomlarında solar elastoz durumuna göre genel sağkalım.



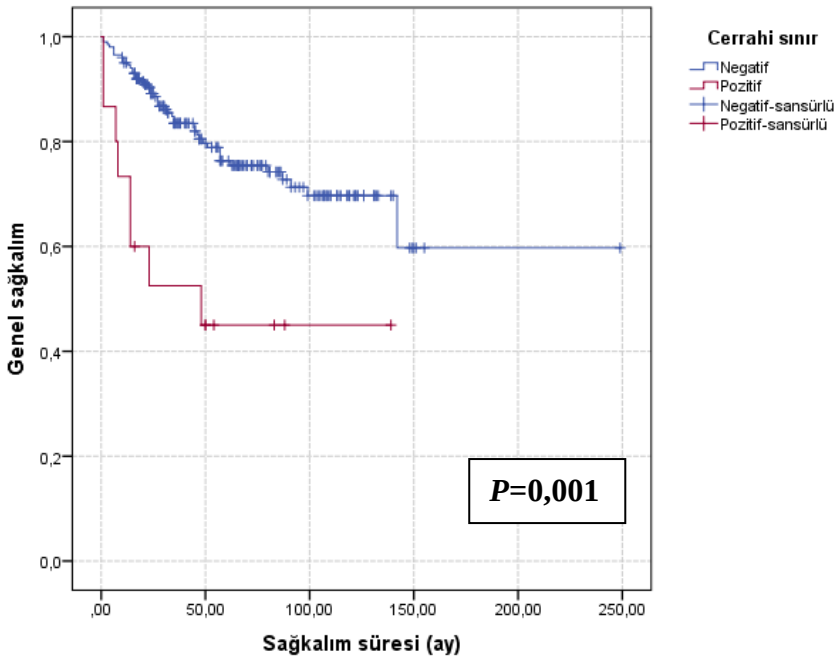
Şekil 99. Primer deri melanomlarında ülserasyon durumuna göre genel sağkalım.



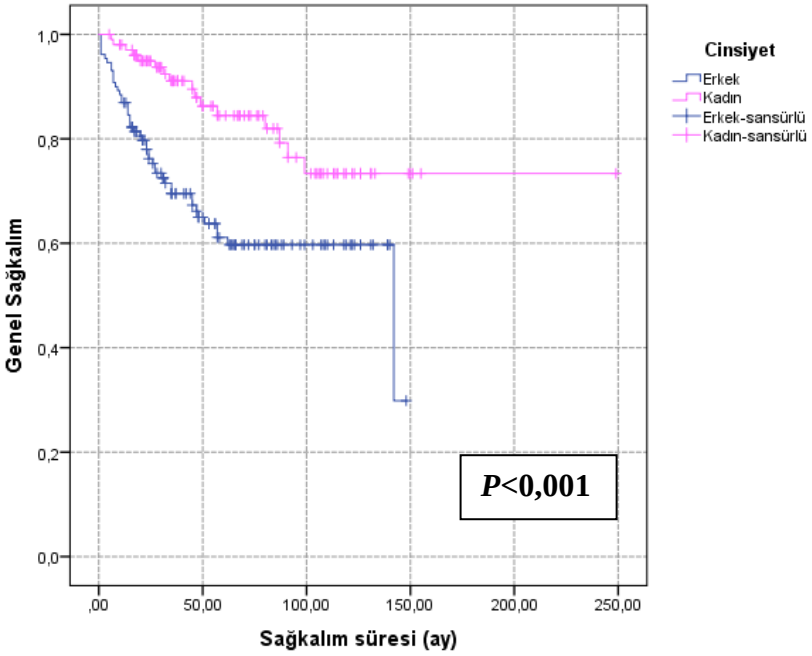
Şekil 100. Primer deri melanomlarında mitoz sayısına göre genel sağkalım.



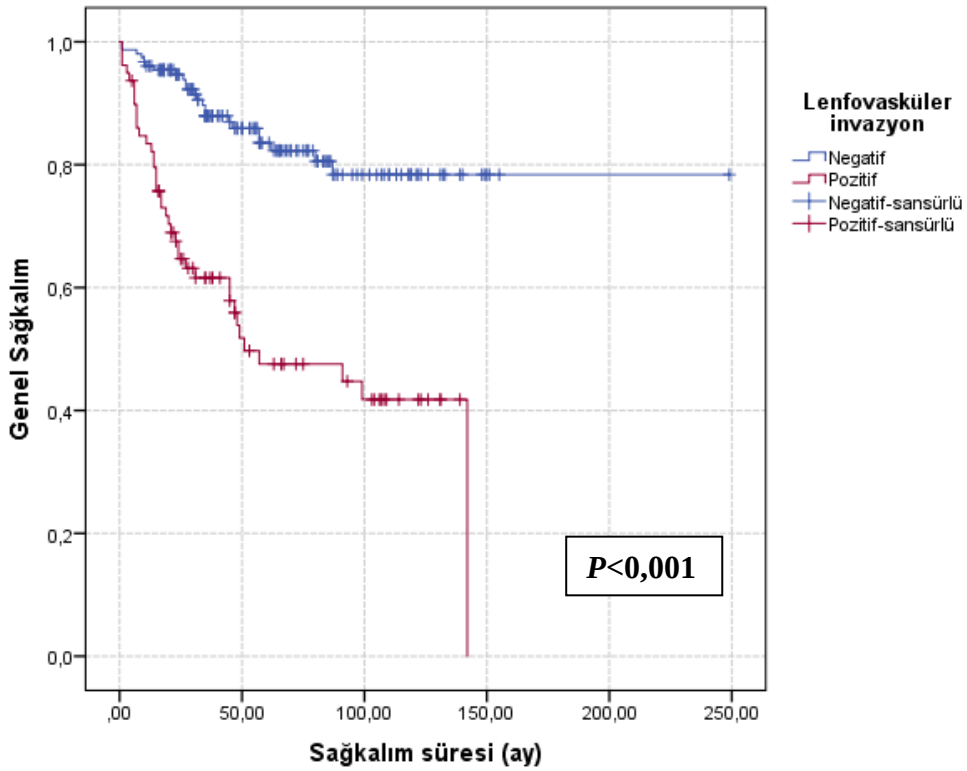
Şekil 101. Primer deri melanomlarında genel sağkalım.



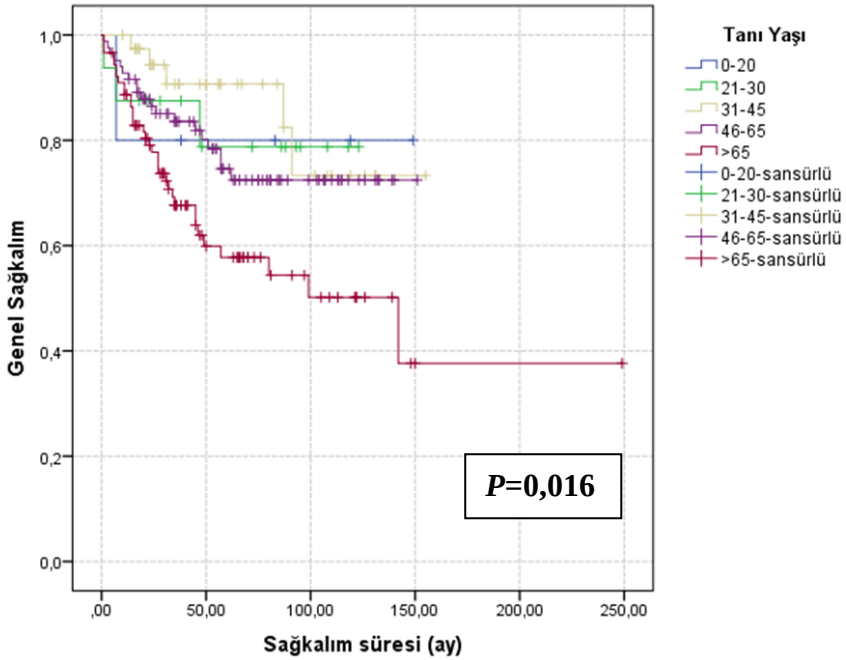
Şekil 102. Primer deri melanomlarında cerrahi sınıra göre genel sağkalım.



Şekil 103. Primer deri melanomlarında cinsiyete göre genel sağkalım.



Şekil 104. Primer deri melanomlarında lenfovasküler invazyona göre genel sağkalım.



Şekil 105. Primer deri melanomlarında tanı yaşına göre genel sağkalım.

4.3. Mukozal Melanom

Mukozal melanomu olan 40 hasta (23 erkek ve 17 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı 65,48 ± 11,79 y (aralık 43- 85), ortanca tanı yaşı 67,5 y olarak saptanmıştır. En sık yerleşim yeri 12 (%30,00) vaka ile sinonazal bölge olup 11 (%27,5) vakada gastrointestinal sistem, 11 (%27,5) vakada ise anorektal bölge yerleşimi gözlenmiştir. Yirmi dokuz (%72,5) vakada tanı ve/veya tedavi cerrahi ile sağlanmıştır. İki (%7,69) vakada *BRAF* V600 mutasyonu pozitif olup bu olguların biri ince barsak, diğeri ise anal kanal yerleşimlidir. Yirmi dört (%92,31) olguda ise *BRAF* V600 mutasyonu negatif saptanmıştır. On üç (%32,5) vakada pigmentasyon izlenmezken 27 (%67,5) olguda değişen derecelerde melanin pigmenti izlenmiştir. Otuz bir (%77,50) vakada nekroz, 18 (%45,00) vakada

perivasküler psödorozet olduğu görülmüştür. Yirmi yedi (%67,50) vakada epiteloid hücre tipi gözlenirken, 2 (%5,00) vakada iğsi hücre tipi ve 11 (%27,50) vakada mikst hücre tipi görülmüştür. Tümörü infiltre eden lenfositler 20 (%50,00) vakada pozitif olarak izlenirken, tümörü infiltre eden plazma hücreleri 11 (%27,50) vakada pozitif olarak izlenmiştir. Perinöral invazyon 3 (%7,69) vakada, cerrahi sınır pozitifliği 16 (%50,00) vakada, psödopalizatlı nekroz 1 (%2,50) vakada, ülserasyon 31 (%79,49) vakada ve lenfovasküler invazyon 25 (%62,50) vakada saptanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında 7 (%17,50) hasta halen hayatta iken, 33 (%82,50) vaka ölüm ile sonuçlanmıştır. Hastaların takip süresi 1 ile 121 ay (ortanca 9,5 ay, ortalama 17,95 ay) aralığında gözlenmiştir (Tablo 18).

Ortalama sağ kalım süresi 24,46 ± 5,89 (%95 GA: 12,91- 36,00) ay olarak bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitif olan hastalarda sağkalım süreleri diğer hastalara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,017**). Gastrointestinal sistem yerleşimli mukozal melanomların, baş-boyun bölgesinde gelişenlere göre genel sağkalımı anlamlı olarak kısa saptanmıştır (***p*=0,028**). Sağkalım süreleri cinsiyet, yaş (dekatlar halinde incelenmiştir), biyopsi türü, *BRAF* mutasyon pozitifliği, pigment, nekroz varlığı, perivasküler psödorozet varlığı, pleomorfizm, hücre tipi, mitoz sayısı (1-6 veya >6) TİL, TİP, perinöral invazyon varlığı, psödopalizatlı nekroz varlığı, ülserasyon varlığı ve lenfovasküler invazyon varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 18. Mukozal melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler.	
Tanı yaşı (n=40)	67,5 (43- 85)
Cinsiyet (n=40)	
Erkek	23 (%57,50)
Kadın	17 (%42,50)
Yerleşim (n=40)	
Sinonazal	12 (%30,00)
Oral kavite	6 (%15,00)
Gastrointestinal	11 (%27,50)
Gastrointestinal-anorektal bölge	11 (%27,50)
Tanı/Tedavi (n=40)	
İnsizyon	11 (%27,50)
Cerrahi	29 (%72,50)
Tümör çapı (mm) (n=18)	19,5 (3- 200)
Breslow kalınlığı (mm) (n=8)	8 (1- 25)
Moleküler (n=26)	
BRAF negatif	24 (%92,31)
BRAF pozitif	2 (%7,69)
Pigment (n=40)	
0	13 (%32,50)
1	15 (%37,50)
2	8 (%20,00)
3	2 (%5,00)
4	2 (%5,00)
Nekroz (n=40)	
Negatif	9 (%22,50)
Pozitif	31 (%77,50)
Perivasküler psödorozet (n=40)	
Negatif	22 (%55,00)
Pozitif	18 (%45,00)
Pleomorfizm (n=40)	
1	1 (%2,50)
2	14 (%35,00)
3	21 (%52,50)
4	4 (%10,00)
Hücre tipi (n=40)	
Epiteloid	27 (%67,50)
İğsi	2 (%5,00)
Epiteloid + İğsi	11 (%27,50)
TİL (n=40)	
Negatif	20 (%50,00)
Yoğun değil	16 (%40,00)
Yoğun	4 (%10,00)

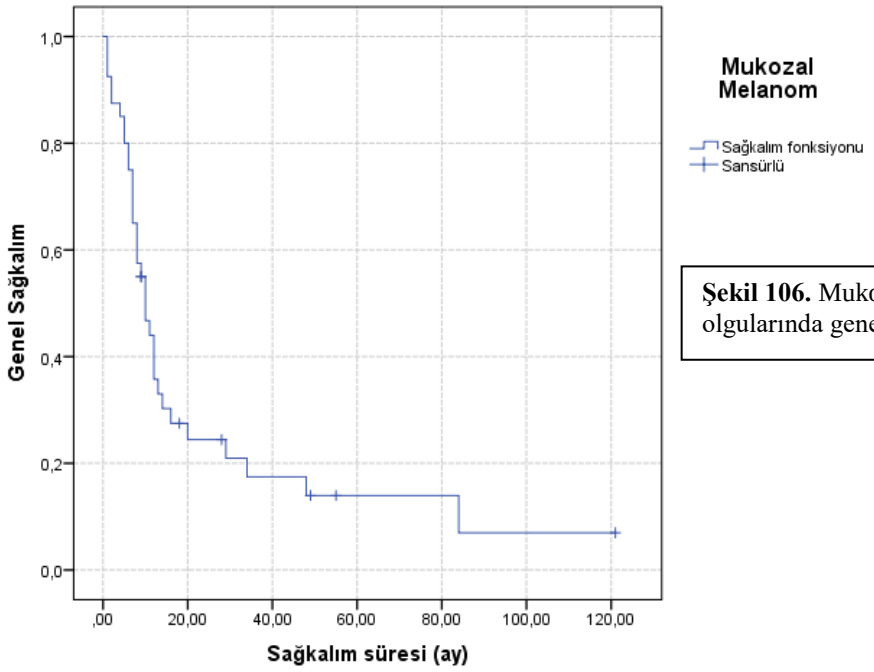
TIP (n=40)	
Negatif	29 (%72,50)
Pozitif	11 (%27,50)
Mitoz (mm²) (n=40)	7,5 (1- 28)
Perinöral invazyon (n=39)	
Negatif	36 (%92,31)
Pozitif	3 (%7,69)
CS (n=32)	
Negatif	16 (%50,00)
Pozitif	16 (%50,00)
Psödopalizatlı nekroz (n=40)	
Negatif	39 (%97,50)
Pozitif	1 (%2,50)
Ülserasyon (n=39)	
Negatif	8 (%20,51)
Pozitif	31 (%79,49)
Lenfovasküler invazyon (n=40)	
Negatif	15 (%37,50)
Pozitif	25 (%62,50)
Sonuç (n=40)	
Halen yaşıyor	7 (%17,50)
Eksitus	33 (%82,50)
Takip süresi (ay) (n=40)	9,5 (1- 121)
Nicel değişkenler ortanca (en küçük değer- en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Tablo 19. Mukozal melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları.

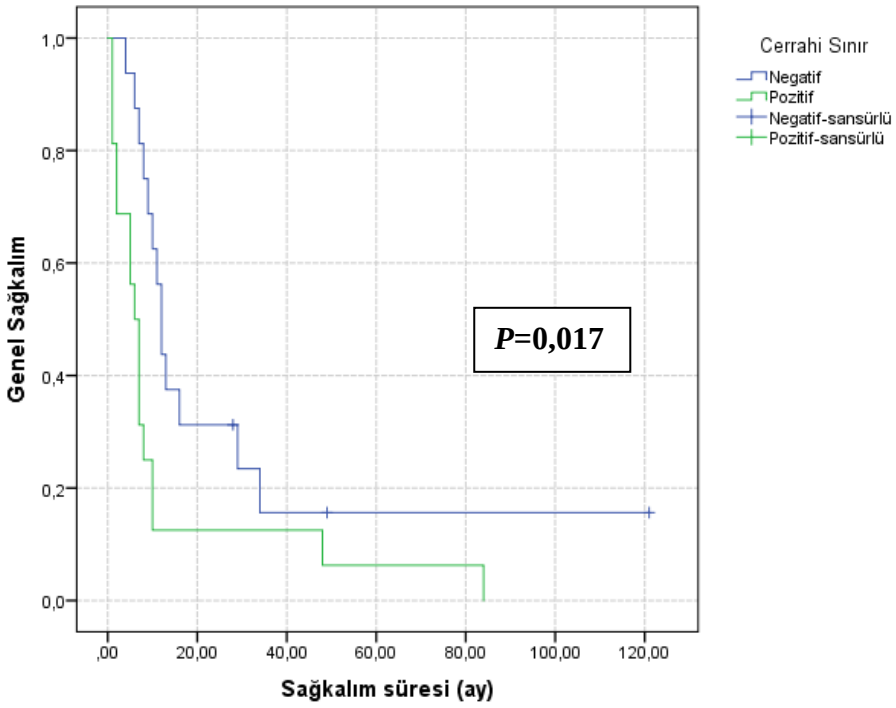
	n	Ölüm	Ortalama ± SH (%95 GA)	***P***
Genel sağkalım	40	33	24,46 ± 5,89 (12,91- 36,00)	N/A
Cinsiyet				
Erkek	23	20	20,94 ± 6,83 (7,56- 34,32)	0,404
Kadın	17	13	19,85 ± 4,65 (10,73 – 28,97)	
Yaş (yıl)				
41-50	4	3	13,00±4,37 (4,43 – 21,57)	0,983
51-60	9	6	32,78 ± 19,99 (0,0- 71,95)	
61-70	12	12	23,25 ± 6,73 (10,06- 36,44)	

71-80	12	10	14,67 ± 4,61 (5,63 – 23,71)	
81-90	3	2	20,0 ± 14,31 (0,0- 48,04)	
Yerleşim				
Sinonazal	12	9	42,58 ± 13,17 (16,78- 68,39)	0,108
Oral kavite	6	5	14,00 ± 2,64 (8,84- 19,17)	
Gastrointestinal	11	10	9,27 ± 2,72 (3,95- 14,60)	
Gastrointestinal-anal kanal	11	9	17,03 ± 6,00 (5,28- 28,78)	
Yerleşim				
Baş-boyun	18	14	36,43 ± 10,28 (16,29- 56,57)	**0,028**
Gastrointestinal	22	19	12,46±3,18 (6,23 -18,69)	
Tanı/Tedavi				
İnsizyon	11	10	11,91 ± 5,23 (1,67 – 22,15)	0,081
Eksizyon/Major Cerrahi	29	23	28,26 ± 7,45 (13,67- 42,86)	
Moleküler				
BRAF negatif	24	19	26,36 ± 6,65 (13,34- 39,39)	0,819
BRAF pozitif	2	1	13,00 ± 0,00 (13,00 – 13,00)	
Pigmentasyon				
0 (Yok)	13	11	16,54 ± 4,89 (6,95 – 26,13)	0,292
1- 2 (Hafif-Orta)	23	18	28,21 ± 8,47 (11,62 – 44,81)	
3- 4 (Yoğun)	4	4	8,00 ± 0,71 (6,61 – 9,39)	
Nekroz				
Negatif	9	8	17,33 ± 6,06 (5,45- 29,22)	0,843
Pozitif	31	25	25,91 ± 7,11 (11,99- 39,84)	
Perivasküler psödorozet				
Negatif	22	18	20,79 ± 8,60 (3,93- 37,65)	0,095
Pozitif	18	15	29,04 ± 7,29 (14,75- 43,33)	
Pleomorfizm				
1 & 2	15	13	25,80 ± 8,37 (9,40 – 42,20)	0,752
3 & 4	25	20	20,92 ± 7,49 (6,23 – 35,6)	
Hücre tipi				
Epiteloid	27	23	21,13 ± 5,46 (10,43 – 31,84)	0,415
İğsi	2	1	65,50 ± 39,24 (0,00- 142,42)	
Epiteloid + İğsi	11	9	13,27 ± 3,28 (6,85- 19,69)	
Mitoz sayısı (/mm²)				
1-6	19	19	16,16 ± 4,74 (6,88- 25,44)	0,126
>6	21	14	40,48 ± 11,71 (17,53- 63,43)	
TİL				
Negatif	20	18	21,92 ± 5,77 (10,60- 33,23)	0,732
Pozitif	20	15	33,13 ± 11,10 (11,37- 54,89)	
TİP				
Negatif	29	24	22,12 ± 5,43 (11,47- 32,72)	0,903
Pozitif	11	9	25,36 ± 12,78 (0,31- 50,42)	

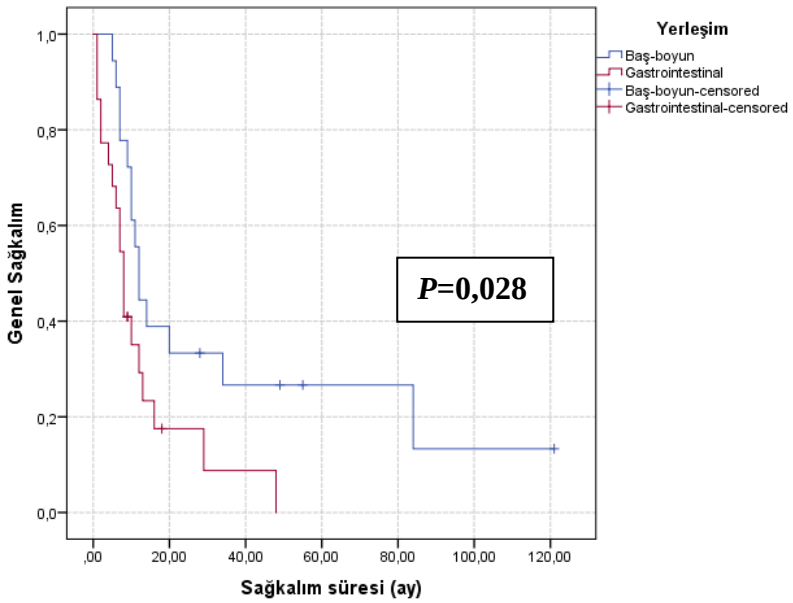
Perinöral invazyon				
Negatif	36	31	23,4 ± 5,87 (11,89- 34,91)	0,914
Pozitif	3	2	10,67 ± 1,54 (7,65- 13,68)	
Cerrahi sınır				
Negatif	16	13	30,58 ± 10,43 (10,14- 51,01)	**0,017**
Pozitif	16	16	12,75 ± 5,50 (1,97- 23,54)	
Psödopalizatlı nekroz				
Negatif	39	32	24,88± 6,03 (13,07- 36,69)	0,495
Pozitif	1	1	8,00 ± 0,00 (8,00- 8,00)	
Ülserayon				
Negatif	8	7	15,25 ± 6,24 (3,01- 27,49)	0,537
Pozitif	31	25	27,46 ± 7,32 (13,12 – 41,81)	
Lenfovasküler invazyon				
Negatif	15	14	20,87 ± 7,13 (6,90- 34,83)	0,689
Pozitif	25	19	29,18 ± 9,15 (11,24- 47,12)	
SH: Standart hata, GA: Güven aralığı, N/A: Hesaplanamaz				



Şekil 106. Mukozal melanom olgularında genel sağkalım.



Şekil 107. Mukozal melanom olgularında cerrahi sınıra göre genel sağkalım.



Şekil 108. Mukozal melanom olgularında yerleşime göre genel sağkalım.

4.4. Konjonktival Melanom

Çalışmaya konjonktival melanomu olan 12 hasta (6 erkek ve 6 kadın) dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı 56,08 ± 11,21 y (aralık 35- 74) olarak saptanmıştır. Üç (%25,00) hastaya enükleasyon ve üç (%25,00) hastaya ekzenterasyon uygulanmıştır. En sık yerleşim yeri 5 (%41,7) vaka ile bulbar konjonktiva olarak izlenmiştir. Tümörü infiltre eden lenfosit 4 (%33,33) vakada negatif olarak izlenmiştir. Dört (%33,33) vakada nekroz, 3 (%25,00) vakada cerrahi sınır pozitifliği, 2 (%16,67) vakada ülserasyon izlenmiştir. Histolojik tipin 8 (%66,67) vakada malign melanom, 1 (%8,33) vakada nodüler melanom ve 3 (%25,00) vakada yüzeyel yayılan melanom olduğu görülmüştür. Hücre tipi 9 (%75,00) vakada epiteloid, 2 (%16,67) vakada iğsi ve 1 (%8,33) vakada mikst tip olarak izlenmiştir. Lenfovasküler invazyon 8 (%66,67) vakada, satellitozis 4 (%33,33) vakada izlenmiştir. Patolojik tümör evrelemesine göre 4 (%33,33) vaka pT3 olarak sınıflanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında 5 (%41,67) hasta halen hayatta iken, 7 (%58,33) vaka ölüm ile sonuçlanmıştır. Hastaların takip süresi 6 ile 151 ay (ortanca 42,5) aralığında saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Konjonktival melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler.

Tanı yaşı (n=12)	57,5 (35- 74)
Cinsiyet (n=12)	
Erkek	6 (%50,00)
Kadın	6 (%50,00)
Cerrahi şekli (n=12)	
Biyopsi	1 (%8,33)
Eksizyonel	5 (%41,67)
Enükleasyon	3 (%25,00)

Ekzenterasyon	3 (%25,00)
Lateralizasyon (n=11)	
Sağ	8 (%72,73)
Sol	3 (%27,27)
Yerleşim (n=12)	
Konjonktiva-NOS	1 (%8,33)
Palpebral konjonktiva	3 (%25,00)
Bulbar konjonktiva	5 (%41,66)
Periorbital yumuşak doku	3 (%25,00)
TİL (n=12)	
Yok	4 (%33,33)
Hafif	4 (%33,33)
Yoğun	4 (%33,33)
Nekroz (n=12)	
Negatif	8 (%66,67)
Pozitif	4 (%33,33)
CS (n=12)	
Negatif	9 (%75,00)
Pozitif	3 (%25,00)
Tümör kalınlığı (mm) (n=12)	8,46 (0,5- 40)
Ülserayon (n=12)	
Negatif	10 (%83,33)
Pozitif	2 (%16,67)
Histolojik tip (n=12)	
Malign melanom	8 (%66,67)
Nodüler melanom	1 (%8,33)
Yüzeyel yayılan melanom	3 (%25,00)
Hücre tipi (n=12)	
Epiteloid	9 (%75,00)
İğsi	2 (%16,67)
Epiteloid + İğsi	1 (%8,33)
Mitoz (mm^2) (n=12)	4,5 (1- 15)
Lenfovasküler invazyon (n=12)	
Negatif	4 (%33,33)
Pozitif	8 (%66,67)
Satellitozis (n=12)	
Negatif	8 (%66,67)
Pozitif	4 (%33,33)
Pigment (n=12)	
1	7 (%58,33)
2	2 (%16,67)
3	2 (%16,67)
4	1 (%8,33)
pT (n=12)	

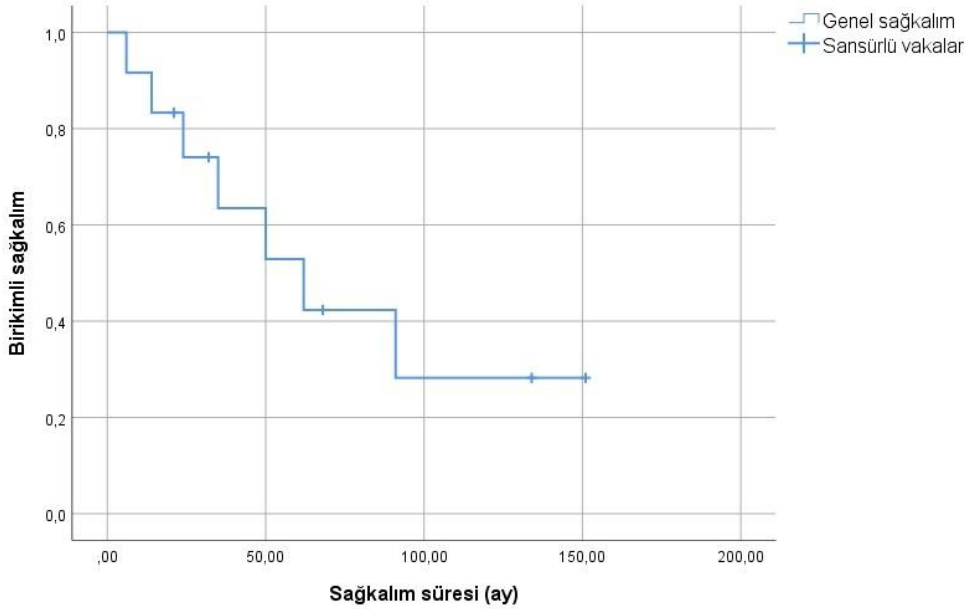
T1a	1 (%8,33)
T1b	4 (%33,33)
T2a	2 (%16,67)
T2b	1 (%8,33)
T3b	1 (%8,33)
T3c	2 (%16,67)
T3d	1 (%8,33)
Moleküler (n=3)	
BRAF negatif	1 (%33,33)
BRAF pozitif	2 (%66,67)
Sonuç (n=12)	
Halen yaşıyor	5 (%41,67)
Eksitus	7 (%58,33)
Takip süresi (ay) (n=12)	42,5 (6- 151)
Nicel değişkenler ortanca (en küçük değer- en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Ortalama sağkalım süresi 74,89 ± 17,05 ay (%95 GA: 41,48- 108,31) olarak bulunmuştur. Tümörü infiltre eden lenfosit olan hastalarda sağkalım süresi diğerlerinden daha uzun olarak saptanmıştır (***p*=0,044**). Lenfovasküler invazyon olmayan 4 vakada mortaliteye rastlanmamıştır (***p*=0,012**). Tümör kalınlığı 2 mm veya daha az olan hastalarda mortalite izlenmemiştir (***p*=0,015**). Mitotik aktivitesi 0-1/mm² olan olgularda mortalite izlenmezken, milimetrekarede mitoz sayısı 1'den fazla olan olgularda sağkalım anlamlı şekilde kısalmıştır (***p*=0,015**). Patolojik tümör evresi 2 olan olgularda mortalite izlenmemiş olup bu durum pT3 olarak tanı alan olgulara göre sağkalımı anlamlı şekilde etkilemiştir (***p*=0,019**). Sağkalım süreleri cinsiyet, lateralizasyon, hücre tipi, nekroz varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, ülserasyon varlığı, satellitozis varlığı, pigment varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 21).

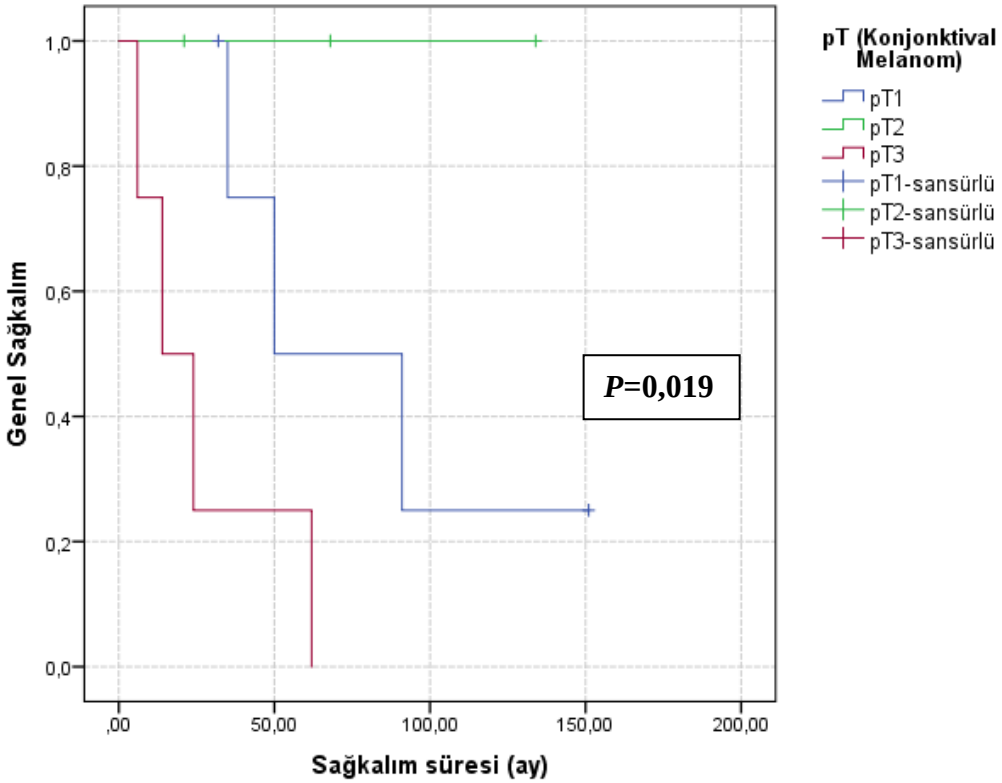
Tablo 21. Konjonktival melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları.

	n	Ölüm	Ortalama ± SH (%95 GA)	***P***
Genel sağkalım	12	7	74,89 ± 17,05 (41,48- 108,31)	N/A
Cinsiyet				
Erkek	6	3	48,17 ± 9,31 (29,93- 66,41)	0,773
Kadın	6	4	78,83 ± 23,40 (32,98- 124,69)	
Lateralizasyon				
Sağ	8	4	93,50 ± 19,71 (54,87- 132,13)	0,078
Sol	3	2	28,00 ± 8,08 (12,16- 43,84)	
Hücre tipi				
Epiteloid	9	6	64,62 ± 18,60 (28,16- 101,09)	0,362
Diğer	3	1	98,0 ± 25,46 (48,12- 147,89)	
TİL				
Yok	4	3	29,25 ± 11,78 (6,15- 52,35)	**0,044**
Var	8	4	92,31 ± 20,03 (53,06- 131,56)	
Nekroz				
Negatif	8	4	89,56 ± 20,97 (48,45- 130,67)	0,163
Pozitif	4	3	40,50 ± 13,34 (14,35- 66,65)	
Tümör kalınlığı (mm)				
≤2	3	0	N/A	**0,015**
>2	9	7	43,90 ± 10,74 (22,85- 64,95)	
Cerrahi Sınır				
Negatif	9	4	88,41 ± 21,92 (45,46- 131,37)	0,298
Pozitif	3	3	49,00 ± 24,54 (0,90- 97,10)	
Ülserayon				
Negatif	10	6	79,69 ± 17,81 (44,77- 114,60)	0,224
Pozitif	2	1	17,50 ± 2,48 (12,65- 22,35)	
Lenfovasküler invazyon				
Negatif	4	0	N/A	**0,012**
Pozitif	8	7	42,69 ± 10,94 (21,24- 64,14)	
Satellitozis				
Negatif	8	4	75,86 ± 17,36 (41,84- 109,88)	0,501
Pozitif	4	3	58,25 ± 28,84 (1,73- 114,77)	
Mitoz (mm^2)				
≤1	3	0	N/A	**0,015**
>1	9	7	37,22 ± 8,86 (16,79- 57,66)	
Pigment				
Yoğun değil	7	4	79,71 ± 23,85 (32,96- 126,47)	0,795
Yoğun	5	3	63,38 ± 16,81 (30,43- 96,32)	
pT				
pT1	5	3	81,75 ± 22,47 (37,72- 125,78) [ab]	**0,019**
pT2	3	0	N/A [a]	
pT3	4	4	26,50 ± 12,39 (2,21 – 50,79) [b]	

SH: Standart hata, GA: Güven aralığı, N/A: Hesaplanamaz



Şekil 109. Konjonktival melanomlarda genel sağkalım.



Şekil 110. Konjonktival melanomlarda patolojik tümör evresine göre genel sağkalım.

4.5. Uveal Melanomlar

Çalışmaya uveal melanomu olan 19 hasta (7 erkek ve 12 kadın) dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı 59,74 ± 15,25 y (Minimum-maksimum; 25- 78) olarak saptanmıştır. On yedi (%89,47) hastaya enükleasyon uygulanmıştır. On iki (%63,16) vakada sağ göz etkilenirken, 7 (%36,84) vakada sol göz etkilenmiştir. En sık yerleşim, 15 (%78,95) olguda koroid olarak izlenmiştir. Ortalama en büyük tümör boyutu 13,68 mm, ortanca 14 mm (SD 4,46 mm, minimum-maksimum; 4-21 mm) olarak hesaplanmıştır. Tümörü infiltre eden lenfosit varlığı 6 (%33,33) vakada izlenmiştir. On sekiz (%94,74) vakada vitreus infiltrasyonu, 8 (%42,11) vakada silier cisim infiltrasyonu, 17 (%89,47) vakada koroid infiltrasyonu, 4 (%21,05) vakada iris infiltrasyonu, 4 (%21,05) vakada ön çember tutulumu, 4 (%21,05) vakada "Schlemm" kanalı tutulumu, 7 (%36,84) vakada arka çember tutulumu, 5 (%26,32) vakada retina tutulumu, 8 (%42,11) vakada sklera tutulumu, 1 (%5,26) vakada konjonktiva tutulumu, 2 (%10,53) vakada optik disk tutulumu ve 5 (%26,32) vakada lens tutulumu saptanmıştır. En sık gözlenen büyüme paterni 8 (%42,11) vaka ile kubbe şeklinde büyüme olmuştur. On iki (%63,16) vakada epiteloid hücre tipi izlenirken, 3 (%15,79) vakada iğsi tip ve 4 (%21,05) vakada mikst tip izlenmiştir. Cerrahi sınır 2 (%11,76) vakada pozitif olarak saptanırken, 10 (%55,56) vakada nekroz saptanmıştır. Patolojik tümör evresi 7 (%36,84) vakada pT4 olarak saptanmıştır. Sekiz (%44,44) vakada büyük nükleol gözlenirken, 5 (%27,78) vakada belirgin mikrovasküler yoğunluk gözlenmiştir. Çalışma sonlandırıldığında 10 (%52,63) hasta halen hayatta iken, 9 (%47,37) vaka ölüm ile

sonuçlanmıştır. Hastaların takip süresi 8 ile 146 ay (ortanca 30) aralığında olmuştur (Tablo 22).

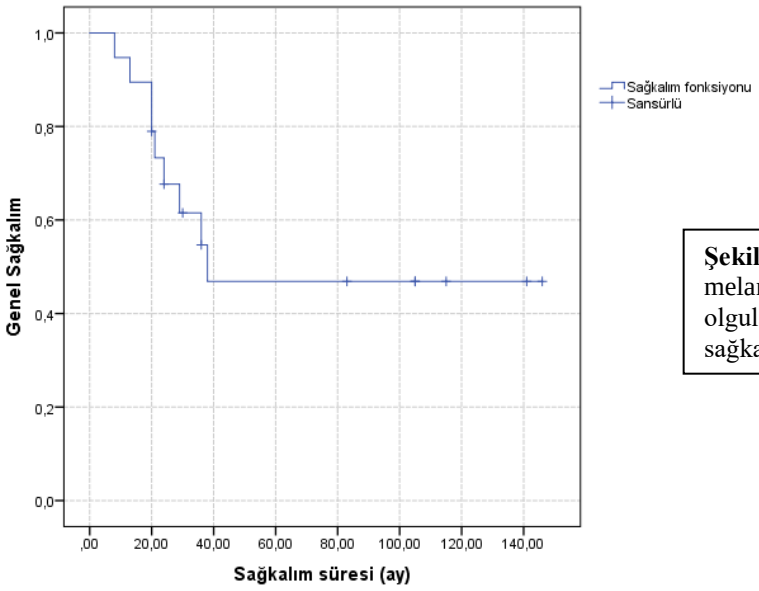
Tablo 22. Uveal melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler.

Tanı yaşı (n=19)	63 (25- 78)
Cinsiyet (n=19)	
Erkek	7 (%36,84)
Kadın	12 (%63,16)
Cerrahi şekli (n=19)	
Eksizyonel biyopsi	2 (%10,53)
Enükleasyon	17 (%89,47)
Taraf (n=19)	
Sağ	12 (%63,16)
Sol	7 (%36,84)
Yerleşim (n=19)	
Sklera	1 (%5,26)
Koroid	15 (%78,95)
Silier cisim	2 (%10,53)
Vitreus	1 (%5,26)
TİL (n=18)	
Yok	12 (%66,67)
Var	6 (%33,33)
Çap (mm) (n=19)	14 (4- 21)
Vitreus infiltrasyonu (n=19)	
Negatif	1 (%5,26)
Pozitif	18 (%94,74)
Silier cisim infiltrasyonu (n=19)	
Negatif	11 (%57,89)
Pozitif	8 (%42,11)
Koroid infiltrasyonu (n=19)	
Negatif	2 (%10,53)
Pozitif	17 (%89,47)
İris infiltrasyonu (n=19)	
Negatif	15 (%78,95)
Pozitif	4 (%21,05)
Ön çember tutulumu (n=19)	
Negatif	15 (%78,95)
Pozitif	4 (%21,05)
“Schlemm” kanalı tutulumu (n=19)	

Negatif	15 (%78,95)
Pozitif	4 (%21,05)
Arka çember tutulumu (n=19)	
Negatif	12 (%63,16)
Pozitif	7 (%36,84)
Retina tutulumu (n=19)	
Negatif	14 (%73,68)
Pozitif	5 (%26,32)
Sklera tutulumu (n=19)	
Negatif	11 (%57,89)
Pozitif	8 (%42,11)
Konjonktiva tutulumu (n=19)	
Negatif	18 (%94,74)
Pozitif	1 (%5,26)
Optik disk tutulumu (n=19)	
Negatif	17 (%89,47)
Pozitif	2 (%10,53)
Lens tutulumu (n=19)	
Negatif	14 (%73,68)
Pozitif	5 (%26,32)
Büyüme paterni (n=19)	
Kubbe şeklinde	8 (%42,11)
Mantar şeklinde	6 (%31,58)
Diffüz	3 (%15,79)
Solid	2 (%10,53)
Hücre tipi (n=19)	
Epiteloid	12 (%63,16)
İğsi	3 (%15,79)
Epiteloid + İğsi	4 (%21,05)
Sklera (n=18)	
Negatif	9 (%50,00)
İntraskleral	5 (%27,78)
Ekstraskleral (≤ 5 mm)	2 (%11,11)
Ekstraskleral (>5 mm)	2 (%11,11)
Cerrahi sınır (n=17)	
Negatif	15 (%88,24)
Pozitif	2 (%11,76)
Pigment (n=19)	
1	4 (%21,05)
2	3 (%15,79)
3	4 (%21,05)
4	8 (%42,11)

Nekroz (n=18)	
Negatif	8 (%44,44)
Pozitif	10 (%55,56)
Lenf nodu (n=3)	
Negatif	2 (%66,67)
Pozitif	1 (%33,33)
pT evre (n=19)	
T1b	1 (%5,26)
T2b	4 (%21,05)
T3a	5 (%26,32)
T3b	1 (%5,26)
T3d	1 (%5,26)
T4a	4 (%21,05)
T4d	1 (%5,26)
T4e	2 (%10,53)
Mitoz (/mm²) (n=19)	1 (0- 25)
Nükleol (n=18)	
Belirsiz	2 (%11,11)
Küçük	4 (%22,22)
Orta	4 (%22,22)
Büyük	8 (%44,44)
Moleküler (n=2)	
BRAF negatif	2 (%100,00)
BRAF pozitif	0 (%0,00)
Mikrovasküler yoğunluk (n=18)	
Yok	1 (%5,56)
Hafif	2 (%11,11)
Orta	10 (%55,56)
Yoğun	5 (%27,78)
Sonuç (n=19)	
Halen yaşıyor	10 (%52,63)
Eksitus	9 (%47,37)
Takip süresi (ay) (n=19)	30 (8- 146)
Nicel değişkenler ortanca (en küçük değer- en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Ortalama sağkalım süresi 81,39 ± 15,23 (%95 GA: 51,55- 111,24) ay olarak bulunmuştur. En büyük tümör boyutu 9,1-15 mm olan hastaların sağkalımı, en büyük tümör boyutu 15 mm'nin üzerinde olan olgulardan anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (***p*=0,023**). Konjonktiva tutulumu olmayan hastalarda sağkalım süreleri daha uzun olarak saptanmıştır (***p*=0,005**). Lens tutulumu olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,003**). Sağkalım süreleri cinsiyet, yaş (hastaların bulunduğu dekat göz önüne alınarak gruplandırılmıştır), cerrahi şekli, tutulan göz, TİL, vitreus infiltrasyonu, silier cisim infiltrasyonu, koroid infiltrasyonu, iris infiltrasyonu, ön çember tutulumu, "Schlemm" kanalı tutulumu, arka çember tutulumu, retina tutulumu, sklera tutulumu, optik disk tutulumu, hücre tipi, cerrahi sınır pozitifliği, pigment yoğunluğu, nekroz varlığı, pT evrelemesi, nükleol büyüklüğü, mikrovasküler yoğunluk açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 23).



Şekil 111. Uveal melanom olgularında genel sağkalım.

Tablo 23. Uveal melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları.

	n	Eksitus	Ortalama ± SH (%95 GA)	*P*
Genel sağkalım	19	9	81,39 ± 15,23 (51,55- 111,24)	N/A
Cinsiyet				
Erkek	7	5	56,43 ± 21,66 (13,97- 98,89)	0,134
Kadın	12	4	95,73 ± 17,94 (60,58- 130,89)	
Cerrahi şekli				
Eksizyonel biyopsi	2	0	N/A	0,239
Enükleasyon	17	9	74,50 ± 15,80 (43,54- 105,46)	
Taraf				
Sağ	12	4	100,33 ± 18,55 (63,97- 136,70)	0,074
Sol	7	5	34,89 ± 9,70 (15,89- 53,90)	
Yaş (yıl)				
21-30	2	1	38,0 ± 0,0 (38,0-38,0)	0,995
41-50	4	2	49,63±15,12 (20-79,25)	
61-70	7	3	88,0±23,19 (42,54-133,46)	
71-80	6	3	83,5±25,59 (51,55-111,24)	
Tümör çapı				
0-9 mm	4	1	110,0 ± 29,39 (52,39- 167,61) [ab]	**0,023**
9,1-15 mm	7	5	35,71 ± 15,62 (5,11- 66,32) [a]	
>15 mm	8	3	94,73 ± 20,58 (54,39- 135,07) [b]	
TİL				
Yok	12	4	77,98 ± 14,73 (49,11- 106,85)	0,272
Var	6	4	64,33 ± 23,74 (17,81- 110,86)	
Vitreus infiltrasyonu				
Negatif	1	0	N/A	0,371
Pozitif	18	9	76,99 ± 15,74 (46,14- 107,85)	
Silier cisim infiltrasyonu				
Negatif	11	4	96,64 ± 19,39 (58,63- 134,64)	0,206
Pozitif	8	5	44,33 ± 14,66 (15,60- 73,06)	
Koroid infiltrasyonu				
Negatif	2	0	N/A	0,183
Pozitif	17	9	69,88 ± 15,58 (39,35- 100,41)	
İris infiltrasyonu				
Negatif	15	6	91,70 ± 16,87 (58,63- 124,77)	0,149
Pozitif	4	3	26,50 ± 6,07 (14,60- 38,40)	
Ön çember tutulumu				
Negatif	15	6	91,70 ± 16,87 (58,63- 124,77)	0,149
Pozitif	4	3	26,50 ± 6,07 (14,60- 38,40)	
“Schlemm” kanalı tutulumu				
Negatif	15	6	91,70 ± 16,87 (58,63- 124,77)	0,149
Pozitif	4	3	26,50 ± 6,07 (14,60- 38,40)	
Arka çember tutulumu				
Negatif	12	4	99,37 ± 18,78 (62,57- 136,17)	0,099
Pozitif	7	5	40,10 ± 13,46 (13,72- 66,47)	

Retina tutulumu				
Negatif	14	6	86,84 ± 17,84 (51,87- 121,82)	0,619
Pozitif	5	3	71,00 ± 25,77 (20,50- 121,50)	
Sklera tutulumu				
Negatif	11	4	96,87 ± 19,12 (59,40- 134,34)	0,144
Pozitif	8	5	51,14 ± 21,77 (8,46- 93,82)	
Konjonktiva tutulumu				
Negatif	18	8	85,19 ± 15,59 (54,63- 115,75)	**0,005**
Pozitif	1	1	13,00 ± 0,00 (13,00- 13,00)	
Optik disk tutulumu				
Negatif	17	7	88,93 ± 16,19 (57,19- 120,67)	0,093
Pozitif	2	2	24,50 ± 4,50 (15,68- 33,32)	
Lens tutulumu				
Negatif	14	4	105,61 ± 16,94 (72,42- 138,81)	**0,003**
Pozitif	5	5	23,80 ± 3,97 (16,02- 31,58)	
Hücre tipi				
Epiteloid	12	6	73,86 ± 18,46 (37,68- 110,05)	0,905
İğsi	3	1	30,67 ± 4,36 (22,13- 39,20)	
Epiteloid + İğsi	4	2	87,50 ± 29,42 (29,83- 145,17)	
Sklera				
Negatif	9	4	68,73 ± 16,39 (36,60- 100,86)	0,714
İntraskleral	5	2	93,20 ± 28,97 (36,42- 149,98)	
Ekstraskleral	4	3	54,75 ± 25,25 (5,27- 104,23)	
Cerrahi sınır				
Negatif	15	7	79,60 ± 17,81 (44,69- 114,50)	0,865
Pozitif	2	1	85,00 ± 39,60 (7,39- 162,61)	
Pigment				
Yoğun değil (1, 2, 3)	11	4	95,47 ± 19,66 (56,94- 134,00)	0,347
Yoğun (4)	8	5	51,08 ± 14,45 (22,76- 79,41)	
Nekroz				
Negatif	8	2	105,13 ± 24,23 (57,64- 152,61)	0,186
Pozitif	10	6	66,36 ± 18,73 (29,65- 103,07)	
pT evre				
1 – 3	12	6	75,08 ± 20,08 (35,73- 114,43)	0,435
4	7	3	93,29 ± 20,86 (52,40- 134,17)	
Nükleol				
Diğer	10	6	54,58 ± 14,16 (26,81- 82,34)	0,255
Büyük	8	2	112,13 ± 20,75 (71,46- 152,79)	
Mikrovasküler yoğunluk				
Diğer	13	7	74,69 ± 16,75 (41,86- 107,52)	0,368
Yoğun	5	1	115,50 ± 26,41 (63,73- 167,27)	
SH: Standart hata, GA: Güven aralığı, N/A: Hesaplanamaz				

4.6. Metastatik Melanomlar

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış ve/veya moleküler çalışma için başvurmuş, metastatik melanomu olan 122 olgu (77 erkek ve 45 kadın) dahil edilmiştir. Hastaların, çalışmadaki metastatik melanom örneği ile tanı aldıkları yaş ortalaması 55,95 ± 1,35 y (aralık 19- 89) olarak saptanmıştır. En sık yerleşim yeri 34 (%28,3) olgu ile lenf nodu olarak saptanmıştır. Yerleşim yeri 10 (%8,3) olguda akciğer, 17 (%14,2) örnekte karaciğer ve 31 (%25,8) örnekte santral sinir sistemi olarak saptanmıştır. Seksen sekiz (%72,1) vakaya eksizyon uygulanırken, 34 (%27,9) vakada insizyonel biyopsi örneği incelenmiştir. Yirmi iki (%36,7) hastada *BRAF* V600 mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır. Olguların 40'ında (%32,8) pigmentasyon görülmemiştir. Nekroz 84 (%68,9) olguda ve perivasküler psödorozet 64 (%52,5) olguda gözlenmiştir. En sık gözlenen hücre tipi, 59 (%48,4) olguda epiteloid hücredir. Seksen dokuz (%73,0) vakada nükleol belirgin izlenmiştir. En sık gözlenen sitoplazma formu, 73 (%62,4) örnekte eozinofilik görünüm olmuştur. En sık olarak 82 (%73,87) olguda veziküler nükleus gözlenmiştir. Tümörü infiltre eden lenfosit 46 (%48,4) örnekte pozitif olarak saptanmıştır. Psödopalizatlı nekroz 25 (%20,5) örnekte görülmüştür. Milimetrekaredeki mitoz sayısı ortalama 8,83 ± 7,9 (0-36) olup ortanca 6'dır. Çalışma sonlandırıldığında 29 (%23,77) hasta halen hayatta iken, 93 (%76,23) hasta ölüm ile sonuçlanmıştır. Hastaların takip süresi 1 ile 145 ay (ortanca 9, ortalama 19,7 ay) aralığında izlenmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Metastatik melanomlara ait tanımlayıcı istatistikler.

Tanı yaşı (n=122)	58 (19- 89)
Cinsiyet (n=122)	

Erkek	77 (%63,11)
Kadın	45 (%36,89)
Yerleşim (n=120)	
Akciğer	10 (%8,3)
Karaciğer	17 (%14,2)
Santral sinir sistemi	31 (%25,8)
Lenf nodu	34 (%28,3)
Deri / Yumuşak doku	26 (%21,7)
Kemik iliği	1 (%0,8)
Paranazal sinüs	1 (%0,8)
Biyopsi türü (n=122)	
İnsizyon	34 (%27,9)
Eksizyon	88 (%72,1)
Moleküler (n=60)	
BRAF negatif	38 (%63,3)
BRAF pozitif	22 (%36,7)
Pigment (n=122)	
0	40 (%32,8)
1	42 (%34,4)
2	18 (%14,8)
3	12 (%9,8)
4	10 (%8,2)
Nekroz (n=122)	
Negatif	38 (%31,1)
Pozitif	84 (%68,9)
Perivasküler psödorozet (n=122)	
Negatif	58 (%47,5)
Pozitif	64 (%52,5)
Pleomorfizm (n=122)	
1	12 (%9,8)
2	57 (%46,7)
3	43 (%35,2)
4	10 (%8,2)
Hücre tipi (n=122)	
Küçük epiteloid	21 (%17,2)
Epiteloid	59 (%48,4)
İğsi	16 (%13,1)
Epiteloid + İğsi	24 (%19,7)
Plazmasitoid	2 (%1,6)
Nükleol (n=122)	
Belirsiz	33 (%27,0)
Belirgin	89 (%73,0)

Sitoplazma (n=117)	
Şeffaf	4 (%3,40)
Soluk eozinofilik	17 (%14,5)
Eozinofilik	73 (%62,4)
Soluk eozinofilik + Şeffaf	10 (%8,5)
Eozinofilik + Şeffaf	13 (%11,1)
Nükleus (n=111)	
Veziküler	82 (%73,87)
Hiperkromatik	25 (%22,52)
Nöroendokrin benzeri	4 (%3,6)
TİL (n=95)	
Yok	49 (%51,6)
Var	46 (%48,4)
Mitoz (mm^2) (n=122)	6 (0- 36)
Psödopalizatlı nekroz (n=122)	
Negatif	97 (%79,5)
Pozitif	25 (%20,5)
Sonuç (n=122)	
Halen yaşıyor	29 (%23,77)
Eksitus	93 (%76,23)
Takip süresi (ay) (n=122)	9 (1- 145)
Nicel değişkenler ortanca (en küçük değer- en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Ortalama sağkalım süresi 34,6 ± 5,19 (%95 GA: 24,42- 44,77) ay olarak bulunmuştur. Tanı yaşı 60'tan büyük olan hastaların sağkalımı, 31-60 yaş aralığında olanlara göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır (***p*=0,013**). Yerleşim yeri akciğer ve santral sinir sistemi olan olgularda sağkalım süreleri, lenf nodu ve deri-deri altı / yumuşak doku yerleşimli örneklerden daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,05)**. Karaciğer, kemik iliği ve paranazal sinüs yerleşimli melanom metastazlarında ise sağkalım, lenf nodu metastazlı olgulardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,05**). Perivasküler psödorozet pozitif olan örneklerde sağkalım süreleri, negatif olan vakalardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,001**). "Soluk eozinofilik + şeffaf" sitoplazma olan örneklerde sağkalım sürelerinin, "soluk

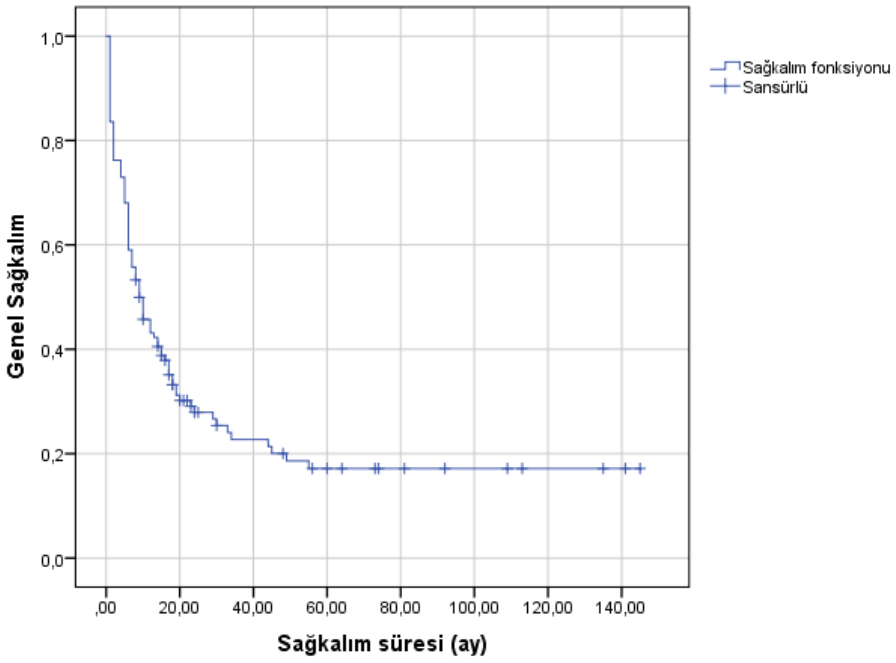
eozinofilik" ve "eozinofilik + şeffaf" sitoplazmalı vakalardan daha uzun olduğu saptanmıştır (***p*=0,008**). Veziküler nükleuslu olguların sağkalımı, nöroendokrin benzeri nükleer özellikler gösteren vakalara göre uzun saptanmıştır ***(p*=0,026**). Mitoz sayısı sınır 6 olarak belirlendiğinde sağkalım üzerinde anlamlı etkili saptanmamıştır (*p*=0,218). Sağkalım süreleri cinsiyet, biyopsi türü, *BRAF* mutasyon pozitifliği, pigment varlığı ve yoğunluğu, nekroz varlığı, pleomorfizm, hücre tipi, nükleol belirginliği, tümörü infiltre eden lenfosit varlığı ve psödopalizatlı nekroz varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Metastatik melanomlarda Kaplan Meier metodu ile elde edilen sağkalım süreleri (ay) ve nitel değişkenler için Log Rank testi ile analiz sonuçları.

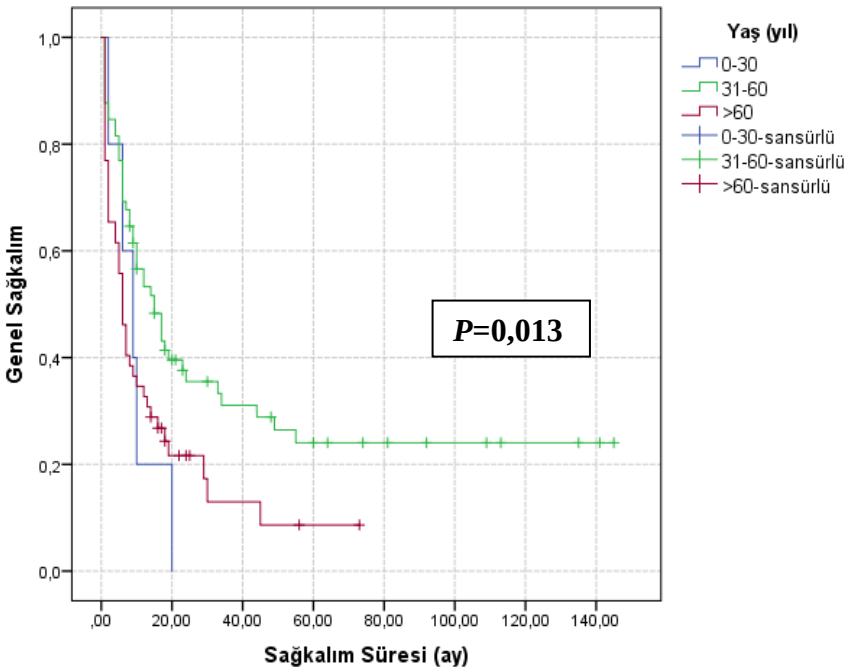
	n	Eksitus	Ortalama ± SH (%95 GA)	*P*
Genel sağkalım	122	93	34,6 ± 5,19 (24,42- 44,77)	N/A
Cinsiyet				
Erkek	77	61	31,37 ± 6,08 (19,46- 43,29)	0,431
Kadın	45	32	38,28 ± 8,78 (21,07- 55,50)	
Tanı yaşı (yıl)				
0-30	5	5	9,4 ± 2,99 (3,53 – 15,27)	
31-40	17	11	54,23 ± 13,99 (26,80- 81,66)	0,117
41-50	20	15	42,55 ± 13,13 (16,82- 68,28)	
51-60	28	19	32,98 ± 9,33 (14,69- 51,27)	
61-70	33	27	15,94 ± 4,10 (8,0 – 23,88)	
71-80	14	11	14,43 ± 5,83 (3,0 – 25,86)	
81-90	5	5	12,2 ± 5,26 (1,9 – 22,5)	
Tanı yaşı (yıl)				
0-30	5	5	9,4 ± 2,99 (3,53 – 15,27) [ab]	**0,013**
31-60	65	45	45,58 ± 7,74 (30,42- 60,75) [a]	
>60	52	43	15,26 ± 3,27 (24,42 – 44,77) [b]	
Yerleşim				
Akciğer	10	10	11,70 ± 4,85 (2,20- 21,20) [a]	**<0,001**
Karaciğer	17	13	19,35 ± 6,88 (5,86- 32,84) [ab]	
Santral sinir sistemi	31	29	12,17 ± 5,06 (2,26- 22,08) [a]	
Lenf nodu	34	21	42,55 ± 8,15 (26,58 – 58,52) [c]	

Deri / Yumuşak doku	26	16	55,94 ± 13,51 (29,46- 82,42) [bc]	
Kemik iliği	1	1	5,0 ± 0,0 (5,0 – 5,0) [ab]	
Paranazal sinüs	1	1	2,0 ± 0,0 (2,0 – 2,0) [ab]	
Biyopsi				
İnsizyon	34	28	16,35 ± 3,92 (8,68- 24,03)	0,067
Eksizyon	88	65	39,26 ± 6,36 (26,79 – 51,72)	
Moleküler				
BRAF negatif	38	24	41,07 ± 8,88 (23,66 – 58,47)	0,852
BRAF pozitif	22	16	24,89 ± 5,69 (13,73- 36,05)	
Pigment				
0, 1	82	61	33,31 ± 5,95 (21,65- 44,98)	0,467
2, 3, 4	40	32	33,52 ± 8,70 (17,47- 50,57)	
Nekroz				
Negatif	38	30	24,36 ± 5,69 (13,20- 35,52)	0,910
Pozitif	84	63	38,47 ± 6,58 (25,58- 51,37)	
Perivasküler psödorozet				
Negatif	58	37	52,08 ± 8,78 (34,87- 69,29)	**0,001**
Pozitif	64	56	19,56 ± 4,97 (9,81- 29,3)	
Mitoz sayısı (/mm²)				
0-6	64	47	39,81 ± 7,44 (25,23 – 54,39)	0,218
>6	58	46	27,71 ± 6,60 (14,77- 40,65)	
Pleomorfizm				
1 & 2	69	56	27,49 ± 6,13 (15,48- 39,51)	0,142
3 & 4	53	37	43,23 ± 8,46 (26,64- 59,82)	
Hücre tipi				
Epiteloid	59	43	39,61 ± 7,86 (24,2 – 55,02)	0,120
İğsi	16	10	55,51 ± 7,20 (23,89- 52,09)	
Diğer	47	40	18,35 ± 4,54 (9,45- 27,24)	
Nükleol				
Belirsiz	33	24	39,37 ± 10,71 (18,37- 60,37)	0,402
Belirgin	89	69	34,89 ± 5,81 (23,50 – 46,28)	
Sitoplazma				
Şeffaf	4	4	13,25 ± 10,31 (0,00 – 33,45) [ab]	**0,008**
Soluk eozinofilik	17	15	9,43 ± 2,92 (3,7 – 15,16) [a]	
Eozinofilik	73	54	39,84 ± 6,96 (26,20- 53,47) [b]	
Soluk eozinofilik + Şeffaf	10	4	76,57 ± 23,93 (29,66- 123,48) [b]	
Eozinofilik + Şeffaf	13	12	14,54 ± 7,95 (0,00 – 30,13) [a]	
Nükleus				
Veziküler	82	61	39,42 ± 6,43 (26,82- 52,03) [a]	**0,026**
Hiperkromatik	25	18	22,52 ± 6,26 (10,24- 34,79) [ab]	
Nöroendokrin benzeri	4	4	4,25 ± 0,85 (2,58 – 5,92) [b]	
TİL				
Yok	49	42	23,98 ± 6,27 (11,7- 36,26)	0,701

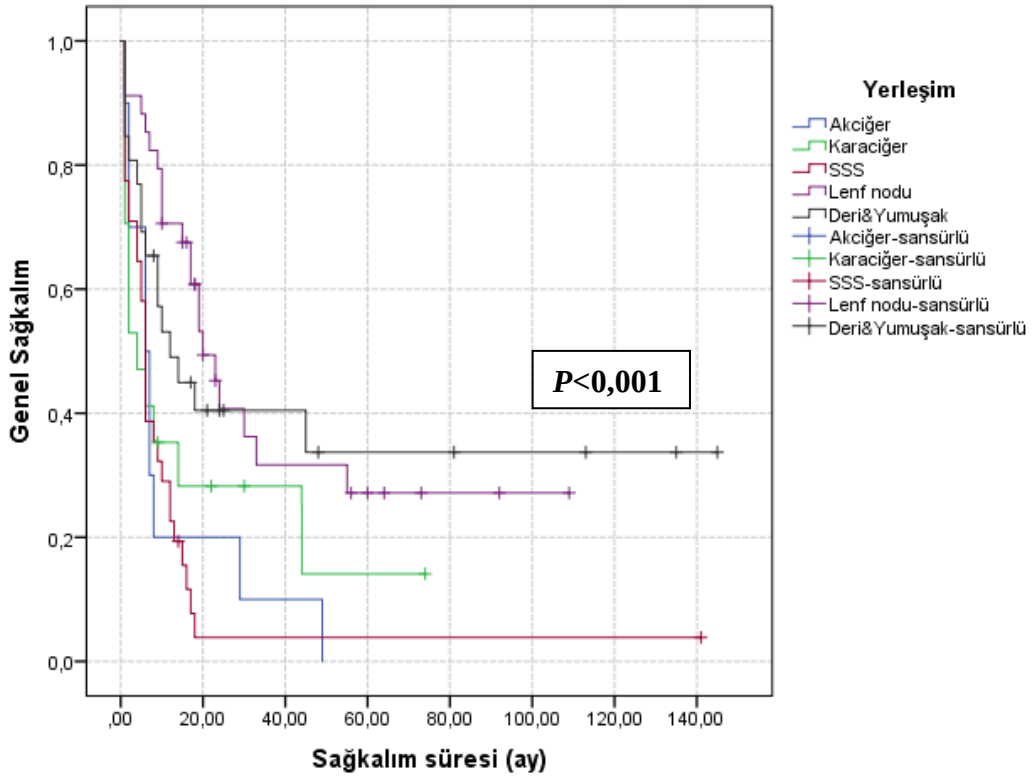
Var	46	36	31,77 ± 8,29 (15,53- 48,01)	
Psödopalizatlı nekroz				
Negatif	97	77	32,00 ± 5,46 (21,3- 42,7)	0,234
Pozitif	25	16	31,03 ± 7,18 (16,96- 45,09)	
SH: Standart hata, GA: Güven aralığı, N/A: Hesaplanamaz, Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadığını ifade eder.				



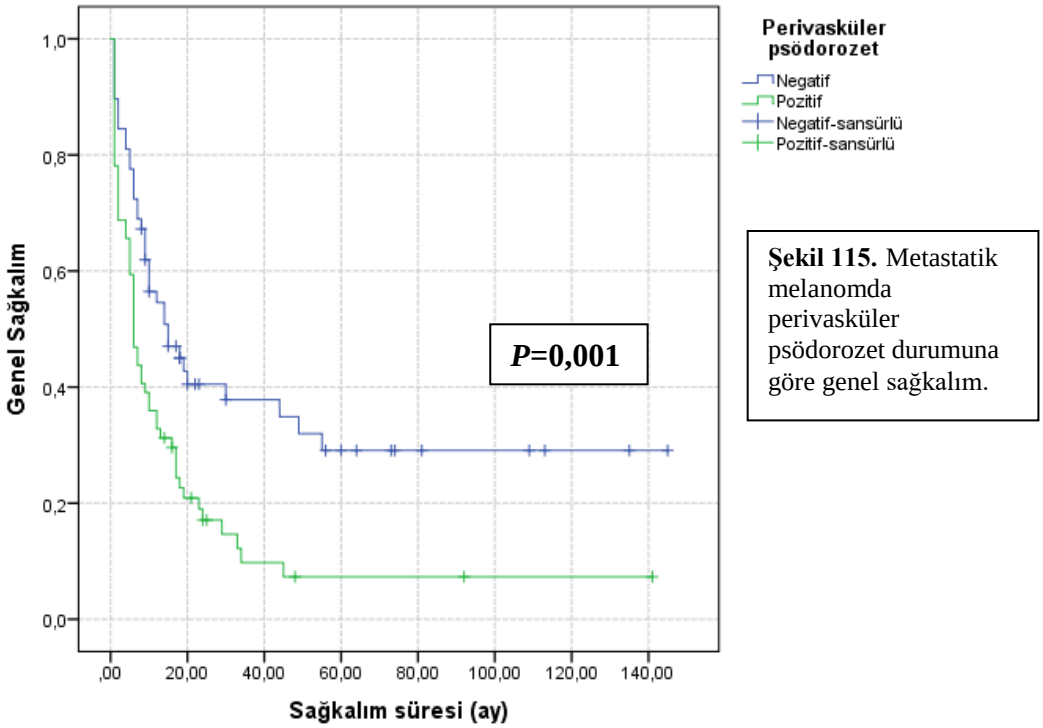
Şekil 112. Metastatik melanom olgularında genel sağkalım.



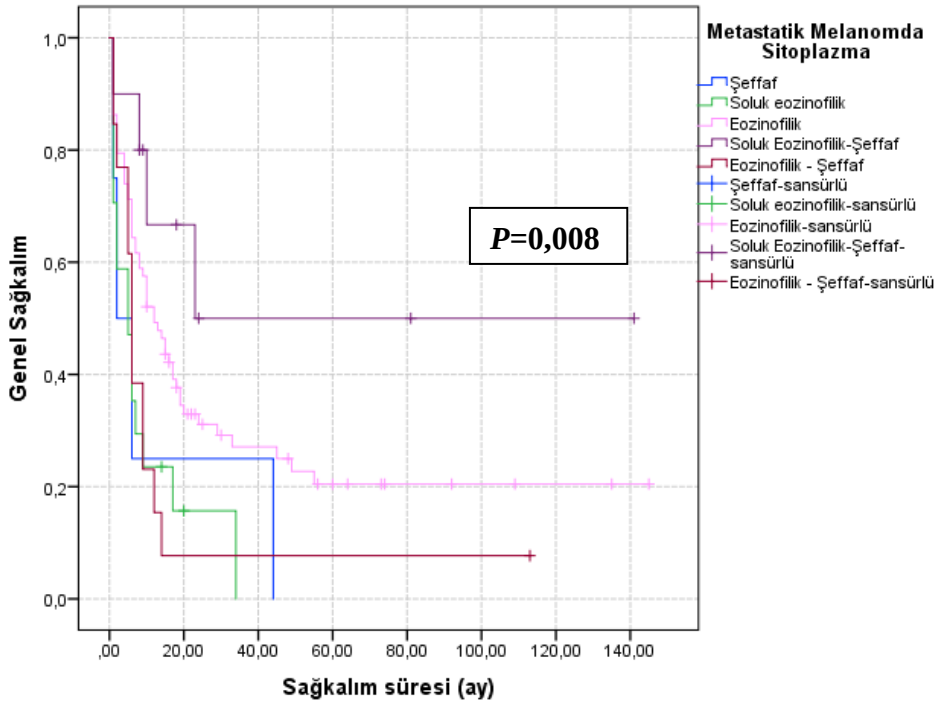
Şekil 113. Metastatik melanom tanı yaşının genel sağkalıma etkisi.



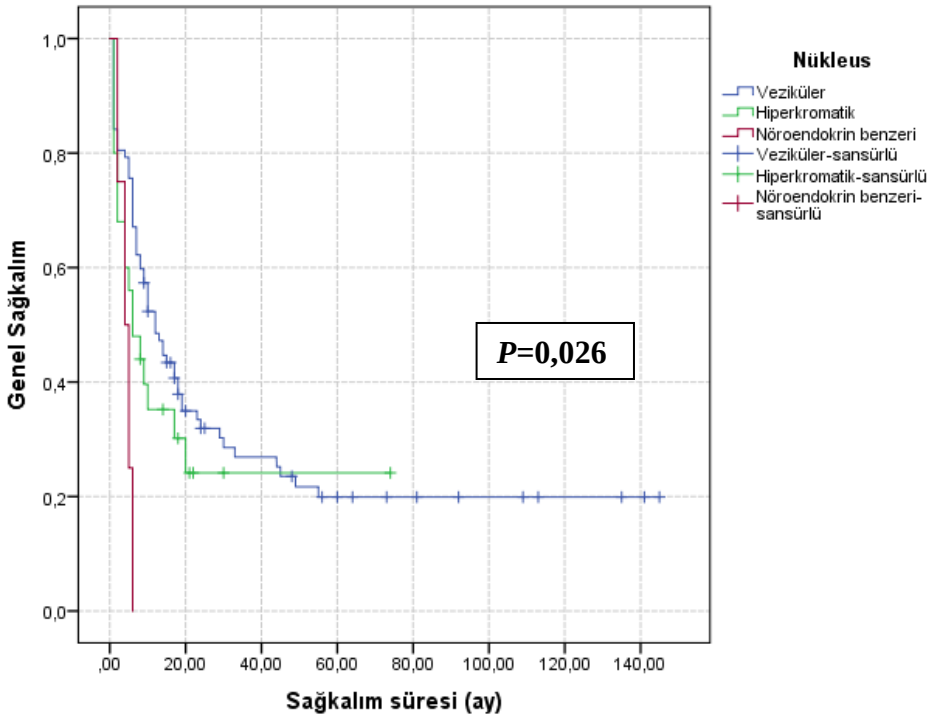
Şekil 114. Metastatik melanomda yerleşime göre genel sağkalım.



Şekil 115. Metastatik melanomda perivasküler psödorozet durumuna göre genel sağkalım.



Şekil 116. Metastatik melanomda sitoplazma özelliğine göre genel sağkalım.



Şekil 117. Metastatik melanomda nükleer özelliğe göre genel sağkalım.

5. TARTIŞMA

5.1. DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması

Melanom insidansı, son 20 yılda ikiye katlanmıştır (239). Melanom yılda yaklaşık %3,1 oranında artışla insidansı en hızlı artan malignite olarak kabul edilmektedir (36, 149). Bölgelere göre melanom insidansı değişmektedir. 2020 yılında Amerika'da 100.000'den fazla melanom tanısı ve 6800'den fazla melanom ilişkili ölüm beklenmektedir (11, 155).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 yılında yayınladığı Deri Tümörleri Sınıflaması kitabında, melanom sınıflamasında; klinik, histolojik, epidemiyolojik ve genomik karakteristiklere göre 9 ayrı "alt tip" veya "yolak" tanımlanmıştır (5). Buna göre temel iki grup, güneşe maruz bölgelerde gelişen melanomlar ile güneş görmeyen ya da ultraviyole (UV) ışın etkisi ile etiyolojik olarak ilişkisiz melanomlardan oluşmaktadır. Elder ve arkadaşlarının, 2018 DSÖ kütanöz, mukozal ve uveal melanom sınıflamasının detaylı analizini yaptıkları derlemede, düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom/YYM en sık görülen form olarak bahsedilmiştir (149, 229). Benzer şekilde DSÖ sınıflamasına göre bizim çalışmamızda da düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom/YYM vakaların %31,58'ini (96/304) oluşturarak en sık görülen melanom grubunu oluşturmuştur.

DSÖ sınıflamasına göre insidansı artmakta olarak gösterilen yüksek kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, çalışmamızda %14,80 (45/304) olguda izlenmiştir. Bu olguların 26'sı LMM tanısı almış olup 23'ü baş-boyun bölgesinde, 1'i ekstremite, 1'i gövde, 1'i bilinmeyen yerleşimlidir. Yüksek kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom grubunda yer alan diğer olguların ise 17'si nodüler melanom, 2'si

melanom, NOS (başka türlü sınıflandırılamayan) olarak sınıflandırılmıştır. NM tanısı alan olguların 15'i baş boyun yerleşimli olup 1'i gövde, 1'i ekstremite yerleşimli izlenmiştir. MM, NOS vakaları ise baş boyun yerleşimlidir. Fröhlich ve ark. 150 LMM vakası ile yaptığı çalışmada, olguların %78,3'ü (101/150) baş-boyun, %8,5'i (11/150) gövde, %10,9'u (14/150) üst ekstremite, %2,3'ü (3/150) alt ekstremite yerleşimlidir (392). Bizim vakalarımız da literatür ile uyumlu şekilde en sık baş-boyun bölgesinde yerleşimlidir.

Lentigo melanom vakaları dahil 4999 MM vakasının yer aldığı Kuzey İspanya'da yapılan çalışmada; LM/LMM vakalarının, global olarak olguların %8,4'ünü temsil ettiğinden bahsedilmiş, ancak çalışmaları süresince bu oranın %6,9'dan %13,1'e yükseldiğini belirtilmiştir (393). Bizim vakalarımızda LM dahil edilmemekle birlikte, primer invaziv deri melanom vakaları içerisindeki LMM oranı %11,16 (26/233) olarak saptanmıştır.

Wang ve ark. tarafından SEER ("Surveillance, Epidemiology, and End Results") veri tabanı kullanılarak deri melanomları ile yapılan çalışmada, insidans verileri için örneklem büyüklüğü; 49,313 hasta in situ melanom, 46,860 hasta yüzeyel yayılan melanom, 9,912 hasta lentigo malign melanom, 9,639 hasta noduler melanom, 1,506 hasta akral lentijinöz melanom ve 62,622 hasta melanom-sınıflandırılamayan (NOS) olarak hesaplanmıştır. Bu 6 grubun 100.00 kişi/yıla göre insidans oranları ise sırasıyla; 6,60, 6,18, 1,37, 1,30, 0,20, ve 8,36 olarak hesaplanmıştır (302). Bizim çalışmamızda yalnızca invaziv melanomlar dahil edilmiş olup benzer şekilde YYM, deri melanomlarının %36,91'ini (86/233) oluşturarak en sık melanom alt tipini oluşturmuştur. Ancak farklı olarak akral

melanom hastaları çalışmamızda %17, 59 (41/233) ile ikinci en sık grubu oluştururken, NM %14,59 (34/233), LMM ise %11,16 (26/233) sıklıkta görülen melanom alt tipini oluşturmuştur.

Dezmoplastik melanom (DM), nadir bir alt grup olup melanomların %1-4'ünü oluşturmaktadır (149, 229, 265, 394). Çalışmamızda, %1,97 (6/304) oranında dezmoplastik melanom izlenmiştir. On beş primer DM vakasının değerlendirildiği bir çalışmada 10 vaka baş-boyun, 3'ü üst gövde ve 2'si üst ekstremite yerleşimli saptanmıştır (216). Bizim çalışmamızda da en sık yerleşim baş-boyun (3/6, %50) olup diğer olguların 2'si ekstremite, 1'i de gövde yerleşimlidir.

Spitz melanom, ilk olarak 1948'de Sophia Spitz tarafından 'Çocukluk çağı melanomu' olarak tanımlanmıştır (395). Daha sonra, malign Spitz tümör ya da Spitz melanomun daha çok 40 yaş üzerinde görüldüğü izlenmiştir (229, 284). Spitzoid melanositik tümörler nadir olup rezeke edilen melanositik tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (396, 397). Bizim çalışmamızda olguların %2,3'ü (7/304) Spitz melanom tanısı almıştır. Bir vaka pediatrik yaş grubunda (9 y) izlenmiş olup diğerleri 4. dekat ve üzerinde saptanmıştır. Raghavan ve arkadaşlarının (290) yaptığı çalışma ile benzer şekilde, bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşı 44,4 y olarak hesaplanmıştır. Spitz melanomların 5'i (%71) erkek, 2'si (%29) kadın hastalarda gözlenmiş olup literatürde bahsedilen erkeklerde sık görülmesi ile uyumludur (293). Çalışmamızda, olguların 4'ü (%57,14) gövde, 3'ü (%42,85) ekstremite yerleşimli olup en sık gövde ve ekstremite yerleşimini belirten yayınlarla benzerdir (284, 293). Çalışmamızdaki Spitz melanom tanılı olguların 3'ünde *BRAF* V600 mutasyonu bakılmış olup tümü beklendiği şekilde negatif bulunmuştur (290,

398). Raghavan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (290), 2010 ve 2017 yılları arasında melanom tanısı alan ve spitzoid özellik gösteren arşiv vakaları yeniden incelenmiştir. Toplam 25 spitzoid melanom vakası çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama yaş 43,8 (6 hasta 16 yaş ve altında olmak üzere), en sık lokalizasyon ise ekstremite (16/25) olarak saptanmıştır (290). Ortalama Breslow kalınlığı 2,1 mm (0,4-8,4 mm) ve ortalama çap 5,9 mm (2,2-9,8 mm) olarak hesaplanmıştır (290). Tümörlerin çoğunluğu (n=23, %92) baskın olarak geniş sitoplazmalı büyük epiteloid melanositler ve az miktarda iğsi melanositten oluşmuştur (290). 2 olgu (%8) tümüyle iğsi melanositlerden oluşmaktadır (290). Sitoplazmik melanin 19 (%76) olguda saptanmıştır, 8 tümör (%32) kuvvetli (Grade 3-4) pigmentasyon göstermektedir (290). Epidermal hiperplazi %80 olguda saptanmıştır (290). Kamino cisimcikleri nadir olup sadece 2 olguda (%8) görülmüştür (290). Genetik olarak DNA sekanslama ile MAP-kinaz yolağı ilişkili mutasyon saptanmayan 9 vakaya RNA sekanslama uygulanmıştır (290). Spitzoid melanomların 9'u (%36), Spitz tümörlerin tipik onkojenik değişikliklerinden biri mevcut olduğu için Spitz melanom olarak sınıflandırılmıştır (290). Bunlardan iki spitzoid melanomda, mutant allel kazanımı ile sonuçlanan *HRAS* «hotspot» mutasyonu (%8), biri *NRF1-BRAF* füzyonu ve diğeri S*OX6-BRAF* füzyonu olmak üzere 2 olguda BRAF füzyonu (%8), tirozin kinaz reseptörlerini etkileyen rearanjman üç olguda (*ALK* rearanjmanı iki olguda (%8), *NTRK* rearanjmanı bir olguda (%4), *MAP3K8* rearanjmanı ve *CDKN2A* biallelik kaybı 2 olguda (%8) izlenmiştir (290).

Akral lentijinöz melanom, Asyalı, Afroamerikan ve Orta Doğulu toplumlarda en sık görülen MM alt tipidir (399). Tüm akral melanomlar, lentijinöz paternde

olmayıp yüzeyel yayılan melanom benzeri ve nodüler melanom benzeri paternler görülebilmektedir (399). Tüm melanomlar içindeki yeri ise %2-3 olarak gösterilmektedir (400). Melanomlar içindeki oranı, belirgin etnik farklılık göstermektedir. Meksika, Tayvan ve Çin toplumlarında yapılan çalışmalarda en sık tip akral melanom olarak gösterilmektedir (401-403). Amerika'da toplum bazlı kayıtların incelendiği 2 çalışmada, akral lentijinöz melanom siyahi ırkta görülen deri malign melanomlarının %33-36'sını oluşturmaktadır (404, 405). ALM, Asyalı/Pasifik Adalı ırklarda görülen deri melanomlarının ise %18-23,1'ini oluştururken beyaz Hispanikler'deki deri melanomlarının ise %9'unu, beyaz olmayan Hispanikler'deki melanomların ise sadece %1'ini oluşturmaktadır (400, 405). Türkiye'den yapılan çalışmalarda; invaziv deri melanomları içinde akral melanom oranı, Gamsızkan ve ark.'nın çalışmasında (406) %13,2 (191/1447 olgu), Abali ve ark.'nın çalışmasında (7) %8,9 (103/1157 olgu) olarak saptanmıştır. Özdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada 612 melanom vakası içinde 70 ALM (%11,4) saptanmıştır (408). Uveal ve mukozal melanom vakalarının da dahil edildiği çalışmamızda, DSÖ grubuna göre %15,79 (48/304) olgu akral melanom grubunda yer almıştır. Bu oran önceki çalışmalara göre kısmen daha yüksektir, bunun sebebi örneklem büyüklüğümüzün önceki çalışmalara göre dar olması olabilir.

Mukozal melanomlar, tüm melanom vakalarının %1,3'ünü oluşturmaktadır (409). Japonya'da yapılan 4594 melanom olgusunun dahil edildiği bir çalışmada ise, mukozal melanom oranı %9,5 (438/4594) olarak saptanmıştır (410). Abali ve ark.'nın (7) deri, oküler, mukozal invaziv melanom vakalarını dahil ettiği

çalışmada, mukozal melanom olguların %8,3'ünde (128/1635) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, mukozal melanom oranı %13,16 (40/304) ile önceki çalışmalardan yüksek saptanmıştır. Bu durum, örneklem sayısı ve/veya çalışmamızda gastrointestinal sistem ağırlıklı olarak tespit edilen mukozal melanomların, gastrointestinal sistem olgularının merkezimizde daha sık incelenmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. DSÖ sınıflamasındaki 301 vakadan oluşan 9 grubun sağkalımı incelendiğinde, mukozal melanom ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiş olup mukozal melanomda sağkalım süresi, diğer gruplara göre anlamlı kısa saptanmıştır. Schaefer ve ark.'nın 75 mukozal melanom hastası ile yaptığı çalışmada, izlem sırasında hastaların, %64'ünün (48/75) melanom nedeniyle, %1,3'ünün (1/75) ise farklı nedenle öldüğü saptanmıştır (411). Bizim çalışmamızda da 40 mukozal melanom hastasının 33'ü (%82) hastalığa bağlı veya diğer sebeplerle ölmüştür. Literatürde de mukozal melanomun prognozu oldukça kötü olarak bahsedilmektedir (129). Lian ve ark.'nın 706 mukozal melanom olgusu ile yaptığı çalışmada; nazofaringeal-oral, gastrointestinal, jinekolojik-ürolojik mukozal melanom olguları benzer 1 yıllık sağkalıma sahip olup sırasıyla %88, %83, %86 oranında, 2-yıllık sağkalım oranları sırasıyla %66, %57, %61 ve 5 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %27, %16, %20 olarak hesaplanmıştır (412).

Konjenital melanositik nevüs, doğumda mevcut olan veya infant döneminde mevcut olan melanositlerden gelişen nevüs olarak tanımlanır (413). Nadiren, doğumda mevcut olmayan, ancak hayatın ilk iki yılı içinde gelişen histolojik olarak konjenital nevüs ile uyumlu nevüsler de görülebilir (414). Konjenital nevüsten

melanom gelişme olasılığı, küçük (<1,5 cm) ve orta boy (1,5-20 cm) konjenital melanositik nevüslerde düşük olup dev konjenital melanositik nevüslerde (>20 cm) ise 5-15 kat artmıştır (415). Dev konjenital nevüsü olan hastalarda, nadiren diğer nöral krest kökenli maligniteler de görülebilir (416). Görülme yaşı, sıklıkla ilk iki dekat (417) olmakla birlikte, ileri yaşta görülen örnekler de tanımlanmıştır (340, 418). Bizim çalışmamızda, konjenital melanositik nevüsten gelişen melanom, olguların %5,59'u (17/304) olup klinik öykünün tanıda en yardımcı olduğu grubu oluşturmuştur. Çalışmamızda sağkalım verilerine erişilebilen olguların 5'i (5/16) ölüm ile sonuçlanmıştır.

Mavi nevüs benzeri melanom, nadir görülmektedir. Gamsızkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, %0,3 (5/1447) oranında mavi nevüsten gelişen melanom saptanmıştır (406). Bizim çalışmamızda, %2,3 (7/304) oranında mavi nevüsten gelişen melanom saptanmıştır. Bu vakaların 3'ü kadın, 4'ü erkektir. Ortalama tanı yaşı 45,83 y (aralık 11-89, ortanca 45) olarak hesaplanmıştır. En sık yerleşim baş-boyun (4/7) olup diğer olgular alt ekstremite yerleşimlidir. Ortalama sağkalım süresi, 58,62±15,95 ay (95% GA: 27,37-89,87) olarak bulunmuştur. Vakaların 4'ü (%57,14) ölüm ile sonuçlanmıştır. 3 olguda metastaz görülmüş olup bu vakaların tümü mortal seyreden gruptadır. Metastaz odakları, her bir vaka özelinde; ekstremite boyunca subkütan doku, lenf nodu-mide mukozası, beyin-karaciğer olarak saptanmıştır. *BRAF* V600 mutasyonu bakılan 4 olguda, mutasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda mavi nevüs benzeri/mavi nevüsten gelişen melanomların; görülme yaşı, hafif erkek baskın olması, en sık baş-boyun yerleşimli olması önceki çalışmalar ile uyumludur. (341, 344). 10 olgudan oluşan seride,

ekstremite yerleşimi görülmemekle birlikte, prognoz bilgisi ulaşılabilen 7 vakanın 3'ünün mortal seyretmesi, mavi nevüs benzeri melanom olgularının kötü seyirli olduğunu destekler niteliktedir (419).

Uveal melanom %40-50 oranında mortaliteye sahip agresif bir melanomdur (420, 421). Chang ve ark.'nın 84.836 melanom vakasını içeren çalışmasında; kütanöz, oküler, mukozal ve primeri bilinmeyen melanom oranları sırasıyla %91,2, %5,2, %1,3 ve %2,2 olarak saptanmıştır (409). Farklı çalışmalarda, tüm melanom vakaları içinde %3-5 oranında görüldüğü belirtilmiştir (422, 423). Bizim çalışmamızda, uveal melanom, tüm vakaların %6,25'ini (19/304) oluşturmaktadır. Olguların %47,3'ü (9/19) ölüm ile sonuçlanmış olup ortalama sağkalım süresi 81,39±15,23 (%95 GA: 51,55-111,24) ay olarak hesaplanmıştır.

5.3. Primer Deri Melanomu

Enninga ve ark.'nın 106,511 primer invaziv deri melanomu ile yaptığı çalışmada, hastaların %55,2'si erkek, %44,8'i kadın olarak saptanmıştır (424). Ülkemizden yapılan farklı çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda, olguların %55,8'i erkek, %44,2'si kadın olarak saptanmıştır (7, 406, 407). Çalışmamızda, erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p<0,001) kadın cinsiyete göre, sağkalım süresi düşük bulunmuştur. Benzer durum farklı çalışmalarla da desteklenmiştir (7, 407, 424, 425, 426). Ortalama tanı yaşı; Abali ve ark.'nın (7) çalışmasında 56,4 y (aralık: 13,5-94,8 y), Gamsızkan ve ark.'nın (406) çalışmasında 56,7 y (4-99 y), Rios ve ark.'nın (427) çalışmasında 57 y (95% GA, 56,4-57 y) olup çalışmamızda saptanan 56,85±17,76 y (aralık 1-95), literatür ile uyumludur. İleri

tanı yaşı, literatür ile uyumlu şekilde sağkalımı olumsuz etkilemektedir (*p*=0,016). Çalışmamızda; primer deri melanomlarının 1, 2 ve 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %91,8, %84,4 ve %71,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda en sık kütanöz melanom tipi %36,91 (86/233) vaka ile YYM olurken, sırası ile akral melanom %17,59 (41/233), nodüler melanom %14,59 (34/233), LMM %11,16 (26/233) oranında görülmüştür. Ülkemizden yapılan üç farklı çalışmada (7, 406, 407) primer deri melanomlarında, en sık YYM izlenirken, NM ikinci, akral melanom üçüncü ve LMM dördüncü sıklıkta izlenmiştir. Baykal ve ark.'nın yaptığı 159 primer invaziv deri melanom vakasından oluşan bir çalışmada ise, YYM %34,78, ALM %7,87, LMM %12,07, NM %6,76 oranında görülmüştür (428). Coğrafi bölgelere göre melanom tiplerinin görülme sıklığı değişmektedir. Almanya'da yapılan bir çalışmada; YYM %70,6, NM %12,7, ALM %4,0, lentigo maligna %3,8 ve sınıflandırılamayan melanom %8,9 oranında izlenmiştir (429). Çin'de Yu ve ark. (157) tarafından yapılan 82 olgudan oluşan çalışmada, histolojik tip sıklıkları ALM %39 (32/82), NM (%37,8) (31/82), LMM %12,1 (10/82), YYM %11 (9) olarak izlenmiştir. Özetle, Amerika ve Avrupa toplumlarında en sık görülen alt tip YYM iken, Asya, Afrika ve bazı Latin Amerika ülkelerinde ALM ve NM daha sık görülen alt tipleri oluşturmaktadır (142).

2006 yılında Taş ve ark.'nın yaptığı çalışmada; melanom yerleşimi, 206 (38 akral) olguda ekstremite (%43,4), 150 (%31,6) olguda gövde ve 102 (%21,5) olguda baş-boyun olarak saptanmış olup bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık yerleşim ekstremite ve sonrasında gövde, baş-boyun olarak sıralanmıştır (407). Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde yerleşim, sağkalım üzerinde

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (407). Yu ve ark. tarafından Çin'de yapılan çalışmada, yerleşim sıklıkları %79 (n=65) ayak, %11 (n=9) el, %5 (n=4) baş-boyun olarak saptanmış olup yerleşim ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (157). Abali ve ark.'nın, Gamsızkan ve ark.'nın, Enninga ve ark.'nın çalışmalarında, yerleşim sıklığı bizim çalışmamız ile benzerdir (7, 406, 427). Baykal ve ark.'nın çalışmasında ise en sık yerleşim ekstremite iken, baş-boyun ikinci ve gövde üçüncü sırada yerleşim bölgesi olarak izlenmiştir (428). Xiao ve ark.'nın (425) çalışmasında, sağkalım ile anatomik yerleşim ilişkili bulunmuş olup en yüksek sağkalım oranı ekstremite yerleşimli melanomlarda izlenirken sırasıyla gövde ve baş-boyun yerleşimi melanomlar azalan sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (425). Benzer durum Tuthill ve ark.'nın çalışmasında da izlenmiştir (430). Green ve ark.'nın çalışmasında ise, baş-boyun yerleşimli melanomların, gövde ve ekstremite yerleşimlilere göre daha kötü prognozlu olduğu saptanmıştır (431).

Çalışmamızda; cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı (157, 424) ve artan patolojik tümör evresinin (157, 424, 425), genel sağkalımı olumsuz etkilediği saptanmış olup önceki çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (7). Wright ve ark.'nın çalışmasında, melanom lokalizasyonu ve evre ilişkili önerilen cerrahi sınırlar ayrıntılı şekilde belirtilmiştir (380). Aynı makalede, derinliği 2 mm'yi aşan gövde, ekstremite ve baş-boyun yerleşimli melanomlarda 2 cm cerrahi sınır ile eksizyon önerilmektedir (380). Ayrıca, gövde, ekstremite ve baş-boyun yerleşimli ve kalınlığı 0,8 mm'yi aşan melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliği vurgulanmıştır (380).

Yu ve ark.'nın çalışmasında 82 melanom olgusunun; 31'inde (%38) ülserasyon, 74'ünde (%90) cerrahi sınır negatifliği, 10'unda (%12) sistemik veya uzak lenf nodu metastazı saptanmıştır (157). Tek değişkenli analizde; ülserasyon (p=0.004), tümör sınırları (p=0.023) ve sistemik veya uzak lenf nodu metastazının (p=0.001) prognoz üzerinde etkili olduğu saptanmış ve "Cox" çok değişkenli regresyon analizinde bu bulgular teyit edilmiştir (157).

Garbe ve ark.'nın Almanya, Avusturya ve İsviçre'deki 7789 melanom hastasını dahil ettiği çalışmasında; hastaların %57,7'si kadın, %42,3'ü erkek olup her iki cinsiyette ortalama tanı yaşı 52 olarak saptanmıştır (155). Ortalama tümör kalınlığı 1983 yılında 2 mm iken, 1989 yılında 1,5 mm'ye düşmüştür (155) Ayrıca hastaların %90'ı klinik evre I iken tanı almıştır (155). Evre I olan 5093 hastası ile yapılan çok değişkenli analizde; tümör kalınlığının sağkalımın en güçlü belirleyicisi olduğu saptanmıştır (155). Ölüm riski ile tümör kalınlığının 6 mm'ye kadar neredeyse lineer korelasyon gösterip 6 mm'den sonra risk artışının daha fazla olmadığı ve bugün sınıflandırdığımız şekilde sağkalım tahmininde en doğru sınıflamanın 1 mm veya daha az, 1.01-2 mm, 2.01-4 mm ve 4 mm'den büyük olarak yapılması gerektiği vurgulanmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise ortalama tümör kalınlığı 5,16 mm (ortanca 3 mm, SD 7,64 mm) olarak hesaplanmış olup evrelemede kullanılan değerler sınır olarak kabul edildiğinde Breslow kalınlığı sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Breslow kalınlığı ve sağkalım ilişkisini hesaplamak için 6 mm sınır değerini (<6 mm veya ≥6 mm) kullandığımızda ise artan Breslow kalınlığının sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi benzer şekilde desteklenmiştir (p<0,001). Çalışmamız ve benzer çalışmalar göstermektedir ki melanom erken

tanısı, sağkalım için son derece önemli olup melanom tanısında farkındalık artırılması sağkalım sonuçlarını değiştirebilecektir.

26,736 ince (≤ 1,00 mm) melanomun dahil edildiği çalışmada; Breslow kalınlığı ≥ 0,75 olan hastaların, çok ince (<0,25 mm; HR 4.33; %95 GA, 2,8- 6,8) Breslow kalınlığı olan hastalara göre, 15 yıllık izlem sonucunda 4 kattan daha fazla ölüm riski taşıdığı tespit edilmiştir (431). Melanom genel sağkalımı, tanı anındaki evre ile ilişkilidir. Melanomda patolojik evre, lenf nodu metastazı ve metastatik odak varlığı klinik evrenin en önemli belirleyicisidir (229). Çalışmamızda, artmış patolojik tümör evresi (p<0,001) ve bunu etkileyen Breslow kalınlığı (p<0,001) ile ülserasyon (p<0,001) varlığı; lenf nodu metastazı (p<0,001) ve lenf nodu evrelemesini etkileyen mikrosatellit (p<0,001) durumu; patolojik olarak metastaz tespit edilmiş olması (p<0,001) sağkalım üzerinde anlamlı olumsuz etkili bulunmuştur. Avrupa'da yapılan, 1978-2011 yılları arasında 152,422 melanom hastasının dahil edildiği çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım, evre 1'de %95-100, evre 2'de %65-92,8, evre 3'te %41-71 ve evre 4 'te %9-28 oranında saptanmıştır (432).

Rotaru ve ark.'nın Romanya'da yaptığı çalışmada; 117 in situ ve invaziv melanom vakası retrospektif olarak incelenmiştir (433). Tanı anındaki evre, hastaların çoğunda ileri olup pT3 (%34,19) olarak saptanmıştır, pT1 %18,81, pT2 %17,95 ve pT4 %14,54 oranında tespit edilmiştir (433). Bizim çalışmamızda da tanı anında hastaların çoğu ileri evre olup olguların; %36,96'sı (85/230) pT4, %19,13'ü (44/230) pT3, %17,39'u (40/230) pT2 ve %26,52'si (61/230) pT1 olarak tespit edilmiştir. Abali ve ark.'nın çalışmasında, 694 hastanın %56,6'sı (393 olgu)

evre 3 olarak tanı alırken, %19,6'sı (136 olgu) evre 4, %14,6'sı (101 olgu) evre 2 ve %9,2'si (64 olgu) evre 1 olarak tanı almıştır (7). Aynı çalışmada; artmış Breslow kalınlığı ve ileri evre azalmış genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (7).

Brezilya'da yapılan 565 melanomun dahil edildiği çalışmada, %35 (n=199) vakada klinik öncül lezyon varlığı izlenirken, %51 (n=285) vakada "de novo" melanom gelişimi görülmüştür (426). Öncül lezyonu olan vakaların, "de novo" gelişenlere göre, genel sağkalımının daha iyi olduğu saptanmıştır (p = 0,005). Cymerman ve ark. New York Üniversitesi'nde yapılan iki farklı prospektif kohort çalışmasını analiz etmişlerdir (434). 1972-1982 yılları arasında yapılan kohort çalışmasında olguların %19,3'ünde (198/1024), 2002-2009 yılları arasında yapılan kohort çalışmasında ise olguların %31'inde (349/1125) nevüs ilişkili melanom gelişimi gözlenmiştir (434). "De novo" gelişen melanomların, nevüs-ilişkili gelişen melanom olgularına göre sağkalımının daha kısa olduğu ve kötü prognostik faktörler (1mm'den kalın tümör, ülserasyon, nodüler alt tip, evre 1'den yüksek evre, ileri yaş) ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (434). Çalışmamızda, sağkalım verisi olan primer deri melanomlarında, klinik ve/veya patolojik olarak öncül lezyon olguların %50'sinde (116/232) belirlenmiştir. Sağkalım, öncül lezyon ilişkili melanomlarda (189,45 ± 11,43 ay (%95 GA: 167,04- 211,85)), öncül lezyon ilişkisi saptanamayan melanomlara (98,86 ± 6,30 ay (86,50- 111,21)) göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0,011) şekilde uzun olarak saptanmıştır.

Friedman ve ark. 557 primer kütanöz melanom hastasında, 130 hastanın melanositik nevüs ilişkili olduğunu, 427 hastanın ise histolojik melanositik nevüs kanıtı bulundurmadığını ("de novo" geliştiğini) saptamıştır (435). Nevüs-ilişkili

melanomların sadece 10'unda (%7,7) metastaz ve/veya ölüm izlenirken de novo melanomlarda bu sayı 78 (%18,3) düzeyinde saptanmıştır (435). Bu konuda farklı görüşler içeren çalışmalar da mevcuttur (434). Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki melanomda öncül lezyon ilişkisi prognostik faktör olarak incelenmeye aday bir bulgudur.

Çalışmamızda olumsuz prognostik faktör olarak bilinen (229, 436) ülserasyon ($p<0,001$) ve mitoz sayısı ($p<0,001$) sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmuştur.

Berwick ve ark.'nın çalışmasında (436); 254 hastada histolojik olarak solar hasar saptanırken, 268 hastada solar hasar izlenmemiştir. Solar hasar saptanan hastaların melanomdan ölüm riski diğer gruba göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ((HR = 0,5, 95% GA = 0,3 – 0,9, p =0,02). Güneş maruziyeti ile sağkalımın olumlu etkilenmesinin vitamin D ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (436). Kronik güneş hasarı bulgusu olan solar lentijinlerin, el dorsumu (HR 0,64, p=0,002), kollar (HR 0,66, p=0,002) ve omuzlarda (HR 0,70, p=0,005) görülmesinin relapssız sağkalımı olumlu etkilediği saptanmıştır (437). Tanı anında yüksek vitamin D seviyesinin, prognozu iyi etkilediği ve metastatik melanomda düşük vitamin D seviyesinin prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (438). Mishra ve ark. 650 melanom tanılı hastanın melanom ilişkili mortalitesini, hastaları ortanca yaş grubu olan 56'dan ikiye bölerek incelemişlerdir (439). Solar elastozun her iki yaş grubunda koruyucu olduğu, ancak yalnızca 56 yaş ve üzeri grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortalite riskini azalttığını tespit etmişlerdir (439). Bu durum, Whiteman, Parsons ve Green (161) tarafından tanımlanan melanom gelişiminde farklı yolaklar olduğu ("divergent pathways") ve az miktarda

güneş hasarının bile, çok miktarda nevüsü olan, genetik olarak yüksek proliferatif kapasiteye sahip hastalarda melanom gelişimi ile sonuçlanabileceği ile açıklanabilir. Bu hastalarda melanom sıklıkla, gövde gibi güneşten korunan alanlarda gelişmektedir (161). Öte yandan, genetik olarak düşük proliferatif kapasiteye sahip hastalarda, az sayıda nevüsten daha fazla kümülatif güneş hasarı sonucu melanom, sıklıkla baş, boyun, yüz yerleşiminde gelişmektedir (161). Bizim çalışmamızda, solar elastoz yerleşim bağımsız olarak sağkalımı olumlu etkilerken, solar elastozun en belirgin olduğu baş-boyun yerleşiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ortalama sağkalım süresi diğer yerleşimlere göre daha uzun saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak, Fortes ve ark.'nın çalışmasında UV maruziyeti ile melanom ilişkili mortalite açısında güneşin koruyucu etkisi gösterilememiştir. Ayrıca alt ekstremite gibi güneş hasarının yoğun olduğu bölgede, yüksek güneş maruziyetinin mortaliteyi arttırdığı izlenmiştir (440).

Ekstranodal tümör uzanımı ("extranodal extension" ENE) veya ekstrakapsüler uzanım, nod metastazının lenf nodu kapsülünden çevre dokulara yayılımı olarak tanımlanır. Sıklıkla klinik olarak tespit edilebilen büyük boyuttaki lenf nodu metastazlarında, makroskopik olarak lenf nodu normal yapısının silinmesi olarak ENE gösterilebilir. Ancak bu durum, daha küçük lenf nodlarında nadiren gözlenebilir. AJCC 8. Baskısında, melanom lenf nodu evrelemesinde, ekstranodal uzanım evrelemeyi etkilemiyor olsa da kaydedilmesi önerilmiştir (230, 231, 441). Çalışmamızda, ekstranodal uzanım lenf nodu örneklemesi olan 42 primer deri melanomu olgusunun 15'inde izlenmiş olup sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bregeon ve ark.'nın çalışmasında; lokal ve bölgesel deri metastazı olan 87 hastaya eksizyon yapılmıştır (442). Bu hastaların %45'inde pozitif cerrahi sınır saptanmış ve reeksizyon uygulanmıştır. Buna rağmen hastaların %28'inde cerrahi sınır pozitif kalmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından; ilk veya ikinci cerrahi sınırı pozitif kalan ve ileri eksizyon yapılmayan hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Sadece lokal ve bölgesel metastaz eksizyon boyutunun sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (442). Çalışmamızda, primer deri melanomları veya metastatik melanomlar için, insizyonel ve/veya eksizyonel biyopsi ile tanı almış olması sağkalım için önem teşkil etmezken; primer deri melanomlarında cerrahi sınır pozitifliği azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda metastatik melanom olgularında cerrahi sınır ve sağkalım ilişkisi incelenmemiştir. İlgili çalışma metastatik olguları içerdiği için cerrahi sınır pozitifliği sağkalım üzerine anlamlı etki göstermemiş olabilir (442).

Osella-abate ve ark.'nın çalışmasında, histolojik olarak regresyon yaygınlığı %10 eşik değeri ile ayırarak incelendiğinde, 1 yıllık hastalıksız sağkalım >%10 regresyon içeren olgularda %97,8 iken, ≤%10 regresyon içeren olgularda %65,2 olarak saptanmıştır (547). Hastalıksız sağkalım açısından regresyonlu veya regresyonsuz grupta anlamlı fark saptanmamıştır (547). Melanomda, regresyonun olumlu (549, 550) veya etkisiz (548) prognostik faktör olarak incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Regresyon izlenen olgularda sentinel lenf nodu pozitifliğinin daha az oranda görüldüğü (549) ve evre III sentinel lenf nodu pozitif hastalarda histolojik regresyonun daha iyi prognozla ilişkili olduğu (550) bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise, primer deri melanomlarında, regresyon izlenen olgularda anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (*p*=0,004).

İmmünoterapinin amacı, tümör sebebiyle oluşan immün baskılanmaya karşı mücadele etmektir (443). İmmün kontrol noktası inhibitörlerine tedavi yanıtı; tümör mikroçevresi veya tümörün immünolojik dokusu ile tahmin edilebilir (444). Sağlıklı immün sistem, tümör öncülü hücreleri eleyebilir ve oluşmuş kanser hücrelerine yanıt oluşturabilir. Kanser hücreleri sonunda immün kontrolden kaçmanın bir yolunu bulur ve ilerler. İmmün sistem hem koruyucu hem de neoplazi öncülü olabilir, bu durum kanser immün düzenlenmesi ("immunoediting") olarak adlandırılmıştır (445). Melanom insidansı Avrupa'da da artmakta ve immünoterapiye rağmen 5 yıllık sağkalım %30'un altında izlenmektedir (432). İlk olarak 1969'da tümör infiltre eden lenfosit Clark tarafından tanımlanmıştır (235). 1970'lerde, melanom metastazı olan dokulara tümör infiltre eden lenfosit aşılanması, bazı tümör nodüllerinin regresyon gösterdiğini ortaya koymuştur (235). Thomas ve ark.'nın çalışmasında, yoğun TİL veya yoğun olmayan TİL içeren vakalar ile TİL olmayan vakalar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır ($p<0.001$) (446). TİL, mevcut literatürde majör lenfosit alt tipleri olan; konvansiyonel T lenfositler (Belirteçler: CD3, CD4, CD8), düzenleyici T hücreler (Belirteç: FOXP3) ve B hücrelerinden (Belirteç: CD20) oluşmaktadır (447). Bizim çalışmamızda primer deri melanomlarında, TİL varlığı, TİL yokluğuna göre sağkalım açısından belirgin avantajlı saptanmıştır (*p*=0,001).

Clemente ve ark. VBF izlenip yoğun TİL yanıtı olan melanomların, 5- ve 10-yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla, %77 ve %55, VBF'de olup yoğun olmayan TİL

içeren vakaların sağkalımını ise %53 ve %45; VBF'de olup TİL içermeyen olguların sağkalımını ise %37 ve %27 olarak bulmuştur (448). Larsen ve ark. 669 vakayı içeren çalışmasında, lenfosit infiltrasyonu ve melanom invazyon derecesine göre prognozun farklı etkilendiğini ortaya koymuştur. Yüzeyel invaziv melanom (Papiller-retiküler dermis kesişimine kadar) ile yoğun lenfosit infiltrasyonu arasında anlamlı ilişki mevcutken; daha derin invaziv melanom ile zayıf prognostik ilişki bulunmuştur (449). Yoğun lenfosit infiltrasyonu içeren nodüler melanomda ise; aynı miktar lenfosit infiltrasyonu içeren YYM veya sınıflandırılamayan melanoma göre belirgin kötü prognoz izlenmiştir (449).

Burton ve ark.'nın çalışmasında, 515 melanom olgusunda; TİL %19,4 oranında yoğun (n=100) veya %80,6 (n=415) oranında yoğun değil olarak sınıflandırılmıştır. Yoğun olmayan TİL cevabı (SLN metastazı %17,6), yoğun TİL içeren olgulara (SLN metastazı %7) göre sentinel lenf nodu (SLN) metastazı ile anlamlı (p = 0.0087) ilişkiliyken TİL durumunun hastalık spesifik veya genel sağkalım açısından majör belirleyici olmadığı saptanmıştır (450).

5.3. Mukozal Melanom

Amerika'da, mukozal melanom, melanomların %2'den azını oluştururken, Asya toplumlarında bu oran %9,5'e çıkabilmektedir (410, 451). Kuk ve ark.'nın çalışmasında 3454 metastatik melanom vakasının 237'si (%6,8) mukozal melanom primerine sahip olarak saptanmıştır (452). Mukozal melanomlar, çoğunlukla baş ve boyun (%31-%55), anorektal (%17-%24), vulvovajinal (%18-%40) yerleşimli görülür (409, 451, 453). Daha az sıklıkla, farinks, larinks, üriner sistem, serviks,

özefagus ve mesanede de izlenebilir. Mukozal membranlarla döşeli her organda görülebilir (128).

Schaefer ve ark.'nın çalışmasında; 1993 ve 2015 yılları arasında 75 mukozal melanom hastası tanı almıştır (411). Primer mukozal melanomların 32'si (%42,6) baş-boyun, 24'ü (%32) kadın genital sistemi, 19'u (%25,3) anorektal bölgede görülmüştür (411). 5 yıllık genel sağkalım oranı %26,3 olarak tespit edilirken; yerleşime göre 5 yıllık genel sağkalım, baş-boyun grubunda %22, anorektal grupta %10,6 ve kadın genital sistem grubunda %33,2 olarak tespit edilmiştir (411). Baş-boyun ve anorektal bölgede görülen melanomlar, istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p=0,04) kadın genital sisteminde görülenlere göre daha düşük genel sağkalıma sahip saptanmıştır (411). Bizim çalışmamızda kadın genital sistemine ait mukozal melanom saptanmamıştır. Çalışmamızda 40 mukozal melanom hastasının, yerleşim sıklıkları; sinonazal %30 (12/40), gastrointestinal %27,5 (11/40), anorektal bölge %27,5 (11/40), oral kavite %15 (6/40) olarak saptanmıştır. Mukozal melanom olgularının 1, 2, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla; %35,7, %24,4, %17,5 ve %14 olarak hesaplanmıştır. Yerleşime göre karşılaştırıldığında ise; genel sağkalım gastrointestinal mukozadan kaynaklı melanom olgularında, baş-boyun bölgesindeki mukozadan kaynaklılara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,028). Gastrointestinal sistem için 1, 2, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %29,2, %17,5, %8 ve %0 olarak tespit edilmiştir. Baş-boyun bölgesinde ise 1, 2 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %44,4, %33,3, %26,7 ve %26,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sağkalım oranları literatür ile karşılaştırıldığında genel sağkalım, baş-boyun yerleşimli olgularda

benzer olup gastrointestinal mukoza kaynaklı melanomlarda daha düşük olarak izlenmiştir (411).

Konuthula ve ark.'nın çalışmasında, 695 sinonazal mukozal melanom olgusunda; 5 yıllık genel sağkalım %21,7, ortalama sağkalım ise 38,4±1,7 ay olarak saptanmıştır (454). Çalışmamızda yalnızca sinonazal melanom olguları göz önüne alındığında; 5 yıllık sağkalım %33,3, ortalama sağkalım süresi ise 42,58±13,17 ay olarak saptanmıştır. Sağkalımın çalışmamızda daha iyi oranda saptanması, örneklem küçüklüğü ile ilgili olabilir. Amerika'da yapılan 4961 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise, genel sağkalım gastrointestinal sistem mukozal melanomlarında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, baş-boyun ve genitoüriner sistemlerden kaynaklanan mukozal melanomlara göre kısa bulunmuştur (455). Ortalama sağkalım; gastrointestinal sistemde 19,5 ay (%95 GA: 18,0-21,5 ay), baş-boyunda 26,4 ay (%95 GA: 24,9-28,3 ay) ve genitoüriner sistemde 43,9 ay (%95 GA: 38,8-47,8 ay) olarak saptanmıştır (p<0.001) (455). Çalışmamızda ortalama sağkalım süresi, baş-boyun bölgesinde 36,43 ± 10,28 ay (%95 GA: 16,29- 56,57 ay), gastrointestinal sistemde ise 12,46±3,18 ay (%95 GA: 6,23 – 18,69 ay) olarak hesaplanmıştır (p=0,028). Çalışmamızda, baş-boyun bölgesindeki melanomların literatürden daha uzun sağkalıma sahip olduğu görülürken gastrointestinal sistem için sağkalım oranlarının literatürden daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Schaefer ve ark.'nın çalışmasında ortanca tanı yaşı 66 yıl olup hastaların %57'si kadın, %43'ü erkektir (411). Kadın hastaların baskınlığını kadın genital sisteminde görülen melanomlara bağlamışlardır (411). Çalışmamızda, ortalama tanı yaşı literatür ile benzer şekilde 65,47 y (aralık 43-85 y) olup ortanca 67,5 yıl olarak

hesaplanmıştır. Cinotti ve ark.'nın çalışmasında, 86 mukozal melanom hastasının ortalama tanı yaşı 63 ±16 y (aralık 12-93 y) olarak hesaplanmıştır (456). Aynı çalışmada hastaların %72'si kadın ve %46,5'i genital mukozal melanom olarak saptanmıştır (456).

Mukozal melanomların ortak bir evrelemesi mevcut değildir. Bazı anatomik bölgelerde (Örneğin, baş-boyun) mukozal melanoma özgün evreleme sistemi geliştirilmiş iken (457), anorektal mukozal melanomlar dahil gastrointestinal melanomların evreleme sistemi mevcut değildir (230).

Çalışmamızda iki mukozal melanom hastasında ayrıca bahsedilmesi gereken özellikler gelişmiştir. Anal kanalda melanom tanılı 64 y erkek hastada 43 ay sonra akciğer, 47 ay sonra mide büyük kurvaturda melanom metastazı görülmüştür. Bu hastada *BRAF* V600 mutasyonu saptanmamış olup genel sağkalım 48 ay olarak izlenmiştir. Özefagus melanom tanısını 74 yaşında alan erkek hastada ise, endoskopik biyopsi sonucu eş zamanlı villöz adenom (çekum) ve villöz adenom zemininde gelişmiş iyi diferansiye adenokarsinom (sigmoid kolon) tanısı konmuş olup distal özefajektomi-proksimal gastrektomi, çekum ve sigmoid kolon rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Ayrıca, üç ay sonra akciğerde metastatik melanom görülmüştür. Bu hastada *BRAF* V600 mutasyonu saptanmamış olup genel sağkalım 12 ay olarak izlenmiştir. Her iki hasta takibi ölüm ile sonuçlanmıştır.

BRAF V600 mutasyonu, primer deri melanomlarında %40-60 oranında izlenebilirken, *NRAS* mutasyonu ise %25 oranında görülebilmektedir (458).

Mukozal melanomların ise, %3-11'inde *BRAF* mutasyonu görülürken, *NRAS* mutasyonu %5-14 oranında izlenmektedir (459, 460). *BRAF* V600-dışı *BRAF* mutasyonları ise mukozal melanomda daha yüksek oranda görülmektedir. Dumaz ve ark.'nın 1339 mukozal melanom hastasında gerçekleştirdiği BRAF mutasyon analizinde; mutasyonların %37'si V600 dışındaki kodonlarda yerleşmiş olup özellikle D594 (40%), G469 (24%), ve K601 (16%) kodonları saptanmıştır (461). *KIT* mutasyonları ise en sık ekzon 11 ve 13'te olmak üzere mukozal melanomda %13-18 oranında görülür (462). İzlenen mutasyonların önemi çeşitli hedefe yönelik tedavilerin kullanılabilmesine olanak sağlamasıdır. BRAF mutasyonuna yönelik vemurafenib, dabrafenib, encorafenib; NRAS mutasyonunu hedefleyen ve klinik çalışması devam etmekte olan lonafarnib, tipifarnib (NCT00060125 ve NCT00281957); c-KIT mutasyonu saptanan hastalarda imatinib ve nilotinib, regorafenib (NCT02501551) hedefe yönelik tedavide kullanılabilecek ajanlardır (463). Bu tedavilere yanıt ise çeşitlilik göstermektedir (458). *NF1* ve *GNAQ/GNA11* mutasyonları, mukozal melanom hastalarında sırasıyla, %7–%22 ve %9,5 oranında izlenmektedir (458, 464). *NF1* mutasyonu olan hastaların, BRAF inhibitörlerine daha dirençli olduğunu gösteren preklinik çalışmalar mevcuttur (465).

Çalışmamızda, 26 (%65) mukozal melanom hastasına BRAF mutasyonu bakılmış olup 2'sinde (%5) *BRAF* V600 mutasyonu saptanmıştır. BRAF mutasyon durumu sağkalım ile ilişkili bulunmamış olmakla birlikte, örneklem küçüklüğü bu durumun sebebi olabilir. Mutasyon saptanan hastaların; biri 57 ay önce kütanöz malign melanom nedeniyle cerrahi uygulanmış ve lenfoma ön tanısı ile ince

barsakta polipoid kitle ile başvurmuştur. İnce barsak kısmi rezeksiyonu, lenf nodu metastazı ve ince barsak mukozasında satellit nodülleri ortaya çıkarmıştır. Rezeksiyon dokusundan *BRAF* mutasyonu analizi yapılmış ve *BRAF* V600 mutasyonu saptanmıştır. İnce barsak melanom tanısından, 13 ay sonra hasta ölmüştür. Bu hastanın önceki primerine dair biyopsi bölümümüzde mevcut olmayıp primer ve/veya metastaz ayrımı yapılamamıştır. Ancak literatürde, ince barsak metastatik melanom paternleri arasında polipoid büyümeden bahsedilmiştir (466). Diğer *BRAF* V600 mutasyonu saptanan hasta ise, anorektal bölge yerleşimli mukozal melanoma sahip olup 9 aylık klinik takibi mevcuttur ve sağ durumdadır.

Mukozal melanom tedavisinde, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler dışında immünoterapi de bir seçenektir. Fransa'da 229 ileri evre mukozal melanom hastasına; immünoterapi ((anti-PD-1 ve anti-CTLA-4), $n = 151$) veya kemoterapi (temel olarak dakarbazin, $n = 78$) tedavi kıyaslaması yapılmıştır. İmmünoterapi (15,97 ay) alan grupta, genel sağkalım anlamlı olarak kemoterapi (8,82 ay) alan gruba göre uzun saptanmıştır (467).

5.4. Oküler Melanom

5.4.1. Konjonktival melanom

Konjonktival melanom nadir ancak hayatı tehdit eden bir malignitedir. Göz, göz kapağı, orbita ve çevresel lenf nodlarını tutabildiği gibi akciğer, deri, karaciğer ve beyin gibi organlara uzak metastaz yapabilir (468). Tüm oküler tümörler içindeki oranı %2-5 iken, tüm oküler melanomların %5-7'sini oluşturur (469). İnsidansı, beyaz ırkta, milyonda 0,2-0,8 oranındadır (469).

Antalics ve ark.'nın çalışmasında; 80 konjonktival melanomun, 42'si kadın 38'i erkek hastadan oluşmaktadır (470). Çalışmamızda kadın ve erkek hastalar eşit oranda görülmüştür. Hastaların %60'ında bulbar konjonktiva tutulumu izlenmiş olup %23'ünde palpebral, %22'sinde konjonktival forniks ve %15'inde lakrimal karünkül tutulumu görülmüştür (470). Çalışmamızda benzer şekilde en sık bulbar konjonktiva (n=4, %33,33) tutulumu izlenmiştir. Sonrasında palpebral konjonktiva (n=3, %25) ve 1 olguda limbal konjonktivada (%8,33) melanom gözlenmiştir. 3 vakada periorbital yumuşak dokuda melanom tespit edilmiştir. Çalışmamızda, konjonktival melanom hastalarının 1, 2, 3, 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %91,7, %74,1, %63,5, %52,9 olarak saptanmış olup literatüre göre sağkalım oranı düşüktür. Çeşitli çalışmalarda konjonktival melanomun 10 yıllık mortalite oranı yaklaşık %30'dur (471, 472).

Fu ve ark.'nın meta analiz çalışmasında, CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+ ve CD20+ tümör infiltre eden lenfositlerin, melanom hastalarının genel sağkalımında olumlu etkili olduğunu saptamış ve TİL varlığı ile genel sağkalımın iyileşmesi arasında bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (473). Konjonktival melanom ile ilgili çalışmalar ise sınırlıdır. Cao ve ark.'nın 27 konjonktival melanomda, PD-1/PD-L1 ekspresyonu ve TİL infiltrasyonunu incelediği çalışmasında, farklı T hücre alt gruplarının sıklıkla tümöre eşlik ettiğini saptamıştır (474). TİL yoğunluğu ile tümör kalınlığını karşılaştırdıklarında, kalın tümörlerin daha az $CD3^{+}CD8^{+}$ T hücre (p=0,03) ve tümör infiltre eden M2 makrofaj (p = 0,02) içerdiğini saptamıştır. Bazal çapı dar olan tümörlerin daha fazla T hücresi içerdiğini gözlemlemişlerdir. Ancak TİL yoğunluğu ile tümöral/stromal PD-L1 ekspresyonu (p>0,05) veya melanom-

ilişkili sağkalım arasında ilişki saptamamışlardır (474). Çalışmamızda, TİL varlığı, genel sağkalım üzerine olumlu etkili bulunmuştur (p=0,044). Tümör kalınlığının 2 mm'nin üzerinde olması da sağkalım düşürücü faktör olarak tespit edilmiştir (p=0,015).

Konjonktival melanom sıklıkla 55-65 yaş grubundaki orta yaşlı hastalarda görülmektedir (475). Çocuklarda nadir olup tüm vakaların %0,68'i 14 yaşın altında görülmektedir (475). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 57,5 yıl olup en genç hasta 35 yaşında tanı almışken diğer hastalar 5. dekat ve üzerinde tespit edilmiştir, pediatrik yaş grubunda konjonktival melanom olgusu tespit edilmemiştir.

Wolf ve ark.'nın çalışmasında (477), 12 konjonktival melanom hastasının; ortalama tanı yaşı 58,9 y (aralık: 27,3–85,3) olup hastaların 3'ü (%25) erkek, 9'u kadın (%75) olarak saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki evresi, 9'u (%75) pT1a, 1'i (%8,3) pT1b, 2'si (%16,6) pT3b bulunmuştur. Tümör kalınlığı ortalama 0,94 mm (aralık: 0,20–2,72) olup 9'u (%75) bulbar konjonktiva, 1'i (%8,3) forniks, 1'i (%8,3) tarsal konjonktiva, 1'i (%8,3) limbusta yerleşimlidir (477). Hastaları rekürrens ve/veya metastaz açısından en az 24 ay (ortalama izlem: 7,1 yıl, aralık 2,2-16,7) izlemişlerdir. Klinik ve histopatolojik belirteçlerin hasta son durumunu etkilemediği ancak transkriptom analiz sonuçlarının prognoz üzerine etkili olduğunu saptamışlardır (477). Çalışmamızda ise literatür ile farklı olarak tanı aldığında hastalar büyük oranda ileri evrede izlenmiştir.

Esmaeli ve ark.'nın çalışmasında, konjonktival melanomda histopatolojik belirteçler ile lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve ölüm ilişkisi araştırılmıştır (382). Çalışmada ortanca yaşı 62 y olan 26 kadın ve 18 erkek hasta incelenmiştir

(382). Bölgesel lenf nodu metastazı 7 (%16) hastada, uzak metastaz ise 9 (%20) hastada izlenmiştir. Ortanca izlem süresi 40 aydır. On (%23) hasta, son izlemde hastalık nedeniyle ölmüştür (382). Bizim çalışmamızda, ortanca izlem süresi 42,5 ay olup, hastalık ilişkili veya ilişkisiz 12 hastanın 7'si (%58,3) izlem sonunda ölmüştür. Çalışmamızda, 4 (%33,3) hastada bölgesel lenf nodu metastazı izlenmiş olup 1 (%8,3) hastada akciğer 1 (%8,3) hastada ise parotis bezinde metastaz görülmüştür. Lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastaz izlenen hastaların tümü ölüm ile sonuçlanan gruptadır. Esmaeli ve ark.'nın çalışmasında; tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olması, ülserasyon ve mitotik figürün >1/ mm² olması bölgesel lenf nodu metastazı ve hastalık nedeniyle ölüm ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (382). Ayrıca, vasküler invazyon (p=0,011), epiteloid hücre tipi (p=0,037) ve mikrosatellitozis (p=0,029) hastalık nedeniyle ölüm ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (382). Bizim çalışmamızda ise, tümör kalınlığının 2 mm'nin üzerinde olması (p=0,015), mitotik figürün >1/mm² olması (p=0,015), lenfovasküler invazyon saptanması (p=0,012) genel sağkalım üzerinde, anlamlı şekilde olumsuz etkili olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ülserasyon, nekroz ve satellitozis izlenen konjonktival melanom olgularının ortalama sağkalımı içermeyenlere göre daha kısa saptanmıştır. Esmaeli ve ark.'nın çalışmasında, tümör yerleşimi (bulbar veya bulbar-dışı) ile lenf nodu metastazı veya ölüm ilişkisi saptamamış olup çalışmamızda da yerleşim ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmemiştir (382).

Tan ve ark.'nın 44 oküler melanomu içeren çalışmasında, hastaların %34,09'u (15/44) konjonktival melanom, %65,01'i (29/44) uveal melanom tanısı almış olup

18'i (%40,9) erkek, 26'sı (%59,1) kadın olarak saptanmıştır (478). Çalışmamızda ise oküler melanomların çoğunluğunu oluşturan uveal melanom 19 (%61,3) olguda izlenirken, olguların 12'si (%38,7) konjonktival melanom tanısı almıştır. Pigmentasyon %68,2 (30/44) oranında düşük ve %31,8 (14/44) oranında yüksek olarak sınıflandırılmıştır (478). Çalışmamızda ise, pigmentasyon, konjonktival melanomlarda daha hafif seyrederken, uveal melanomlarda yoğun pigmentasyon daha fazla olguda görülmüştür. Tan ve ark. (478) oküler melanomda epiteloid hücre tipini daha yüksek oranda gözlemlemiş olup (n=24/44, %54,5), çalışmamızda da benzer şekilde kötü prognostik faktör olan epiteloid morfoloji (n=21/31, %67,7) daha yüksek oranda izlenmiştir. Tan ve ark.'nın çalışmasında (478) uveal melanomların, 2'si (%6,9) T1N0M0, 5'i (%17,2) T2N0M0, 8'i (%27,6) T3N0M0, 6'sı (%20,7) T4N0M0, 2'si (%6,9) T4N1M1, 6'sı (%20,7) TxN0M0 olarak tanı almıştır. Rekürrenssiz sağkalıma artmış pigmentasyonun (HR 3,27, %95 GA: 1,12 – 9,59, $p = 0.031$) olumsuz etkili olduğunu saptarken, genel sağkalıma yalnızca evrenin (HR 8,69, %95 GA: 1.03- 73,09, $p = 0,047$ etkili olduğunu analiz etmişlerdir (478). Çalışmamızda patolojik evre 3 ve 4 hasta oranı daha yüksek olmakla birlikte, evresi belirlenemeyen hasta saptanmamıştır. Tan ve ark, 4 konjonktival melanom hastasında *BRAF* V600E (T1799A) (%57,1) mutasyonu saptamış olup (478) çalışmamızda BRAF mutasyonu bakılan 3 hastanın 1'inde *BRAF* V600 mutasyonu tespit edilmiştir. Tan ve ark.'nın çalışmasında, hastalara (n=39/44, %88,6), çalışmamızla benzer şekilde büyük oranda tedavi amaçlı cerrahi uygulanmıştır (478).

CTLA-4 ve PD-1 gibi immün kontrol noktalarını hedefleyen immünoterapiler, pek çok farklı metastatik malignitenin tedavisinde uzun süreli başarı sağlamıştır (479). CTLA-4 ve PD-1, aktive T hücrelerinin yüzeyinde eksprese olur ve ligandlarına bağlanır. CTLA-4, antijen sunan hücre yüzeyindeki B7'ye bağlanarak uyarılmaya yardımcı sinyali önler ve T hücresinin aktive olması engellenir. PD-1, konvansiyonel T hücreleri dışında, baskılayıcı T hücrelerinin, B hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve bazı myeloid hücrelerin yüzeyinde bulunur. Ancak T hücreleri dışındaki hücrelerde inhibitör görevi nasıl düzenlediği daha az bilinmektedir (546). Tümör hücrelerinin ve makrofajların yüzeyinde bulunan PD-L1'e bağlanarak T hücre aktivasyonunu bozarak tümör antijenlerine etkili immün cevabı engeller. Bu etkileşimi engelleyen monoklonal antikorlar, anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ve anti-CTLA-4 (ipilimumab) metastatik ve rezeke edilemeyen melanom için aktif kullanımdadır (480).

5.4.2. Uveal melanom

Uveal melanom, oküler melanomların %79-91'ini temsil eder, tüm melanomların ise %3-5'ini oluşturur (481). Amerika ve Avrupa'da insidansı 5-6/milyon kişi olup, Avusturalya'da 7/milyon kişidir (482). Avrupa'da uveal melanom insidansı, Kuzeyden güneye azalmaktadır (483). Ancak, Amerika'da uveal melanomun 10 yıllık mortalite oranı %50 olup diğer melanom alt tiplerinden belirgin yüksektir (481). Çalışmamızda, hastaların 10 yıllık genel sağkalım oranı literatür ile benzer şekilde %46,9'dur. Çalışmamızda, oküler melanomlar içindeki uveal melanom oranı %61,3 olup diğer melanom tipleri içindeki oranı %6,25'tir.

Oküler melanomlar içindeki yeri literatüre göre daha düşük orandayken, diğer melanomlar içindeki oranı literatürden hafif yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum, uveal melanom gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin toplumumuzda görülme oranları ile ilişkilendirilebilir.

Uveal melanomun istatistiksel olarak anlamlı, önemli risk faktörleri Nayman ve ark.'nın çalışmasında; atipik kütanöz nevüs, kaynaklama işiyle uğraşmak, aşçılık, açık ten rengi, açık göz rengi, sıradan kütanöz nevüs, güneş yanığı eğilimli olmak, iris nevüsü ve kütanöz çiller olarak bulunmuştur (484). Önemli olmayan risk faktörleri ise; dışarıda geçirilen boş zaman faaliyeti, mesleki güneş maruziyeti, doğum yeri enlemi ve saç rengi olarak belirtilmiştir (484). Kaliki ve ark., 122 uveal melanom hastasını; genç (≤20), orta yaş (21-60) ve ileri yaş (>60) olarak sınıflamış ve genç yaşta tanı alan hastaların, orta ve ileri yaşlı hastalara göre metastaz oranının daha düşük olduğunu saptamıştır (485). Çalışmamızda, 20 yaş ve altında tanı alan uveal melanom hastası mevcut olmayıp diğer yaş gruplarına göre ayrıldığında (21-60 y ve >60 y) sağkalım ile yaş ilişkisi saptanmamıştır (p=0,908). Çalışmamızda hastaların 1, 2, 3, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla; %94,7, %67,7, %54,7, %46,9 ve %46,9 olarak bulunmuştur. 7516 uveal melanom hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise, 5 yıllık genel sağkalım %79,8±%5,8 olarak saptanmıştır (486).

Uveal melanomda, cinsiyet ile metastaz ve ölüm ilişkisi belirtmeyen çalışmalar olmakla birlikte (487), erkek hastaların daha yüksek melanom ilişkili ölüm oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (488). Çalışmamızda, cinsiyetin

genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olmakla birlikte (*p*=0,134) erkek cinsiyetin ortalama sağkalım süresi daha düşük bulunmuştur.

Tümör çapı (en büyük bazal boyut ve tümör kalınlığı), uveal melanomda en önemli prognostik faktörlerden biridir (487, 489, 490). Diener-West ve ark.'nın meta analiz çalışmasında küçük (<3mm kalınlık ve <10 mm bazal çap), orta (3-8 mm kalınlık ve <15 mm bazal çap) ve büyük (>8 mm kalınlık ve >15 mm bazal çap) uveal melanomların 5 yıllık genel mortalite oranlarını sırasıyla; %16, %32 ve %53 bulmuştur (491).

Çalışmamızda, en büyük tümör çapı açısında, ≤9 mm (küçük), >9 mm ve ≤15 mm (orta) ve >15 mm (büyük) olarak gruplandırıldığında; 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %66,7, %21,4 ve %58,3 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak sağkalım farklılığında anlamlılık orta ve büyük tümör çaplı grup arasında izlenmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında büyük tümör çaplı grubun daha iyi sağkalıma sahip olduğu ancak küçük ve orta çaplı grubun ise daha kötü prognozlu olduğu dikkati çekmiştir.

Vodencarevic ve ark.'nın çalışmasında, 32 uveal melanom hastasının %56'sı (n=18) erkek, %44'ü (n=14) kadın olarak saptanmıştır (492). Çalışmamızda ise, kadın hastalar (n=12, %63,16) çoğunluğu oluşturmakta olup literatürde benzer örnekler mevcuttur (493). Vodencarevic ve ark.'nın çalışmasında, 32 uveal melanomun 27'sinde (%84) koroidal tutulum, 4'ünde (%13) silier cisim tutulumu, 1'inde (%3) iris tutulumu izlenmiştir (492). Çalışmamızda benzer şekilde en sık koroid yerleşimi (n=15, %78,95) izlenmiş olup silier cisim yerleşimi 2 (%10,53) olguda görülmüştür.

Silier cisim melanomunda çeşitli lens değişiklikleri olabileceği belirtilmiştir (494). Silier cisim melanomunda, lense uzanımının, lokalize katarakt ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir (495). Ancak, lens tutulumu ve prognoz ilişkisi ile ilgili veriye ulaşılamamıştır. Çalışmamızda lens ve konjonktiva tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde genel sağkalımı olumsuz etkilediği saptanmıştır.

Özetle uveal melanomda kötü prognoz ile ilişkili klinik faktörler, ileri tanı yaşı, erkek cinsiyet, bazal tümör çapının büyük olması, tümör kalınlığının yüksek olması, silier cisim yerleşimli tümör, diffüz tümör paterni, oküler/okülodermal melanositoz ile ilişkili olması, ekstraoküler tümör yayılımı ve artmış tümör evresidir. Uveal melanomda kötü prognostik histopatolojik belirteçler ise; epiteloid sitoloji, yüksek mitotik aktivite, iri nükleol, yüksek mikrovasküler yoğunluk, mikrovasküler kıvrım ve paternler, tümör infiltre eden lenfositler ve makrofajlar, yüksek insülin-benzeri büyüme faktörü-1 reseptör ekspresyonu ve yüksek HLA klas 1 ve 2 ekspresyonu olarak gösterilmiştir (490).

Uveal melanom hastaları çoğunlukla enükleasyon ile tedavi edilir, çalışmamızda da benzer durum izlenmiştir (n=17, %89,47). Diğer seçenekler, parsiyel ışın radyoterapi, transpupiller termoterapi, lazer fotokoagülasyon, "gamma knife" stereotaktik radyocerrahi ve lokal cerrahi rezeksiyondur (496)

İmmünoterapi, antianjiojenik ajanlar, sorafenib, sunitinib ve imatinib gibi kinaz inhibitörlerini içeren hedefe yönelik tedaviler oküler melanomda yeni tedavi seçenekleri arasındadır (497).

Guanin nükleotid-bağlayıcı protein G(q) alt ünite alfa/guanin nükleotid-bağlayıcı protein alt ünite alfa 11 (GNAQ/GNA11) mutasyonları, uveal melanom hastalarında en sık görülen mutasyon olup (%90) (498) MAPK yolağının anormal aktivasyonuna yol açarak, özellikle MEK olmak üzere MAPK/MEK sinyal yolağı inhibitörlerini etkileyici bir tedavi hedefi haline getirir (496). Çalışmamızda yeni nesil dizileme yapılan bir hastada, GNAQ ekzon 4 kodon 183 mutasyonu izlenmiş olup tek nükleotid değişikliği sonucu arjinin ile glutamin yer değiştirmiştir. Metastatik uveal melanom hastalarında, temozolomid kemoterapisine kıyasla, MEK inhibitörü selumetinib, progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır (499). Kütanöz melanomların aksine, uveal melanom *BRAF, NRAS* ve *NF1* gibi mutasyonlardan yoksundur (500).

5.5. Metastatik Melanom

Melanom nedeniyle Amerika'da 2020 yılında 6850 ölüm öngörülmüştür (1). Uzak metastazı olan melanomun 5 yıllık sağkalımı %22,5'tir (501). Melanom değişen oranlarda hematojen ve lenfatik metastaz yapma eğilimindedir (502). Klinik ve radyolojik bulgulara göre, kütanöz malign melanom değişen sıklıkta tüm organlara metastaz yapabilir. Deriye %10-60, uzak lenf noduna %5-35, akciğere %10-40, plevraya <%5, karaciğere %15-20, santral sinir sistemine %5-20, kemiğe %5-20, gastrointestinal sisteme %1-10, kalbe <%1, pankreasa <%5, adrenale %1-10, böbreğe <%1, tiroide <%1, uterusa <1% oranında metastaz bildirilmiştir (503). Sandru ve ark.'nın çalışmasında metastaz odakları; %43,5 (n=27) beyin, %27,4 (n=17) bölgesel dışı lenf nodları ve deri

altı doku, %14,5 akciğer, %12,9 sindirim sistemi, 1 hastada ise over olarak izlenmiştir (502). Çalışmamızda; metastatik odaklar azalan sıklık sırası ile, lenf nodu (%28,3), santral sinir sistemi (%25,8), deri-deri altı yumuşak doku (%21,7), karaciğer (%14,2), akciğer (%8,3), kemik iliği (%0,8) ve paranazal sinüs (%0,8) olarak gözlenmiştir. Oran olarak merkezi sinir sistemi metastazları çalışmamızda daha sık izlenmiş olup akciğer metastazları önceki çalışmalarda bildirilenlerden daha az sıklıkta görülmüştür.

Deri-deri altı yağ doku ve bölgesel-dışı lenf nodu metastazları tümüyle cerrahi ile çıkarılabildiğinde diğer yerleşimdeki metastazlara göre daha iyi prognozlu olup genel sağkalımı %23'tür (504). Akciğer metastazları diğer iç organ yerleşimlerinden daha iyi prognoza sahip olup 5 yıllık genel sağkalımı %17'dir (504). Akciğer dışı, özellikle beyin, karaciğer gibi viseral metastazlar ise çoğu kez ölüm ile sonuçlanır ve 5 yıllık genel sağkalımı %10'dan azdır (505).

Sandru ve ark.'nın çalışmasında, 155 kütanöz malign melanom hastasının tanı anındaki evreleri incelenip takip edilmiştir (502). Ortanca izlem zamanı 24 aydır. İzlem süresince, 14 lokal ve bölgesel nüks, 62 (%40,5) uzak metastaz saptanmış olup 58 hasta (%37,4) malign melanom nedeniyle ve 2 hasta da tedavi komplikasyonu nedeniyle ölmüştür (502). Çalışma sonlandırıldığında, hastaların yarısı (%50,9) hayatta ve hastalıksız olup bu hastaların 2/3'ünün tanı anındaki evresi I veya II olarak belirlenmiştir (502). Metastaz geliştiren hastaların, ortanca genel sağkalım süresi 5,3 ay (%95 GA: 4,3-6,3 ay) ve ortalama sağkalım süresi 9,2 ay (%95 GA: 6,8-11,6 ay) olarak gözlenmiştir

(502). Çalışmamızda hastaların, ortanca genel sağkalım süresi 9 ay±1,80 (%95 GA: 5,48-12,52 ay), ortalama sağkalım süresi 34,6 ± 5,19 ay (95%GA: 24,42-44,77) ay) olarak izlenmiş olup genel sağkalım Sandru ve ark.'nın çalışmasında bildirilenden daha uzun olarak hesaplanmıştır (502). Aynı çalışmada evre IV hastaların, 1 ve 2 yıllık genel sağkalımı sırasıyla; %28 ve %10,7'dir (502). Çalışmamızda tüm metastatik olgular içerisinde, 1 ve 2 yıllık genel sağkalım sırasıyla %43,1 ve %27,9 olarak izlenmiştir.

Sandru ve ark.'nın çalışmasında; çalışmamız ile benzer şekilde, genel sağkalım metastaz odağının yerleşimi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (502). Sandru ve ark.'nın çalışmasında, beyin metastazları en kısa genel sağkalıma sahipken (ortanca 2,5 ay, %95 GA: 1,5-3,6 ay), karaciğer-gastrointestinal sistem ve akciğer, artan sağkalım süreleri ile diğer sağkalımı kısa olan olgulardır (502). Deri altı doku ve lenf nodu metastazı ise, diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda olduğu gibi, en uzun sağkalıma sahip (ortanca 20,8 ay, %95 GA: 6,4-35,2 ay) olarak izlenmiştir (502).

Taş ve ark.'nın çalışmasında, takip süresince, 365 melanom hastasının 189'u ilk 18 ay (erken relaps), 176'sı ise daha sonra (geç relaps) nüks geliştirmiştir (506). Erken nükslerin neredeyse yarısı (%49,9) lokal ve bölgesel olup %26,6'sı uzak metastaz olarak izlenmiştir (506). Akciğer en sık metastatik odak iken (%43,1), kemik (%21), karaciğer (%20,7), beyin (%15,1) diğer odaklar olarak saptanmıştır (506). Çalışmamız ile oranların farklılığı, Taş ve ark.'nın çalışmasının primer melanomdan metastaz takibi yapılmasıyla gerçekleştirilmiş olması olabilir. Taş ve ark.'nın çalışmasında primer

melanomda, ülserasyon, yüksek mitotik oran ve lenf nodu pozitifliğinin erken ve geç nüks ile ilişkili olduğu ve primer melanom tanısı alan hastaların ilk iki yıl disiplinli şekilde takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (506).

Melanom, çok çeşitli sitolojik, yapısal ve stromal morfolojik paternler sergileyip karsinomu, sarkomu, benign stromal tümörleri, lenfomayı, plazmasitomu ve germ hücreli tümörü taklit edebilir (507). Melanomda nadir izlenen ya da göz ardı edilen yapısal değişikliklerden biri de psödorozet veya anjiosentrik paterndir (507). Yine nadir olarak sınıflandırılamayan rozet veya Homer-Wright benzeri rozetler içeren primer, metastatik melanomlar ve atipik melanositik proliferasyonlar bildirilmiştir (508-511).

Perivasküler psödorozetler, ependimomda oldukça sensitif olması yanında, medulloblastom, primitif nöroektodermal tümörler, santral nörositom, nadiren de glioblastom ve monomorfik pilomiksoid astrositomda görülebilmesi nedeniyle spesifik değildir (512).

Ishida ve ark., 2013 yılında, perivasküler psödorozet oluşumu gösteren malign melanom vakası yayınlamıştır (513). Hasta, 38 yaşında, melanom öyküsü olmayan sırtta büyüyen nodül ile başvurmuştur (513). Fizik muayenede, nodül 35x30 mm boyutlarında ve siyah olarak izlenmiştir. Hastanın sol aksiller lenf nodunda büyüme saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde karaciğerde çoklu nodüler lezyon izlenmiştir. Sırt nodülü ve lenf nodu eksize edilmiştir. Mikroskopik incelemede, dermis ve subkütan dokuya uzanan diffüz neoplastik hücre popülasyonu ve dağınık coğrafik nekroz alanları içeren tümör görülmüştür (513). Lezyonun üst kısmını oluşturan %30'luk alanın

konvansiyonel melanom ile uyumlu olup iri poligonal neoplastik hücrelerin, iri nükleuslu belirgin veya belirsiz nükleollü olup yoğun pigment içerdiği gözlenmiştir. Tümörün kalan kısmı ise, soluk eozinofilik sitoplazmalı, küçük-orta yuvarlak nükleuslu, belirgin veya belirsiz nükleollü, orta büyüklükte poligonal hücrelerden oluşup bu alanda pigment seyrek izlenmiştir (513). Tümörün pigmentsiz ve derin olan bu kısmında, perivasküler nükleus içermeyen zon ve kan damarlarının çevresinde radial olarak dizilim gösteren tümör hücreleriyle perivasküler psödorozet oluşumu izlenmiştir (513). İmmünhistokimyasal olarak S-100 ve Melan-A diffüz pozitif olup HMB-45 konvansiyonel alanda diffüz pozitifken psödorozet alanında fokal boyanma göstermiştir. Sinaptofizin, kromogranin A, CD56 ve GFAP ile her iki tümör komponentinde boyanma izlenmemiştir. Hastanın eksize edilen aksiller lenf nodu da benzer özellikte metastatik melanom olarak tanı almıştır (513).

Çalışmamızda, mukozal melanom olgularında (%45, n=18/40) ve belirgin olarak metastatik melanom (%52,50, n=64/122) olgularında, Ishida ve ark.'nın olgusuna benzer şekilde, olguların perivasküler dizilim göstererek rozet benzeri yapılar oluşturduğu dikkati çekmiştir. Mukozal melanomda perivasküler psödorozet oluşumunun sağkalım ile ilişkisi saptanmazken, metastatik melanom olgularında perivasküler psödorozet oluşumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p=0,001) sağkalımı olumsuz etkilemektedir.

Melanom hücrelerinin, primer tümör kitlesini terketmek için bulunduğu çevreye göre değişen çeşitli göç yolakları kullandığı, çevre dokuları invaze ettiği ve uzak bölgelere metastaz yaptığı saptanmıştır (514). Bu plastisite,

melanom hücrelerinin embriyonik ve/veya kök hücre benzeri hücresel özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (515, 516). Kanser hücrelerinin, kan ve/veya lenf damarları yoluyla intravasküler yayılımı temel kabul gören metastaz mekanizmasıdır (517). Yaklaşık 20 yıl önce, Lugassy ve Barnhill, melanomda ekstravasküler migratuar metastaz (EVMM) olasılığını ortaya koymuştur (518, 519). EVMM'de melanom hücreleri, intravasküler alana girmeden göç etmektedir (520). Ekstravasküler migratuar metastaz süresince, tümör hücrelerinin vasküler yapıların lüminal olmayan dış yüzüne tutunması anjiotropizm olarak tanımlanıp seçici motilite ipuçları kullanarak intravasküler alana girmeyip damar dış yüzeyi boyunca hareket ettiği gözlenmiştir (520). Anjiotropik melanom hücreleri, tümörün genellikle ilerleyen kenarında, intravazasyon göstermeden, perisitik yerleşimde olup damar endoteli ile sıkı ilişkide izlenmiştir (520, 521). *Anjiotropizm*, tümör hücrelerinin perisiti taklit eder şekilde yerleşimini sağlar ve tümör hücreleri damarın dış yüzü boyunca yayılabilir (521). Melanom hücrelerinin, damar dış yüzü boyunca, ikincil odaklara devamlı göçü, intravasküler tümör hücre yayılımı ile dolaşımda olan tümör hücreleri şeklinde melanom metastazına alternatif bir mekanizma olan, ekstravasküler migratuar metastazı (EVMM) temsil eder (519, 521). Özel olarak, *anjiotropizm* histopatolojik görüntüyü temsil ederken; *perisitik taklitçilik,* anjiotropik tümör hücrelerinin perisitlerle yer değiştirmesini vurgular; *ekstravasküler migratuar metastaz (EVMM)* ise, vasküler kanalların lümenine girmeden ikincil odaklara ekstravasküler tümör yayılımını tanımlar

(520). EVMM'de tümör hücreleri, sinir gibi diğer anatomik yollar boyunca da yayılabilir (Nörotropizm veya nörotropik EVMM) (519, 522).

Nöral krest hücrelerinin göçü ile ekstravasküler migratuar metastaz arasında güçlü benzerlikler mevcuttur (523). Çalışmamızda, perivasküler psödorozet izlenen hastalardan birinde, ayırıcı tanı sırasında yapılan immünhistokimyasal incelemede, kök hücrelerin pluripotens ve kendini yenileme düzenleyicisi olan "Octamer binding transcription factor" (OCT) 3/4'ün tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında nükleer boyandığı tespit edilmiştir. Aynı olguda Hodgkin lenfoma ayırıcı tanısı için Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 1 (LMP1) boyamasında yaklaşık %50 yaygınlıkta, büyük oranda zayıf-orta şiddette, ancak fokal kuvvetli nükleer boyanma izlenmiştir. 2000 yılında Bertalot ve ark. (524), 65 nevüs ve melanom hücresinde, Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 1 (LMP1) immünhistokimyasal boyamasının %90 oranında boyanma gösterdiğini, ancak revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile LMP1 mRNA'sının saptanmadığını, in situ hibridizasyon ile EBV-kodlu RNA (EBER1 ve EBER2) izlenmediğini ve PCR amplifikasyonuyla EBV enfeksiyonunu gösteren viral belirteç saptanmadığını vurgulamıştır (524). Deneme amacıyla farklı normal veya neoplastik insan dokularını LMP1 ile boyamış ve az miktarda deri melanositi ile eritroid ve myeloid seriye ait blast hücresinde boyanma dışında büyük oranda reaksiyon saptamamışlardır (524). Hastada EBV enfeksiyonu gösterilememesi nedeniyle, normal ve neoplastik

insan dokularında, LMP1 ile çapraz reaksiyona giren ancak belirlenememiş bir antijen olduğunu öne sürmüşlerdir. (524)

OCT3/4, Yamanaka faktörleri (OSKM: "Octamer-binding transcription factor" 3/4 (Oct4), "Sex-determining region Y-box 2" (Sox2), "Kruppel-like factor 4" (Klf4) ve c-Myc) olarak bilinen ve embriyonik kök hücrelerde eksprese olup yapay olarak indüklenmiş pluripotent kök hücre oluşturulması ve kanser mekanizması ile ilgili çalışmalarda kullanılan kök hücre belirteçlerinden biridir (525). Yamanaka faktörleri gibi yeniden programlanmayla ilişkili transkripsiyon faktörlerinin ektopik ekspresyonu; melanom dahil, lösemi, gastrointestinal kanser, osteosarkom, kolorektal kanser, hepatoselüler karsinom, mesane kanseri, nöroblastom, pankreatik duktal adenokarsinom gibi tümörlerde dediferansiasyona yol açmaktadır (526). Bu faktörlerin ekspresyonu, melanomda invaziv tümör fenotipine yol açıp primer tümörün, metastazını kolaylaştırmaktadır (527). EVMM'nin vaskülogenez ve anjiogenez ile benzerliği (522), bu perisit benzeri yayılım veya perisit taklitçiliğin, kökeninin nöral krest dışı solid tümörlerde de olabileceğini göstermektedir (520).

Barnhill ve ark. anjiotropizmin prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (528). Anjiotropizm, ana tümör kitlesinin ilerleme gösteren kenarında veya 1-2 mm uzağında, çok sayıda melanom hücresinin, tek sıralı veya kümeler halinde mikrodamar ve/veya lenfatiklerin içine girmeden duvarına yapışmış olması olarak tanımlanmıştır (522). Metastaz yapmış 40 primer kütanöz melanom hastası ve metastaz yapmamış 40 primer kütanöz melanom hastasını

karşılaştırdıkları çalışmada, sağkalım açısından anjiotropizm yapan hastalar ile yapmayanlar arasında fark bulamamış olsalar da anjiotropizmin, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, metastaz yapan hastalarda saptandığını (p=0,008) izlemişlerdir (522). Ayrıca, metastaz yapan bir hastada lenfatik/vasküler invazyon ve anjiotropizm saptanmış olup diğer anjiotropizm izlenen metastatik olgularda lenfavasküler invazyon gözlenmemiştir (522). Benzer anjiotropizm tanımı kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, anjiotropizmin primer melanomda, lokal ve in-transit metastazı belirlemede prognostik faktör olduğu saptanmıştır (529). Aynı çalışmada, anjiotropizm gösteren hastalarda, ortanca hastalıksız sağkalım daha kısa olarak izlenmiştir (529). Farklı bir çalışmada, primer deri melanomlarında, anjiotropizm gösteren melanom hücrelerinin bulunması, mikroskobik satellit yapma olasılığı ile ilişkili saptanmıştır (530). Anjiotropizm tanımı, perivasküler psödorozet oluşumu ile aynı olmasa da perivasküler psödorozet oluşturan melanositlerin anjiotropizm gösterdiği saptanmıştır (531).

Primer deri melanomu, mukozal ve metastatik melanomlarda, glikojenden zengin şeffaf hücreler görülebilir (532-534). Bu nedenle şeffaf hücreli karsinomları ve germ hücreli tümörleri taklit edebilir (507). Nadiren deride şeffaf hücreli iğsi hücreli melanom, şeffaf hücreli leiomyosarkom veya şeffaf hücreli dermatofibrom ile karışabilir (507). Ayrıca yumuşak dokunun melanomu olarak bilinen şeffaf hücreli sarkom da glikojenden zengin şeffaf hücreli bileşen içerir (535).

Nowak ve ark., metastatik glikojenden-zengin balon hücreli melanom olgusu tespit ettikten sonra melanomda PAS pozitifliğini araştırmak için, 58 malign melanom hastasının 61 eksizyonel biyopsisini ve 10 hastanın 17 benign nevüs biyopsisini incelemişlerdir (536). Tüm olgularda PAS pozitifliği izlemişlerdir (536). Tüm malign melanomlar ve benign nevüslerde, zayıf, diffüz, diastaz dirençli PAS pozitifliği izlenmiştir (536). Ayrıca fokal veya diffüz, güçlü, diastaz-duyarlı PAS pozitifliği 61 melanomun 9'unda (%15) izlenmiştir (536). Bu olguların, 7'si metastatik, 2'si primer invaziv malign melanoma aittir (536). Güçlü diastaz-duyarlı PAS pozitifliği ise, %30 veya daha fazla balon hücre özelliği olan ve sadece ileri evre primer melanom veya metastatik melanom olgularında gözlenmiştir (536). Transmisyon elektron mikroskobu ile glikojen varlığı teyit edilmiştir (536).

Taşlı yüzük hücreli melanom nadir melanom tiplerinden biridir (537). Taşlı yüzük morfolojisi sıklıkla vimentin filamentlerinin sitoplazmada birikmesi sonucu nükleusu perifere iterek yarımay şeklinde bir çöküntü oluşturmasıyla karakterizedir (507). Nadiren taşlı yüzük hücre değişikliği, intrasitoplazmik vakuol oluşumuna bağlı olabilir (507). Bu hücrelerde nükleol belirgin izlenir. Taşlı yüzük hücre değişikliği sıklıkla rekürren veya metastatik lezyonlarda izlenir, sıklıkla fokaldir ama diffüz de olabilir (507). Bu hücreler, müsin, yağ veya glikojen içermez, fakat granüler diastaz-dirençli PAS pozitif materyal içerebilir (507). Nadiren çoklu boş sitoplazmik vakuoller, nükleusta yenik görüntü oluşturarak psödolipoblastik görünüme yol açabilir (538) Nadiren

psödolipoblastik görünüm, sitoplazmada alcian mavisi pozitif müsinöz materyal nedeniyle miksoid melanomda oluşabilir (507).

Metastatik melanom vakalarında psödotaşlı yüzük görünümüne sebep olan intrasitoplazmik vakuolizasyon ve sitoplazma eozinofilik iken dahi intranükleer şeffaf düzgün sınırlı inklüzyonlar, melanom hücrelerinde glikojenizasyonu düşündürmüştür. Bir vakada yaygın sitoplazmik şeffaflanma izlenmiş olup raporlanma aşamasında Alcian mavisi-PAS ve diastazlı-PAS (DPAS) uygulandığı dikkati çekmiştir. Sol parotis bezi derin yerleşimindeki, metastatik lenf bezine uygulanan, Alcian mavisi-PAS boyası ile sitoplazmik-perinükleer kısmen granüler PAS pozitif boyanma saptanmıştır. D-PAS ile bu boyanmanın belirgin şekilde solduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda, metastatik melanom olgularında sitoplazmik boyanma özelliğinin sağkalım ile ilgili olduğu izlenmiştir. Soluk eozinofilik-şeffaf ve eozinofilik sitoplazmalı, olguların genel sağkalımı diğer olgulara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanırken, soluk eozinofilik ve eozinofilik-şeffaf sitoplazmalı olguların sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur (p=0,008). Şeffaf sitoplazmaya sahip 4 metastatik melanom olgusunun ise tümü ölüm ile sonuçlanmıştır.

6. SONUÇLAR

1) Çalışmamızda; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, primer deri melanomu, mukozal melanomu, konjonktival melanomu ve uveal melanomu olan toplam 304 hasta (166 erkek ve 138 kadın) Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına tabi tutulmuştur. Ortalama tanı yaşı 58,09 ± 16,97 y (aralık 1-95, ortanca 60,5) olarak saptanmıştır. On dokuz (6,25%) hasta herhangi bir sınıfta yer almazken, 96 (31,58%) hasta düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, 45 (14,80%) hasta yüksek kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, 6 (1,97%) hasta dezmoplastik melanom, 7 (2,30%) hasta Spitz melanom, 48 (15,79%) hasta akral melanom, 40 (13,16%) hasta mukozal melanom, 17 (5,59%) hasta konjenital nevüsten gelişen melanom, 7 (2,30%) hasta mavi nevüsten gelişen melanom ve 19 (6,25%) hasta uveal melanom olarak sınıflandırılmıştır.

2) Tüm hastalar için ortalama sağkalım süresi 143,70 ± 9,33 (%95 GA: 125,40-161,99) olarak saptanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında 192 (%63,37) hasta halen hayatta iken, 111 (%36,63) hastanın takibi ölüm ile sonuçlanmıştır. Mukozal melanom vakalarında sağkalım süresi diğer tüm sınıflardan daha kısa olarak saptanmıştır (p<0,001). Düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanomların sağkalım süresi ise, mavi nevüsten gelişen melanom (p=0,021) ve uveal melanom (p=0,16) olgularına göre daha uzun olarak hesaplanmıştır.

3) Primer deri melanomlarında, ortalama sağkalım süresi 164,88 ± 11,93 (%95 GA: 141,50- 188,25) ay olarak bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında 168 (%72,10) hasta halen hayatta iken, 62 (%26,61) hasta ölüm ile sonuçlanmıştır.

4) Primer deri melanomlarında,

4.1) Erkek hastalarda sağkalım süreleri kadın hastalardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.2) Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda sağkalım süreleri negatif olanlardan daha kısa olarak bulunmuştur (***p*=0,001**).

4.3) Öncül lezyon olan vakalarda sağkalım süreleri, olmayanlara göre daha uzun olarak saptanmıştır (***p*=0,011**).

4.4) Tümörü infiltre eden lenfosit negatif olan vakalarda sağkalım süreleri diğerlerinden daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,001**).

4.5) Literatür ile uyumlu şekilde Breslow kalınlığı; >4 mm olan vakaların sağkalım süreleri, 0-1 mm ve 1<ve ≤2 mm olan vakalardan daha kısa olarak saptanırken, 2<ve ≤4 mm olan vakalarda sağkalım süreleri 0-1 mm olanlardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.6) Breslow kalınlığı ile benzer şekilde, patolojik tümör evresi 4 (pT4) olan vakalarda sağkalım süreleri, pT1 ve pT2'den daha kısa olarak saptanırken, pT3 olan vakalarda sağkalım süreleri pT1 vakalardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**). PT1a ve pT1b olan olguların sağkalımı; pT2b, pT3a, pT3b, pT4a, pT4b olan vakalardan daha uzun iken, pT2a evresindeki olguların sağkalımı pT4b olan olgulardan daha uzun olarak gözlenmiştir (***p*<0,001**). Çalışmamız ve benzer çalışmalar göstermektedir ki melanom erken tanısı, sağkalım için önemli olup melanom tanısında farkındalık artırılması sağkalım sonuçlarını değiştirebilecektir

4.7) Mikrosatellit olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.8) Evre N0 vakalarda sağkalım süreleri diğerlerine göre daha uzun olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.9) Metastaz olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.10) Lenfovasküler invazyon olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.11) Ülserasyon olan vakalarda, sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

4.12) Clark II olan vakalarda sağ kalım süreleri; Clark III, IV ve V olan vakalardan daha uzun olarak bulunurken, Clark III olan vakalarda sağkalım süreleri Clark V olan vakalardan daha uzun bulunmuştur (***p*<0,001**).

4.13) VBF negatif olan vakalardan ölüm ile sonuçlanan olmamıştır (***p*=0,026**).

4.14) Solar hasar olmayan olgularda sağkalım süresi daha kısa olarak izlenmiştir (***p*=0,036**).

4.15) Mitoz sayısı 1 mm²'de 6'dan fazla olan olguların sağkalımı, hiç mitoz izlenmeyen veya 1-6 mitoz sayılan olgulara göre daha kısa olarak hesaplanmıştır (***p*<0,001**).

4.16) Regresyon olan vakalarda sağkalım süreleri, olmayanlara göre daha uzun olarak bulunmuştur (***p*=0,004**).

4.17) Perinöral invazyon olan vakalarda sağkalım süreleri diğerlerinden daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,001**).

5) Mukozal melanom olgularında ortalama genel sağkalım süresi 24,46 ± 5,89 (%95 GA: 12,91- 36,00) ay olarak bulunmuştur. Toplam 40 mukozal melanom olgusunun 33'ü (%82,5) mortalite ile sonuçlanmış olup 7'si (%17,5) sağ durumdadır.

5.1) Cerrahi sınır pozitif olan hastalarda sağkalım süreleri diğer olgulara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,017**).

5.2) Gastrointestinal sistem yerleşimli mukozal melanomların, baş-boyun bölgesinde gelişenlere göre genel sağkalımı anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (***p*=0,028**).

5.3.) *BRAF* V600 mutasyonu bakılan 26 mukozal melanom hastasının yalnızca 2'sinde *BRAF* V600 mutasyonu tespit edilmiştir. Genel sağkalım üzerinde *BRAF* V600 mutasyonu açısından istatistiksel etki saptanmamış olmakla birlikte, genel sağkalımı diğer gruplara göre ve gastrointestinal sistemde görülen olgular için literatüre göre daha kısa olan bu grupta görülebilen, tedavide etkili olan diğer genleri de (*BRAF* V600 dışı, *KIT*, *NF1* ve *GNAQ/GNA11*) içeren ileri genetik inceleme ile immünoterapide kullanılan ajanlara yönelik araştırma daha yararlı olabilecektir.

6) Konjonktival melanom tanılı 12 olguda ortalama sağkalım süresi 74,89 ± 17,05 (%95 GA: 41,48- 108,31) ay olarak bulunmuştur. Takip süresince hastaların 7'si (%58,33) mortalite ile sonuçlanıp 5'i (%41,67) sağ durumda izlenmiştir.

6.1) Tümörü infiltre eden lenfosit olan hastalarda sağkalım süresi diğerlerinden daha uzun olarak saptanmıştır (***p*=0,044**).

6.2) Lenfovasküler invazyon olmayan 4 vakada mortaliteye rastlanmamıştır (***p*=0,012**).

6.3) Tümör kalınlığı 2 mm veya daha az olan hastalarda mortalite izlenmemiştir (***p*=0,015**).

6.4) Mitotik aktivitesi 0-1/mm² olan olgularda mortalite izlenmezken, milimetrekarede mitoz sayısı 1'den fazla olan olgularda sağkalım anlamlı şekilde kısalmıştır (***p*=0,015**).

6.5) Patolojik tümör evresi 2 olan olgularda mortalite izlenmemiş olup bu durum pT3 olarak tanı alan olgulara göre sağkalımı anlamlı şekilde etkilemiştir (***p*=0,019**).

7) Uveal melanom tanısı alan 19 hastanın ortalama sağkalım süresi 81,39 ± 15,23 (%95 GA: 51,55- 111,24) ay olarak bulunmuştur. Çalışma sonlandırıldığında 10 (%52,63) hasta halen hayatta iken, 9 (%47,37) vaka ölüm ile sonuçlanmıştır.

7.1) Konjonktiva tutulumu olmayan hastalarda sağkalım süreleri daha uzun olarak saptanmıştır (***p*=0,005**).

7.2) Lens tutulumu olan vakalarda sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,003**).

7.3) En büyük tümör boyutu 9,1-15 mm olan hastaların sağkalımı, en büyük tümör boyutu 15 mm'nin üzerinde olan olgulardan anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (***p*=0,023**).

8) Başvuruda metastatik melanom tanısı alan 122 hastanın ortalama sağkalım süresi 34,6 ± 5,19 (%95 GA: 24,42- 44,77) ay olarak bulunmuştur. En sık yerleşim yeri 34 (%28,3) olgu ile lenf nodu olarak saptanmıştır. Yerleşim yeri 10 (%8,3) olguda

akciğer, 17 (%14,2) örnekte karaciğer ve 31 (%25,8) örnekte santral sinir sistemi olarak saptanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında 29 (%23,77) hasta halen hayatta iken, 93 (%76,23) hastanın takibi ölüm ile sonuçlanmıştır.

8.1) Tanı yaşı 60'tan büyük olan hastaların sağkalımı, 31-60 yaş aralığında olanlara göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır (***p*=0,013**).

8.2) Yerleşim yeri akciğer ve santral sinir sistemi olan olgularda sağkalım süreleri, lenf nodu ve deri-deri altı / yumuşak doku yerleşimli örneklerden daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,05)**. Karaciğer, kemik iliği ve paranazal sinüs yerleşimli melanom metastazlarında ise sağkalım, lenf nodu metastazlı olgulardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*<0,05**).

8.3) Perivasküler psödorozet pozitif olan örneklerde sağkalım süreleri, negatif olan vakalardan daha kısa olarak saptanmıştır (***p*=0,001**).

8.4) "Soluk eozinofilik-şeffaf" sitoplazmalı örneklerde sağkalım sürelerinin, "soluk eozinofilik" ve "eozinofilik-şeffaf" sitoplazmalı vakalardan daha uzun olduğu saptanmıştır (***p*=0,008**).

8.5) Veziküler nükleuslu olguların sağkalımı, nöroendokrin benzeri nükleer özellikler gösteren vakalara göre uzun saptanmıştır ***(p*=0,026**).

7. ÖZET

Melanom, pigment oluşturan hücreler ve baskın olarak deride bulunan melanositlerin malignitesidir. Deri dışında, göz (iris), kulak (koklea), gastrointestinal sistem, leptomeninksler, oral ve genital mukozal membranlarda da görülür. Malign melanom, kadınlarda ve erkeklerde 5. en sık görülen malignitedir. Amerika'da, tüm deri kanserlerinin %4'ünü oluşturmasına rağmen, deri kanserlerine bağlı mortalitenin %75'inden sorumludur.

DSÖ 2018 Melanom sınıflaması, farklı histopatolojik, klinik ve genomik veriler doğrultusunda melanom gelişiminin farklı yolaklar üzerinden gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, primer deri melanomu, mukozal melanomu, konjonktival melanomu ve uveal melanomu olan toplam 304 hasta (166 erkek ve 138 kadın) Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına tabi tutulmuştur. Ortalama tanı yaşı 58,09 ± 16,97 y (aralık 1- 95, ortanca 60,5) olarak saptanmıştır. On dokuz (%6,25) hasta herhangi bir sınıfta yer almazken, 96 (%31,58) hasta düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, 45 (%14,80) hasta yüksek kümülatif güneş hasarı ilişkili melanom, 6 (%1,97) hasta dezmoplastik melanom, 7 (%2,30) hasta Spitz melanom, 48 (%15,79) hasta akral melanom, 40 (%13,16) hasta mukozal melanom, 17 (%5,59) hasta konjenital nevüsten gelişen melanom, 7 (%2,30) hasta mavi nevüsten gelişen melanom ve 19 (%6,25) hasta uveal melanom olarak sınıflandırılmıştır. Mukozal melanom vakalarında sağkalım süresi diğer tüm sınıflardan daha kısa olarak saptanmıştır (p<0,001). Düşük kümülatif güneş hasarı ilişkili melanomların sağkalım süresi ise, mavi nevüsten gelişen melanom

(p=0,021) ve uveal melanom (p=0,16) olgularına göre daha uzun olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında 192 (%63,37) hasta halen hayatta iken, 111 (%36,63) hastanın takibi ölüm ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış ve/veya moleküler çalışma için başvurmuş, metastatik melanomu olan 122 olgu (77 erkek ve 45 kadın) dahil edilmiştir. Hastaların, çalışmadaki metastatik melanom örneği ile tanı aldıkları yaş ortalaması 55,95 ± 1,35 y (aralık 19- 89) olarak saptanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında 29 (%23,77) hasta halen hayatta iken, 93 (%76,23) hastanın takibi ölüm ile sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda primer deri melanomlarında; erkek cinsiyet, cerrahi sınır pozitifliği, 1 mm'den kalın ve pT1'den ileri evrede tanı alınması, VBF saptanması, mikrosatellit varlığı, lenf nodu metastazı, patolojik uzak metastaz varlığı, lenfovasküler invazyon görülmesi, ülserasyon varlığı, Clark seviyesinin II'den fazla olması, mitoz sayısının 1 mm²'de 6'dan fazla olması, perinöral invazyon saptanması genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etkileyen özellikler olarak saptanmıştır. TİL, öncül lezyon, solar hasar ve regresyon varlığı ise primer deri melanomlarında genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak olumlu faktörler olarak izlenmiştir. Mukozal melanom hastalarında, cerrahi sınır pozitifliği sağkalım üzerinde olumsuz etkili bulunmuştur. Ayrıca gastrointestinal sistemde izlenen mukozal melanomların genel sağkalımı, baş-boyun bölgesinde görülen mukozal melanomlara göre daha kısa saptanmıştır. Konjonktival melanomu olan olgularda TİL varlığı genel sağkalım üzerinde olumlu etkiliyken; lenfovasküler invazyon varlığı, tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olması ve milimetrekarede

mitoz sayısının 1'den fazla olması, patolojik tümör evresinin 3 olması genel sağkalım üzerinde olumsuz etkili bulunmuştur. Uveal melanom olgularında, konjonktiva ve lens tutulumu genel sağkalımı olumsuz etkilerken, en büyük tümör çapı 9,1-15 mm arasında olan olguların genel sağkalımı, en büyük tümör çapı 15 mm'den fazla olan olgulardan daha kısa saptanmıştır. Metastatik melanom olgularında; tanı yaşının 60'tan fazla olması 31-60 yaş arasında tanı almaya göre; yerleşimin akciğer ve merkezi sinir sistemi olması lenf nodu, deri ve subkütan yumuşak doku metastazlarına göre; karaciğer, kemik iliği, paranazal sinüs yerleşimi lenf nodu metastazına göre; soluk eozinofilik ve eozinofilik-şeffaf sitoplazmalı örneklerin, soluk eozinofilik-şeffaf sitoplazmalı örneklere göre; nöroendokrin benzeri nükleer özellikler gösteren vakaların veziküler nükleuslu örneklere göre genel sağkalımı daha kısa saptanmıştır. Perivasküler psödorozet oluşturan metastatik melanom olgularında sağkalımın anlamlı şekilde kısa olduğu saptanmıştır. Aynı görünüm daha önce olgu sunumu şeklinde primer melanom vakasında bildirilmiştir. Anjiotropizmin metastatik melanomda, metastatik olmayan melanoma göre daha sık görüldüğü ise farklı bir çalışmada incelenmiş ve melanomda lenfovasküler invazyon dışı metastaz yolakları olabileceği ve perivasküler psödorozet görünümü ile aynı olmamakla birlikte bu görünümü kapsayan anjiotropizm ile karakterli, melanomda ekstravasküler migratuar metastaz olasılığı yaklaşık 20 yıl önce ilk kez ortaya konmuş ve farklı çalışmalarla desteklenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda histopatolojik ve klinik veriler doğrultusunda yapılan DSÖ sınıflamasının genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. DSÖ

sınıflamasında solar hasar ayrımda kullanılan başlıca kriterlerden biridir. Güneş görmeyen ya da güneş hasarı ilişkisi belirlenememiş melanomların sağkalımının daha kısa olduğu saptanmıştır. Primer deri melanomlarında öncül lezyon tespit edilebilen olguların sağkalımının daha uzun olması melanom gelişim basamaklarının aydınlatılması ve prognostik önemi açısından ileri incelemeye değer bir bulgu olarak saptanmıştır. Regresyonun primer deri melanomlarında sağkalım üzerine olumlu etkisi, literatürdeki görüş ayrılıklarının azaltılması adına destekleyici bir bulgu olarak görülmüştür. TİL varlığı hem primer deri melanomlarında hem de konjonktival melanomlarda sağkalım üzerine olumlu etkili bir faktör olarak saptanmıştır. Melanom erken tanısının, genel sağkalım ve prognoz üzerine etkisinin önemi, metastaz anında başvuran hastaların mortalitesinin yüksekliği ile perçinlenmiştir. Metastatik melanom hastalarında, perivasküler psödorozet oluşumunun genel sağkalıma anlamlı olumsuz etkisi, literatürde perivasküler yerleşip anjiotropizm gösteren melanom hücrelerinin ekstravasküler yayılım gösterdiği görüşünü destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Melanom, genel sağkalım, solar elastoz, perivasküler psödorozet

8. SUMMARY

Melanoma is a malignancy of pigment-producing cells and melanocytes which are prominently located in the skin. In addition to the primary skin melanoma, melanoma is also seen in the uvea, cochlea, gastrointestinal tract, leptomeninges, ocular, oral and genital mucosal membranes. Melanoma is the fifth most common malignancy in females and males. Even though melanoma constitutes 4% of all skin malignancies, it is responsible for 75% of skin cancer-related mortality.

In the 2018 WHO Classification of Skin Tumours book, a new multidimensional pathway classification for melanocytic lesions has been proposed. This new classification is based on the role of ultraviolet radiation, the cell (or tissue) of origin, and characteristic recurrent genomic alterations. In our study, 304 melanoma patients (138 females and 166 males), who were diagnosed in the Gazi University Hospital, Pathology Department, has been included. These cases were classified according to the new multidimensional pathway system depending on the clinicopathological features. The mean patient age at diagnosis was 58,09 ± 16,97 yrs (range, 1- 95, median 60,5). According to the new classification, the cases were classified as low cumulative sun damage (CSD) melanoma/superficial spreading melanoma (SSM) in 96 (31,58%), high-CSD melanoma /LMM in 45 (14,80%) of cases, desmoplastic melanoma in 6 (1,97%), Spitz melanoma in 7 (2,3%), acral melanoma in 48 (15,79%), mucosal melanoma in 40 (13,16%), melanoma in congenital nevus in 17 (5,59%), melanoma in blue nevus in 7 (2,3%), uveal melanoma in 19 (6,25%). Finally, nineteen (6,25%) of the

cases could not be included in any pathway. Overall survival of mucosal melanoma cases was statistically significantly lower than the other melanoma classes (p<0,001). The overall survival of low-CSD melanoma/SSM was significantly longer than melanoma in blue nevus (p=0,021) and uveal melanoma (p=0,16). At the end of the study, 192 (63,37%) of the patients were alive, whereas 111 (36,63%) of the patients were deceased. Additionally, 122 (45 female and 77 male) metastatic melanoma cases, that were metastatic at the time of diagnosis and/or consulted for molecular pathological analysis, were also included in this study. The mean age of diagnosis at the time of metastasis and/or consultation was 55,95 ± 1,35 yrs (range 19- 89). When this study was concluded, 29 (23,77%) of the patients were alive, whereas 93 (76,23%) of them were deceased. In primary skin melanoma; male gender, surgical margin positivity, tumor thickness of more than 1 mm, pathological tumor stage (pT) of more than 1, presence of vertical growth phase, identification of microscopic satellites, lymph node metastasis, pathologically proven distant metastasis, lymphovascular invasion, ulceration, Clark level of more than II, mitotic rate of ≥6/1 mm² and perineural invasion were statistically significantly associated with shorter overall survival, whereas identification of precursor lesion, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), solar elastosis, and regression was statistically significantly associated with longer overall survival. In mucosal melanoma patients, localization of the gastrointestinal tract compared with the head and neck mucosa and surgical margin positivity were significantly associated with shorter overall survival. In conjunctival melanoma patients, the presence of TILs was significantly associated with longer overall survival, whereas lymphovascular

invasion, ≥2 mm tumor thickness, mitotic rate of >1/1 mm², diagnosis at the pT3 were significantly associated with shorter overall survival. In uveal melanoma cases, conjunctiva and lens involvement was an unfavorable effect on overall survival, whereas the cases with the largest tumor diameter of 9,1-15 mm had shorter overall survival than the cases with the largest tumor diameter of >15 mm. In metastatic melanoma cases, the diagnosis age of >60 yrs had a shorter overall survival when compared with the patients with the diagnosis age of 31-60 yrs. Lung and central nervous system localization for metastatic melanoma had a worse overall survival than lymph node, skin, and subcutaneous soft tissue whereas liver, bone marrow, paranasal sinus metastasis had shorter overall survival than lymph node metastasis. Cytoplasmic features of metastatic melanoma cases have been found also important for overall survival. Pale eosinophilic cytoplasm and eosinophilic-clear cytoplasm had shorter overall survival than pale eosinophilic-clear cytoplasm. Neuroendocrine like nuclear features were also associated with worse overall survival than vesicular nuclei. Perivascular pseudorosette formation reduced the overall survival of metastatic melanoma patients. The same appearance has been described for primary melanoma as a case report in the literature. It has been reported that angiotropism is seen more frequently in metastatic melanoma cases than melanoma cases without metastasis. This difference leads to an argument that melanoma metastasis pathways could be diverse and include other options besides lymphovascular invasion. Perivascular pseudorosette has not the same appearance as angiotropism. However, the definition of angiotropism also covers the perivascular pseudorosette formation. Extravascular migratory metastasis in

melanoma was firstly described approximately 20 years ago as an alternative metastatic pathway characterized by angiotropism. This idea has been endorsed by different studies related to melanoma metastasis pathways.

Conclusively, in our study, the overall survival was found to be associated with the new WHO melanoma classification that depends on clinicopathologic features. In WHO classification, solar damage is one of the primary criteria used for the classification of melanoma according to multidimensional pathways. Melanomas with no solar elastosis or without related to solar damage were found out with shorter overall survival than melanomas with histologic evidence of solar elastosis. In primary skin melanoma with clinicopathologic evidence for precursor lesion had longer overall survival than without precursor lesion. Identification of precursor lesion as a prognostic parameter was thought to be valuable and could deserve further study to describe developmental pathways in melanoma. In this study, regression was found to be positively effective on overall survival as opposed to the conflicting ideas in the literature. TILs in both primary skin and conjunctival melanoma were associated with longer overall survival. The importance of early recognition and diagnosis of melanoma for improving patient outcomes was supported by the higher mortality rates of metastatic melanoma than primary ones. Finally, in metastatic melanoma patients, the significant negative impact of perivascular pseudorosette formation on overall survival might be supportive for the idea of melanoma extravascular metastasis pathway in which melanocytes have a perivascular arrangement and show angiotropism.

Key Words: Melanoma, overall survival, solar elastosis, perivascular pseudorosette

9. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7–30. doi:10.3322/caac.21590
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11–30. doi:10.3322/caac.21166
3. The Global Cancer Observatory [Internet]. International Agency for Research on Cancer: Globocan; c2020. Melanoma of Skin (cited 2020 Dec 31). Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf.
4. The Global Cancer Observatory [Internet]. International Agency for Research on Cancer: Globocan; c2020. Non-melanoma skin cancer (cited 2020 Dec 31). Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/17-Non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf.
5. Cancer.net. Doctor-Approved Medical Information from the American Society of Clinical Oncology [Internet]. Cancer.Net Editorial Board; Aug 2020. Melanoma Statistics (cited 2020 Dec 31). Available from: https://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/statistics
6. Melanoma Research Alliance [Internet]. Washington; Melanoma Survival Rates, c2020. (Cited 2020 Dec 31). Available from: https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-staging/melanoma-survival-rates/
7. Abali H, Celik I, Karaca B, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis

of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. J BUON. 2015;20(4):1137–1141.

8. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol. 2014; 9:239–271.
9. Dobry AS, Zogg CK, Hodi FS, Smith TR, Ott PA, Iorgulescu JB. Management of metastatic melanoma: improved survival in a national cohort following the approvals of checkpoint blockade immunotherapies and targeted therapies. Cancer Immunol Immunother. 2018;67:1833-1844.
10. Ward FJ, Dahal LN, Abu-Eid R. On the Road to Immunotherapy-Prospects for Treating Head and Neck Cancers With Checkpoint Inhibitor Antibodies. Front Immunol. 2018;9:2182. Published 2018 Sep 24.
11. Collage of American Pathologist [Internet]. CAP; 2020. Cancer Protocol Templates; c2020 (cited 2020 Dec 31). Available from: https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates.
12. Boyd AS, Wu H, Shyr Y. Monster cells in malignant melanoma. Am J Dermatopathol. 2005;27:208–210.
13. Calonje, E., Brenn T, Lazar A, Billings S. McKee's Pathology of the Skin. Fifth Edition, 2019. Elsevier.
14. Kumar, Vinay., Abbas, Abul K., Aster, Jon C., Turner, Jerrold R., Robbins, Stanley L. and Cotran, Ramzi S. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* Tenth Edition, 2020. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
15. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologist.* Fifth Edition, 2019. Lippincott

Williams & Wilkins (LWW).

16. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2003). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* (7th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
17. Sadler, T.W. (2005). Langman Medikal Embriyoloji (A.C.Başaklar, Çev.).Palme Yayıncılık.
18. Sagebiel RW, Rorsman H. Ultrastructural identication of melanocytes in early human embryos [abstract]. J Invest Dermatol 1970;54:96.
19. Foster CA, Holbrook KA, Farr AG. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and fetal skin: Expression of HLA-DR and OKT-6 determinants. J Invest Dermatol 1986; 86:240–243.
20. Foster CA, Holbrook KA. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and fetal skin: Cell densities and phenotypic expression relative to epidermal growth. Am J Anat 1989;184:157–164.
21. Winkelmann RK, Breathnach AS. The Merkel cell. J Invest Dermatol 1973;60:2-15.
22. Moll R, Moll I, Franke WW. Identification of Merkel cells in human skin by specific cytokeratin antibodies: Changes of cell density and distribution in fetal and adult plantar epidermis. Differentiation 1984;28:136–154.
23. Moll I, Lane AT, Franke WW, et al. Intraepidermal formation of Merkel cells in xenografts of human fetal skin. J Invest Dermatol 1990;94:359–364.
24. Polakovicoca S, Seidenberg H, Mikusova R, et al. Merkel cell—review on developmental, functional and clinical aspects. Bratisl Lek Listy (Abstract) 2011;112:80–87.

25. Boot PM, Rowden G, Walsh N. The distribution of Merkel cells in human fetal and adult skin. Am J Dermatopathol 1992;14:391–396.
26. Colombo S, Berlin I, Larue L (2011) Classical and nonclassical melanocytes in vertebrates. In: Boranovsky J, Riley PA (eds) Melanins and melanosomes. Wiley, Weinheim, p 407.
27. Wong CE, Paratore C, Dours-Zimmermann MT, Rochat A, Pietri T, Suter U, Zimmermann DR, Dufour S, Thiery JP, Meijer D, Beermann F, Barrandon Y, Sommer L. Neural crest-derived cells with stem cell features can be traced back to multiple lineages in the adult skin. J Cell Biol. 2006 Dec 18;175(6):1005-15.
28. Nishimura, E., Jordan, S., Oshima, H. *et al.* Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 416, 854–860 (2002).
29. Liu JS, Cheung M. Neural crest stem cells/progenitors and their potential applications in disease therapies. J Stem Cell Res Ther. 2016;1(2):80–87.
30. Prasad MS, Sauka-Spengler T, LaBonne C (2012) Induction of the neural crest state: control of stem cell attributes by gene regulatory, post-transcriptional and epigenetic interactions. Dev Biol 366:10–21.
31. Yang, R., & Xu, X. (2013). Isolation and culture of neural crest stem cells from human hair follicles. Journal of visualized experiments : JoVE, (74), 3194.
32. Simoes-Costa M, Bronner ME (2015) Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe. Development 142:242–257
33. Dupin E, Glavieux C, Vaigot P, Le Douarin NM (2000) Endothelin 3

induces the reversion of melanocytes to glia through a neural crest-derived glial-melanocytic progenitor. Proc Natl Acad Sci U S A 97:7882–7887.

34. Motohashi T, Yamanaka K, Chiba K, Aoki H, Kunisada T (2009) Unexpected multipotency of melanoblasts isolated from murine skin. Stem Cells 27:888–897.
35. Lavoie JF, Biernaskie JA, Chen Y, Bagli D, Alman B, Kaplan DR, Miller FD (2009) Skin-derived precursors differentiate into skeletogenic cell types and contribute to bone repair. Stem Cells Dev 18:893–906
36. Fisher DE, Bastian BC. Melanoma. Springer. New York, January 2019.
37. Sontakke Y. (2019). Textbook of Human Embryology with Clinical Cases and 3D Illustrations. New Delhi: CBS Publishers.
38. Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. Cell Mol Life Sci. 2019 May;76(10):1919-1934.
39. Can A. Hair follicle stem cells and intrafollicular homeostasis. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing 2014; turkderm. 48(suppl 1):6-9.
40. Hodge BD, Sanvictores T, Brodell RT. Anatomy, Skin Sweat Glands. [Updated 2020 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482278.
41. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. (2000) Diseases of the Apocrine Sweat Glands. In: Dermatology. Springer, Berlin,

Heidelberg.

42. Holbrook KA. Human epidermal embryogenesis. Int J Dermatol 1979;18:329–56. 10.1111/ijd.1979.18.5.329
43. Muller M, Jasmin JR, Monteil RA, Loubiere R. Embryology of the hair follicle. Early Hum Dev. 1991 Oct;26(3):159-66.
44. Som, P.M.; Laitman, J.T.; Mak, K. (2017) Embryology and Anatomy of the Skin, Its Appendages, and Physiologic Changes in the Head and Neck. Neurographics, Volume 7, Number 5, 1 October 2017, pp. 390-415(26).
45. Eroschenko, V.P. (2008) DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
46. Fitzpatrick TB, Breathnach AS. The epidermal melanin unit system. Dermatol Wochenschr. 1963;147:481–9.).
47. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. Postepy Dermatol Alergol. 2013 Feb;30(1):30-41.
48. Miot LD, Miot HA, Silva MG, et al. Physiopathology of melasma. An Bras Dermatol. 2009;84:623–35.
49. Le Douarin, N.M., and Kalcheim, C. (1999). The Neural Crest (Cambridge: Cambridge University Press).
50. Thomas AJ, Erickson CA. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. Pigment Cell Melanoma Res. 2008 Dec;21(6):598-610.
51. Kumasaka, M., Sato, H., Sato, S., Yajima, I., and Yamamoto, H. (2004).

Isolation and developmental expression of Mitf in Xenopus laevis. Dev. Dyn. 230, 107–113.

52. Steingrimsson, E., Copeland, N.G., and Jenkins, N.A. (2004). Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. Annu. Rev. Genet. 38, 365–411.
53. Mcgill, G.G., Horstmann, M., Widlund, H.R. et al. (2002). Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. Cell 109, 707–718.
54. Carreira, S., Goodall, J., Aksan, I., La Rocca, S.A., Galibert, M.D., Denat, L., Larue, L., and Goding, C.R. (2005). Mitf cooperates with Rb1 and activates p21Cip1 expression to regulate cell cycle progression. Nature 433, 764–769.
55. Carreira, S., Goodall, J., Denat, L., Rodriguez, M., Nuciforo, P., Hoek, K.S., Testori, A., Larue, L., and Goding, C.R. (2006). Mitf regulation of Dia1 controls melanoma proliferation and invasiveness. Genes Dev. 20, 3426–3439.
56. Loercher, A.E., Tank, E.M., Delston, R.B., and Harbour, J.W. (2005). MITF links differentiation with cell cycle arrest in melanocytes by transcriptional activation of INK4A. J Cell Biol. 168, 35–40.
57. Murisier F, Beermann F. Genetics of pigment cells: lessons from the tyrosinase gene family. Histol Histopathol. 2006 May;21(5):567-78
58. Baxter, L.L., and Pavan, W.J. (2003). Pmel17 expression is Mitfdependent and reveals cranial melanoblast migration during murine development.

Gene Expr. Patterns 3, 703–707.

59. Baxter, L.L., and Pavan, W.J. (2002). The oculocutaneous albinism type IV gene Matp is a new marker of pigment cell precursors during mouse embryonic development. Mech. Dev. 116, 209–212.
60. Du, J., Miller, A.J., Widlund, H.R., Horstmann, M.A., Ramaswamy, S., and Fisher, D.E. (2003). MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. Am. J. Pathol. 163, 333–343.
61. Turque, N., Denhez, F., Martin, P., Planque, N., Bailly, M., Begue, A., Stehelin, D., and Saule, S. (1996). Characterization of a new melanocyte-specific gene (QNR-71) expressed in v-myc-transformed quail neuroretina. EMBO J. 15, 3338–3350
62. Tsujimura, T., Morii, E., Nozaki, M., Hashimoto, K., Moriyama, Y., Takebayashi, K., Kondo, T., Kanakura, Y., and Kitamura, Y. (1996). Involvement of transcription factor encoded by the mi locus in the expression of c-kit receptor tyrosine kinase in cultured mast cells of mice. Blood 88, 1225–1233.
63. Bondurand, N., Pingault, V., Goerich, D.E., Lemort, N., Sock, E., Caignec, C.L., Wegner, M., and Goossens, M. (2000). Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. Hum. Mol. Genet. 9, 1907–1917.
64. Mckeown, S.J., Lee, V.M., Bronner-Fraser, M., Newgreen, D.F., and Farlie, P.G. (2005). Sox10 overexpression induces neural crest-like cells from all

dorsoventral levels of the neural tube but inhibits differentiation. Dev Dyn. 233, 430–444.

65. Otto, A., Schmidt, C., and Patel, K. (2006). Pax3 and Pax7 expression and regulation in the avian embryo. Anat. Embryol. (Berl) 211, 293–310.
66. Takeda, K., Yasumoto, K., Takada, R., Takada, S., Watanabe, K., Udono, T., Saito, H., Takahashi, K., and Shibahara, S. (2000). Induction of melanocyte-specific microphthalmia-associated transcription factor by Wnt-3a. J. Biol. Chem. 275, 14013–14016.
67. Jin EJ, Erickson CA, Takada S, Burrus LW. Wnt and BMP signaling govern lineage segregation of melanocytes in the avian embryo. Dev Biol. 2001 May 1;233(1):22-37.
68. Ji, M., and Andrisani, O.M. (2005). High-level activation of cyclic AMP signaling attenuates bone morphogenetic protein 2- induced sympathoadrenal lineage development and promotes melanogenesis in neural crest cultures. Mol. Cell. Biol. 25, 5134–5145.
69. Lister, J.A., Cooper, C., Nguyen, K., Modrell, M., Grant, K., and Raible, D.W. (2006). Zebrafish Foxd3 is required for development of a subset of neural crest derivatives. Dev. Biol. 290, 92–104.
70. Ignatius, M.S., Moose, H.E., El-Hodiri, H.M., and Henion, P.D. (2008). colgate/hdac1 Repression of foxd3 expression is required to permit mitfa-dependent melanogenesis. Dev. Biol. 313, 568– 583.
71. Levy, C., Khaled, M., and Fisher, D.E. (2006). MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene. Trends Mol. Med. 12,

406–414.

72. Hou, L., Panthier, J.J., and Arnheiter, H. (2000). Signaling and transcriptional regulation in the neural crest-derived melanocyte lineage: interactions between KIT and MITF. Development 127, 5379–5389.
73. Saldana-Caboverde, A., & Kos, L. (2010). Roles of endothelin signaling in melanocyte development and melanoma. *Pigment cell & melanoma research*, *23*(2), 160–170.
74. Kierszenbaum A.L., Tres L.L. (2016). Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology (4th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
75. Shah SA, Saeed A, Irshad M, Babar ME, Hussain T, et al. (2018) Oculocutaneous Albinism in Pakistan: A Review. J Cancer Sci Ther 10: 253-257. doi:10.4172/1948-5956.1000552.
76. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. (1993). Temel Histoloji (Aytekin Y., Çev). Lange Yayınevi.
77. Barsh GS. What controls variation in human skin color? PLoS Biol. 2003;1: e27.
78. Markiewicz E, Idowu OC. Melanogenic Difference Consideration in Ethnic Skin Type: A Balance Approach Between Skin Brightening Applications and Beneficial Sun Exposure. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020 Mar 9;13:215-232.
79. Szabo G, Gerald AB, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Racial differences in the fate of melanosomes in human epidermis. Nature. 1969;222:1081–1082.
80. Konrad K, Wolff K. Hyper-pigmentation, melanosome size, and

distribution patterns of melanosomes. Arch Dermatol. 1973;107:853–860.

81. Alaluf S, Atkins D, Barrett K, et al. Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. Pigment Cell Res. 2002;15:112–118.
82. Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. Determinants of melanocyte density in adult human skin. Arch Dermatol Res. 1999 Sep;291(9):511-6.
83. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. Cancer 1970;25:601–610.
84. D'Aiuto G, Del Vecchio S, Mansi L, D'Aprile M, Botti G, Salvatore M. Malignant melanoma of the nipple: a case studied with radiolabeled monoclonal antibody. Tumori. 1991 Oct 31;77(5):449-51. PMID: 1664156.
85. Ishida-Yamamoto, A.; Igawa, S.; Kishibe, M. Molecular basis of the skin barrier structures revealed by electron microscopy. Exp. Dermatol. 2018, 27, 841–846.
86. Mescher A.L. (2016) Junqueira's Basic Histology, Text and Atlas (Fourteenth edition). McGraw-Hill education.
87. Breitkreutz D, Koxholt I, Thiemann K, Nischt R. Skin basement membrane: the foundation of epidermal integrity--BM functions and diverse roles of bridging molecules nidogen and perlecan. Biomed Res Int. 2013;2013:179784.
88. Narvaez D, Kanitakis J, Faure M, et al. Immunohistochemical study of CD34-positive dendritic cells of human dermis. Am J Dermatopathol 1996;18:283–288.
89. Headington JT. The dermal dendrocyte. Adv Dermatol 1986;1:159–171.

90. Meunier L, Gonzalez-Ramos A, Cooper KD. Heterogeneous populations of class II MHC+ cells in human dermal cell suspensions. Identification of a small subset responsible for potent dermal antigen-presenting cell activity with features analogous to Langerhans cells. J Immunol 1993;151:4067–4080.
91. Walls AF, Jones DB, Williams JH, et al. Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. J Pathol 1990;162:119–126.
92. Démarchez M. (2011). "Cutaneous vasculature." *Biologie de la peau.* (7.12.2020 from https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article21).
93. Cheng H, Lamont D, Emmanuel P. (2013). "Glomus Tumour Pathology." *Dermnet NZ* (8.12.2020 from https://dermnetnz.org/topics/glomus-tumour-pathology/).
94. Ryan TJ, Mortimer PS, Jones RL. Lymphatics of the skin. Neglected but important. Int J Dermatol 1986;25:411–419.
95. dartmouth.edu (İnternet) (8.12.2020 from https://www.dartmouth.edu/~anatomy/Histo/lab_3/neuro/DMS033/popup.html).
96. Behnam B. (2019). "Hair Diseases." *Dermatology.* (Internet) (8.12.2020 from https://santamonicaskin.com/medical/hair-diseases/)
97. (Internet) *Academic Dictionaries and Encyclopedias.* (2011). (8.12.2020 from https://medicine.academic.ru/135206/Henle_layer)
98. Gardner J. (2017). *"Hair follicle histology in root/bulb zone."* (8.12.2020

from https://twitter.com/jmgardnermd/status/890387571120975874).

99. Brown TM, Krishnamurthy K. Histology, Hair and Follicle. [Updated 2020 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532929/.
100. Jahoda CA, Reynolds AJ. Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing. Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1445-8.
101. Hoover E, Alhajj M, Flores JL. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 27, 2020. Physiology, Hair.
102. Headington JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. Arch Dermatol 1984;120:449–456.
103. Hu Y, Converse C, Lyons MC, Hsu WH. Neural control of sweat secretion: a review. Br J Dermatol. 2018 Jun;178(6):1246-1256.
104. Slomianka L. (2009). Blue Histology-Integumentary System. School of Anatomy and Human Biology- The University of Western Australia (Internet). (9.12.2020 from https://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Integumentary/Integum.htm)
105. Apocrine Sweat Glands (yale.edu). (Internet). (9.12.2020 from http://medcell.med.yale.edu/histology/skin_lab/apocrine_sweat_glands.php).

106. Schaumburg-Lever G, Lever WF. Secretion from human apocrine glands: An electron microscopic study. J Invest Dermatol 1975; 64:38–41.

107. Sato K, Leidal R, Sato F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. Am J Physiol 1987;252:R166–R180.

108. Johnson BL, Honig PJ, Jaworsky C, eds. Pediatric Dermatopathology. Newton, MA: Butterworth-Heinemann; 1994.

109. Güneş P, Göktay F: Melanocytic Lesions of the Nail Unit. Dermatopathology 2018;5:98-107.

110. Haneke E: Histopathology of the Nail: Onychopathology. Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis Group, 2017.

111. Perrin C, Michiels JF, Pisani A, Ortonne JP: Anatomic distribution of melanocytes in normal nail unit: an immunohistochemical investigation. Am J Dermatopathol 1997; 19: 462–467.

112. Tosti A, Cameli N, Piraccini BM, Fanti PA, Ortonne JP: Characterization of nail matrix melanocytes with anti-PEP1, anti-PEP8, TMH-1, and HMB-45 antibodies. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 193–196.

113. Fleckman P., McCaffrey L. (2018) Structure and Function of the Nail Unit. In: Rubin A.I., Jellinek N.J., Daniel C.R., Scher R.K. (eds) Scher and Daniel's Nails. Springer, Cham.

114. Embryology and early development of the eye and adnexa (Internet) (cited 2020 Nov 28). Available from https://entokey.com/embryology-and-early-development-of-the-eye-and-adnexa/.

115. Irsch K., Guyton D.L. (2009) Anatomy of Eyes. In: Li S.Z., Jain A. (eds) Encyclopedia of Biometrics. Springer, Boston, MA.

116. Gonzalez G, Sasamoto Y, Ksander BR, Frank MH, Frank NY. Limbal stem cells: identity, developmental origin, and therapeutic potential. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2018;7(2):10.1002/wdev.303.

117. Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, et al. Anatomy of Tenons capsule. Clin Exp Ophthalmol 2012;40(6):611–616.

118. Ophthalmic Pathology / Sclera. Moran Core Clinical Ophthalmology Resource for Education (Internet) (11.12.2020 from http://morancore.utah.edu/section-04-ophthalmic-pathology/sclera/).

119. Kels B.D., Grzybowski A., Grant-Kels J.M. Human ocular anatomy. (2015) Clinics in Dermatology, 33 (2), pp. 140-146.

120. Kessing SV. Mucus gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. Acta Ophthalmol (Copenh) 1968; Suppl 95:1–133.

121. Conjonctiva. Medicoapps.org (Internet) (11.12.2020 from https://medicoapps.org/conjunctiva-2/)

122. King D. Iris of eye. (2003). (12.12.2020 from http://www.siumed.edu/~dking2/ssb/NM014b.htm).

123. Lee, W., & Sehu, K.W. (2005). Ophthalmic Pathology: An Illustrated Guide for Clinicians.

124. May CA. Mast cell heterogeneity in the human uvea. Histochem Cell Biol 1999;112(5):381–386.

125. Ezzat M, Hann C, Vuk-Pavlovic S, et al. Immune cells in the human choroid. Br J Ophthalmol 2008;92(7):976–980.

126. Chinnery HR, McMenamin PG, Dando SJ. Macrophage physiology in the eye. Pflugers Arch 2017;469(3–4):501–515.

127. Chang JH, McCluskey P, Wakefield D. Expression of toll-like receptor 4 and its associated lipopolysaccharide receptor complex by resident antigen-presenting cells in the human uvea. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(6):1871–1878.

128. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012;5(8):739–753.

129. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. Melanoma Manag. 2018;5(3): MMT11. Published 2018 Oct 8. doi:10.2217/mmt-2018-0003.

130. Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. J Theor Biol. 2001 Jul 21;211(2):101-13. Erratum in: J Theor Biol 2001 Sep 7;212(1):128. PMID: 11419954.

131. Fuentes Marisol, Hernández Romané, Gordillo Diego, Amaro José, Falconer Mary A, Alburquenque Claudio et al. Antifungal activity of melanin in clinical isolates of Candida spp. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Dec 13]; 31(1): 28-33.

132. Burkhart CG, Burkhart CN. The mole theory: primary function of melanocytes and melanin may be antimicrobial defense and immunomodulation (not solar protection). Int J Dermatol. 2005 Apr;44(4):340-2. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02556.x. PMID: 15811092.

133. Hong Y, Song B, Chen HD, Gao XH. Melanocytes and Skin Immunity. J Investig Dermatol Symp Proc. 2015 Jul;17(1):37-9.

134. Vavricka CJ, Christensen BM, Li J. Melanization in living organisms: a perspective of species evolution. Protein Cell. 2010;1(9):830-841.

135. Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases. J Infect. 2015 Oct;71(4):413-21.

136. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, 6. Baskı. Ankara: Odtü Yayıncılık; 2006.

137. Plonka, P. M., Passeron, T., Brenner, M., Tobin, D. J., Shibahara, S., Thomas, A., Slominski, A., Kadekaro, A. L., Hershkovitz, D., Peters, E., Nordlund, J. J., Abdel-Malek, Z., Takeda, K., Paus, R., Ortonne, J. P., Hearing, V. J., & Schallreuter, K. U. (2009). What are melanocytes really doing all day long...? Experimental dermatology, 18(9), 799–819.

138. Zecca L, Tampellini D, Gatti A, Crippa R, Eisner M, Sulzer D, Ito S, Fariello R, Gallorini M. The neuromelanin of human substantia nigra and its interaction with metals. J Neural Transm. 2002;109:663–672.

139. Zecca L, Bellei C, Costi P, Albertini A, Monzani E, Casella L, Gallorini M, Bergamaschi L, Moscatelli A, Turro NJ, Eisner M, Crippa PR, Ito S, Wakamatsu K, Bush WD, Ward WC, Simon JD, Zucca FA. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:17567–17572.

140. Takeda K, Takahashi NH, Shibahara S. Neuroendocrine functions of melanocytes: beyond the skin-deep melanin maker. Tohoku J Exp Med. 2007 Mar;211(3):201-21.

141. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, Herlyn M, Marchetti MA, McArthur G, Ribas A, Roesch A, Hauschild A. Melanoma. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 23;1:15003.

142. Ossio R, Roldán-Marín R, Martínez-Said H, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma: a global perspective. Nat Rev Cancer. 2017 Jul;17(7):393-394.

143. Pópulo H, Soares P, Lopes JM. Insights into melanoma: targeting the mTOR pathway for therapeutics. Expert Opin Ther Targets. 2012 Jul;16(7):689-705.

144. Ghosh P, Chin L. Genetics and genomics of melanoma. Expert Rev Dermatol. 2009;4(2):131.

145. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. Semin Oncol Nurs. 2013 Aug;29(3):160-9.

146. J.A. Carlson, G.P. Linette, A. Aplin, B. Ng, A. Slominski. Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. Dermatol Clin, 25 (2007), pp. 541-557.

147. Yoshida H, Kunisada T, Grimm T, Nishimura EK, Nishioka E, Nishikawa SI. Review: melanocyte migration and survival controlled by SCF/c-kit expression. J Investig Dermatol Symp Proc. 2001 Nov;6(1):1-5.

148. Liu, J., Fukunaga-Kalabis, M., Li, L., & Herlyn, M. (2014). Developmental pathways activated in melanocytes and melanoma. Archives of biochemistry and biophysics, 563, 13–21.

149. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr;144(4):500-522.

150. Bronner M. Confetti clarifies controversy: neural crest stem cells are multipotent. Cell Stem Cell. 2015 Mar 5;16(3):217-8.

151. S. Krispin, E. Nitzan, C. Kalcheim. The dorsal neural tube: a dynamic setting for cell fate decisions. Dev. Neurobiol., 70 (2010), pp. 796-812.

152. Kaufman CK, Mosimann C, Fan ZP, Yang S, Thomas AJ, Ablain J, Tan JL, Fogley RD, van Rooijen E, Hagedorn EJ, Ciarlo C, White RM, Matos DA, Puller AC, Santoriello C, Liao EC, Young RA, Zon LI. A zebrafish melanoma model reveals emergence of neural crest identity during melanoma initiation. Science. 2016 Jan 29;351(6272):aad2197.

153. Baggiolini A, Varum S, Mateos JM, Bettosini D, John N, Bonalli M, Ziegler U, Dimou L, Clevers H, Furrer R, Sommer L. Premigratory and migratory neural crest cells are multipotent in vivo. Cell Stem Cell. 2015 Mar 5;16(3):314-22.

154. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1884-1901.

155. Garbe C, Orfanos CE. Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. Pigment Cell Res. 1992;Suppl 2:285-94.

156. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sanchez JL, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. Revista Panam Salud Publica. 2011;30(5):431–438.

157. Yu J, Luo X, Huang H, Zhai Z, Shen Z, Lin H. Clinical Characteristics of Malignant Melanoma in Southwest China: A Single-Center Series of 82 Consecutive Cases and a Meta-Analysis of 958 Reported Cases. PLoS One. 2016 Nov 18;11(11):e0165591.

158. Santos, M. de O. (2018). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Revista Brasileira De Cancerologia, 64(1), 119-120.

159. Craig S, Earnshaw CH, Virós A. Ultraviolet light and melanoma. J Pathol. 2018 Apr;244(5):578-585.

160. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, et al. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2006; 24:3172–3177.

161. Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case–control study. Int J Cancer 1998; 77: 843–848.

162. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell 2012; 150: 251–263.

163. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part D: radiation. Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):751-2.

164. Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E. Fotodermatoloji. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları (2015).

165. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In Vivo. 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11.

166. Griffiths HR, Mistry P, Herbert KE, Lunec J. Molecular and cellular effects of ultraviolet light-induced genotoxicity. Crit Rev Clin Lab Sci. 1998 Jun;35(3):189-237.

167. Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M.S., Pasquini, P., Zanetti, R., Masini, C. et al. (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III.

Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur. J. Cancer 41, 2040–2059.

168. Tan WW, Elston DM, Schulman P, Mir MR, Wu W. (2020, September 01) Malignant Melanoma: Practice Essentials, Background, Etiology. (16.12.2020 from https://emedicine.medscape.com/article/280245-overview#a4).

169. Mulcahy N. Melanoma, Parkinson's: See One, Be Aware of the Other. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/883195. July 19, 2017; Accessed: February 6, 2019.

170. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of eraly-onset melanoma. *Int J Cancer* 2011 May 1. 128 (10):2425-35.)

171. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling. Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):362-5.

172. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S. Update in genetic susceptibility in melanoma. Ann Transl Med. 2015 Sep;3(15):210.

173. Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. J Med Genet. 2016 Jan;53(1):1-14.

174. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. Pigment Cell Melanoma Res. 2015 Mar;28(2):148-60.

175. Bertolotto, C. (2013) Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. Scientifica (Cairo) 2013, 1–22.

176. Zuo, L., Weger, J., Yang, Q., Goldstein, A.M., Tucker, M.A., Walker, G.J. et al. (1996) Germline mutations in the p16(INK4a) binding domain of CDK4 in familial melanoma. Nat. Genet. 12, 97–99.

177. Panayi N, Mendoza E, Breshears E, Burd R (2013). Aberrant Death Pathways in Melanoma. In: Davids L (ed) Recent advances in the biology, therapy and management of melanoma, http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-the-biology-therapy-and-management-of-melanoma/aberrant-death-pathways-in-melanoma.

178. Goldstein, Alisa M. et al. "Pediatric melanoma in melanoma-prone families." Cancer 124 (2018): 3715–3723).

179. Dantonio, P. M., Klein, M. O., Freire, M., Araujo, C. N., Chiacetti, A. C., & Correa, R. G. (2018). Exploring major signaling cascades in melanomagenesis: a rationale route for targetted skin cancer therapy. *Bioscience reports*, *38*(5), BSR20180511.

180. Zhang W, Liu HT. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. Cell Res. 2002 Mar;12(1):9-18.

181. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. Physiol Rev. 1999 Jan;79(1):143-80.

182. Burotto, M., Chiou, V.L., Lee, J.M. and Kohn, E.C. (2014) The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective. Cancer 120, 3446–3456.

183. Yang SH, Sharrock AD, Whitmarsh A. MAP kinase signalling cascades and transcriptionl regulation. Gene 2013; 513 (1):1-13.

184. Morrison DK. MAP kinase pathways. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Nov 1;4(11):a011254.

185. Herrmann, C., Martin, G.A. and Wittinghofer, A. (1995) Quantitative analysis of the complex between p21ras and the Ras-binding domain of the human Raf-1 protein kinase. J. Biol. Chem. 270, 2901–2905.

186. Spoerner, M., Hozsa, C., Poetzl, J.A., Reiss, K., Ganser, P., Geyer, M. et al. (2010) Conformational states of human rat sarcoma (Ras) protein complexed with its natural ligand GTP and their role for effector interaction and GTP hydrolysis. J. Biol. Chem. 285, 39768–39778.

187. Avruch J., Khokhlatchev A., Kyriakis J.M., Luo Z., Tzivion G., Vavvas D. et al. (2001) Ras activation of the Raf kinase: tyrosine kinase recruitment of the MAP kinase cascade. Recent Prog. Horm. Res. 56, 127–155 10.1210/rp.56.1.127.

188. Lopez-Bergami, P. The role of mitogen- and stress-activated protein kinase pathways in melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2011, 24, 902–921.

189. Pullikuth A.K. and Catling A.D. (2007) Scaffold mediated regulation of MAPK signaling and cytoskeletal dynamics: a perspective. Cell. Signal. 19, 1621–1632 10.1016/j.cellsig.2007.04.012.

190. Shaul YD, Seger R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. Biochim Biophys Acta. 2007 Aug;1773(8):1213-26.

191. Khavari TA, Rinn J. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. Cell Cycle. 2007 Dec 1;6(23):2928-31.

192. Widlund HR, Fisher DE. Microphthalamia-associated transcription factor: a critical regulator of pigment cell development and survival. Oncogene. 2003 May 19;22(20):3035-41.

193. Wiesner, T., Kutzner, H., Cerroni, L., Mihm, M. C., Jr, Busam, K. J., & Murali, R. (2016). Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Pathology*, *48*(2), 113–131.

194. Akbani, R., Akdemir, K.C., Aksoy, B.A., Albert, M., Ally, A., Amin, S.B. et al. (2015) Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell 161, 1681–1696.

195. Pratilas CA, Taylor BS, Ye Q, Viale A, Sander C, Solit DB, Rosen N. (V600E)BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 17;106(11):4519-24.,

196. Ball NJ, Yohn JJ, Morelli JG, Norris DA, Golitz LE, Hoeffler JP. Ras mutations in human melanoma: a marker of malignant progression. J Invest Dermatol. 1994 Mar;102(3):285-90.

197. Eferl, R., Wagner, E. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* **3,** 859–868 (2003).

198. Vallarelli AF, Rachakonda PS, André J, Heidenreich B, Riffaud L, Bensussan A, Kumar R, Dumaz N. TERT promoter mutations in melanoma render TERT expression dependent on MAPK pathway activation. Oncotarget. 2016 Aug 16;7(33):53127-53136.

199. Liu SM, Lu J, Lee HC, Chung FH, Ma N. miR-524-5p suppresses the growth of oncogenic BRAF melanoma by targeting BRAF and ERK2. Oncotarget. 2014 Oct 15;5(19):9444-59.

200. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, Gore M, Kaye S, Marais R, Gibbens I, Hackett S, James M, Schuchter LM, Nathanson KL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, Poulin-Costello M, O'Dwyer PJ, Ratain MJ. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. Br J Cancer. 2006 Sep 4;95(5):581-6.

201. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line

treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol. 2009 Jun 10;27(17):2823-30.

202. Jang S, Atkins MB. Treatment of BRAF-mutant melanoma: the role of vemurafenib and other therapies. Clin Pharmacol Ther. 2014 Jan;95(1):24-31.

203. Dummer R., Robert C., Chapman P.B., Sosman J.A., Middleton M.R., Bastholt L. et al. (2008) AZD6244 (ARRY-142886) vs temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced melanoma: an open-label, randomized, multicenter, phase II study. J. Clin. Oncol. 26 (15_suppl.), 9033–9033.

204. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012 Jul 12;367(2):107-14.

205. Huang YF, Xie WJ, Fan HY, Du J. Comparative Risks of High-Grade Adverse Events Among FDA-Approved Systemic Therapies in Advanced Melanoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Oct 15;10:571135.

206. Amaral T, Sinnberg T, Meier F, Krepler C, Levesque M, Niessner H, Garbe C. MAPK pathway in melanoma part II-secondary and adaptive

resistance mechanisms to BRAF inhibition. Eur J Cancer. 2017 Mar;73:93-101.

207. Tanda, E. T., Vanni, I., Boutros, A., Andreotti, V., Bruno, W., Ghiorzo, P., & Spagnolo, F. (2020). Current State of Target Treatment in BRAF Mutated Melanoma. Frontiers in molecular biosciences, 7, 154.

208. Jiang X, Zhou J, Giobbie-Hurder A, Wargo J, Hodi FS. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. Clin Cancer Res. 2013 Feb 1;19(3):598-609.

209. Novartis Pharmaceuticals (2020). A Phase Ib/II, Open Label, Multicenter Study of MCS110 in Combination With PDR001 in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02807844.

210. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20):2135-47.

211. Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: from mutations to medicine. Genes Dev. 2012;26:1131–1155.

212. Sensi M, Nicolini G, Petti C, Bersani I, Lozupone F, Molla A, Vegetti C, Nonaka D, Mortarini R, Parmiani G, Fais S, Anichini A. Mutually exclusive NRASQ61R and BRAFV600E mutations at the single-cell level in the same human melanoma. Oncogene. 2006 Jun 8;25(24):3357-64.

213. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature 2017; 545: 175–180.

214. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. Nature 2012; 485: 502–506.

215. Shain AH, Garrido M, Botton T, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. Nat Genet. 2015; 47:1194–9.

216. Wiesner, T., Kiuru, M., Scott, S. N., Arcila, M., Halpern, A. C., Hollmann, T., Berger, M. F., & Busam, K. J. (2015). NF1 Mutations Are Common in Desmoplastic Melanoma. The American journal of surgical pathology, 39(10), 1357–1362.).

217. Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. Nat Genet. 2015; 47:996–1002.

218. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24:4340-6.

219. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med. 2010; 363:2191–9.

220. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature. 2009; 457:599–602.

221. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. Science 2013; 339: 959–961.

222. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. Science 2013; 339: 957–959.

223. Nagore E, Heidenreich B, Requena C, et al. TERT promoter mutations associate with fast-growing melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2016; 29: 236–238.

224. Griewank KG, Murali R, Puig-Butille JA, et al. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. J Natl Cancer Inst 2014; 106: pii: dju246.

225. Chiba K, Lorbeer FK, Shain AH, et al. Mutations in the promoter of the telomerase gene TERT contribute to tumorigenesis by a two-step mechanism. Science 2017; 357: 1416–1420.

226. Bono A, Tolomio E, Trincone S, et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter <or = 3 mm. *Br J Dermatol*. 2006;155(3):570-573.

227. Ilyas M, Costello CM, Zhang N, Sharma A. The role of the ugly duckling sign in patient education. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1088-1095.

228. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):e17-e27.

229. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018.

230. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition).* Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.

231. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-492.

232. McGovern VJ. The classification of melanoma. *Minn Med*. 1971; 54: 426– 428.

233. Clark WHJ. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: Montagna W, Hu F, eds. *Advances in the Biology of the Skin Volume VIII*. New York: Pergamon Press; 1967: 621– 647.

234. Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, et al. Invasive malignant melanomas lacking competence for metastasis. *Am J Dermatopathol*. 1984;6 Suppl:55-61.

235. Clark WHJ, From L, Bernardino EA, Mihm MCJ. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969; 29: 705– 727.

236. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology*. 1970; 2: 85– 98.

237. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (11): 806– 812.

238. Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23(6):763-770.

239. Gray-Schopfer, V., Wellbrock, C. and Marais, R. (2007) Melanoma biology and new targeted therapy. Nature 445, 851–857.

240. Lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC, Whiteman DC. Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. *Int J Cancer*. 2006;119(3):636-642.

241. Yeh I, Lang UE, Durieux E, et al. Combined activation of MAP kinase pathway and beta-catenin signaling cause deep penetrating nevi. Nat Commun. 2017;8(1):644.

242. Spranger, S., Bao, R. & Gajewski, T. F. Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*. 523, 231–235 (2015).

243. Wiesner T, Murali R, Fried I, et al. A distinct subset of atypical spitz tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression. Am J Surg Pathol. 2012;36(6):818–830.

244. Cohen JN, Joseph NM, North JP, Onodera C, Zembowicz A, LeBoit PE. Genomic analysis of pigmented epithelioid melanocytomas reveals

recurrent alterations in PRKAR1A, and PRKCA genes. Am J Surg Pathol. 2017;41(10):1333–1346.

245. Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. Am J Surg Pathol. 2004;28(1):31–40.

246. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Mod Pathol. 2018 Jan;31(1):24-38.

247. Greaves, W. O., Verma, S., Patel, K. P., Davies, M. A., Barkoh, B. A., Galbincea, J. M., Yao, H., Lazar, A. J., Aldape, K. D., Medeiros, L. J., & Luthra, R. (2013). Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. The Journal of molecular diagnostics: JMD, 15(2), 220–226.

248. Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol* 2014;**45**:1315–1326.

249. Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M., & Zhao, J. J. (2009). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature reviews. Drug discovery*, *8*(8), 627–644.

250. Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, White S, Timms J, Waterfield MD. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for

development, homeostasis, and cancer. Annu Rev Cell Dev Biol. 2001;17:615-75.

251. Śmiech, M.; Leszczyński, P.; Kono, H.; Wardell, C.; Taniguchi, H. Emerging *BRAF* Mutations in Cancer Progression and Their Possible Effects on Transcriptional Networks. *Genes* 2020, *11*, 1342.

252. Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. Melanoma Res. 2012 Feb;22(1):1-8.

253. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, Dummer R, North J, Pincus L, Ruben B, Rickaby W, D'Arrigo C, Robson A, Bastian BC. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. N Engl J Med. 2015 Nov 12;373(20):1926-36.

254. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. Plos Med. 2008;5(6):e120.

255. Mackenzie Ross AD, Haydu LE, Quinn MJ, et al. The association between excision margins and local recurrence in 11,290 thin (T1) primary cutaneous melanomas: a case-control study. Ann Surg Oncol. 2016;23(4):1082–1089.

256. Etzkorn JR, Jew OS, Shin TM, Sobanko JF, Neal DE, Miller CJ. Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining for atypical intraepidermal melanocytic proliferation. J Am Acad Dermatol. 2018;79(6):1109–1116.e1101.

257. Farrahi F, Egbert BM, Swetter SM. Histologic similarities between lentigo maligna and dysplastic nevus: importance of clinicopathologic distinction. J Cutan Pathol. 2005;32(6):405–412.

258. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MM, Michalany N, Bagatin E. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. Am J Clin Pathol. 2014 Oct;142(4):485-91.

259. Price NM, Rywlin AM, Ackerman AB. Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading melanoma: formulated on the basis of proven metastastic lesions. Cancer. 1976;38:2434–2441.

260. Zalaudek I, Cota C, Ferrara G, et al. Flat pigmented macules on sun-damaged skin of the head/neck: junctional nevus, atypical lentiginous nevus, or melanoma in situ? Clin Dermatol. 2014;32(1):88–93.

261. Mar VJ, Wong SQ, Li J, et al. BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histological and molecular signatures of UV damage. Clin Cancer Res. 2013;19(7):4589–4598.

262. Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. Nat Genet. 2015;47(9):996–1002.

263. Mar VJ, Wong SQ, Li J, et al. BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histological and molecular signatures of UV damage. Clin Cancer Res. 2013;19(7):4589–4598.

264. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. Mol Cancer Ther. 2017;16(11):2598–2608.

265. Cota C, Saggini A, Lora V, Kutzner H, Rütten A, Sangüeza O, Requena L, Cerroni L. Uncommon Histopathological Variants of Malignant Melanoma: Part 1. Am J Dermatopathol. 2019 Apr;41(4):243-263.

266. Feng Z, Wu X, Chen V, et al. Incidence and survival of desmoplastic melanoma in the United States, 1992–2007. J Cutan Pathol. 2011;38: 616–624.

267. Massi G, LeBoit PE. Desmoplastic melanoma. In: Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma. 2nd ed. Heidelberg, Germany: Springer; 2014:511–526.

268. Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ, et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. Am J Surg Pathol. 2004;28:1518–1525.

269. Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. Br J Dermatol. 2005;152(4):673–678.

270. McCarthy SW, Scolyer RA, Palmer AA. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. Pathology. 2004 Oct;36(5):445-51.

271. Busam KJ. Cutaneous desmoplastic melanoma. Adv Anat Pathol. 2005 Mar;12(2):92-102.

272. Miller DD, Emley A, Yang S, et al. Mixed versus pure variants of desmoplastic melanoma: a genetic and immunohistochemical appraisal. Mod Pathol. 2012;25:505–515.

273. George E, McClain SE, Slingluff CL, et al. Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. J Cutan Pathol. 2009;36:425–432.

274. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. Nature. 2018;553(7688):347–350.

275. Varey AHR, Goumas C, Hong AM, Mann GJ, Fogarty GB, Stretch JR, Saw RPM, Spillane AJ, Shannon KF, Lee KJ, Quinn MJ, Thompson JF, Scolyer RA. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. Mod Pathol. 2017 Nov;30(11):1538-1550.

276. Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, et al. Desmoplastic melanoma: an updated immunohistochemical analysis of 40 cases with a proposal for an additional panel of stains for diagnosis. J Cutan Pathol. 2016;43(4):313–323.

277. Yeh I, McCalmont TH. Distinguishing neurofibroma from desmoplastic melanoma: the value of the CD34 fingerprint. J Cutan Pathol. 2011 Aug;38(8):625-30.

278. Ramos-Herberth FI, Karamchandani J, Kim J, Dadras SS. SOX10 immunostaining distinguishes desmoplastic melanoma from excision scar. J Cutan Pathol. 2010;37(9):944–952.

279. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. Am J Surg Pathol. 2015;39:1357–1362.

280. Kadokura A, Frydenlund N, Leone DA, et al. Neurofibromin protein loss in desmoplastic melanoma subtypes: implicating NF1 allelic loss as a distinct genetic driver? Hum Pathol. 2016;53:82–90.

281. Lazova R, Pornputtapong N, Halaban R, et al. Spitz nevi and Spitzoid melanomas: exome sequencing and comparison with conventional melanocytic nevi and melanomas. Mod Pathol. 2017;30(5):640–649.

282. Newman S, Fan L, Pribnow A, et al. Clinical genome sequencing uncovers potentially targetable truncations and fusions of MAP3K8 in spitzoid and other melanomas. Nature Med. 2019;25(4):597–602.

283. Paniago-Pereira C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of large spindle and/or epithelioid cells (Spitz's nevus). Arch Dermatol. 1978;114(12):1811–1823.

284. Lott JP, Wititsuwannakul J, Lee JJ, Ariyan S, Narayan D, Kluger HH, Lazova R. Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: the Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008. J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1077-82.

285. Walsh N, Crotty K, Palmer A, McCarthy S. Spitz nevus versus spitzoid malignant melanoma: an evaluation of the current distinguishing histopathologic criteria. Hum Pathol. 1998 Oct;29(10):1105-12.

286. Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG 3rd, Lupton GP, Graham JH. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). Am J Surg Pathol. 1989 Nov;13(11):931-9.

287. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL. Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. Arch Dermatol. 1999 Mar;135(3):282-5.

288. Kamino H, Flotte TJ, Misheloff E, Alba Greco M, Ackerman AB. Eosinophilic globules in Spitz's nevi: new findings and a diagnostic sign. Am J Dermatopathol. 1979;1:319–324.

289. Hantschke M, Bastian BC, LeBoit PE. Consumption of the epidermis: a diagnostic criterion for the differential diagnosis of melanoma and Spitz nevus. Am J Surg Pathol. 2004;28(12):1621–1625.

290. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, North JP, Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, Bastian BC, Yeh I. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. Mod Pathol. 2020 Jun;33(6):1122-1134.

291. Gerami P, Busam K, Cochran A, Cook MG, Duncan LM, Elder DE, Fullen DR, Guitart J, LeBoit PE, Mihm MC Jr, Prieto VG, Rabkin MS, Scolyer RA, Xu X, Yun SJ, Obregon R, Yazdan P, Cooper C, Weitner BB, Rademaker A, Barnhill RL. Histomorphologic assessment and interobserver

diagnostic reproducibility of atypical spitzoid melanocytic neoplasms with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2014 Jul;38(7):934-40.

292. Li LX, Crotty KA, McCarthy SW, Palmer AA, Kril JJ. A zonal comparison of MIB1-Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. Am J Dermatopathol. 2000;22(6):489–495.

293. Ritter A, Tronnier M, Vaske B, Mitteldorf C. Reevaluation of established and new criteria in differential diagnosis of Spitz nevus and melanoma. Arch Dermatol Res. 2018 May;310(4):329-342.

294. Taylor LA, O'Day C, Dentchev T, et al. p15 expression differentiates nevus from melanoma. Am J Pathol. 2016;186(12):3094–3099.

295. Lee S, Barnhill RL, Dummer R, et al. TERT promoter mutations are predictive of aggressive clinical behavior in patients with spitzoid melanocytic neoplasms. Sci Rep. 2015;5:11200.

296. Requena C, Botella R, Nagore E, et al. Characteristics of spitzoid melanoma and clues for differential diagnosis with spitz nevus. Am J Dermatopathol. 2012;34(5):478–486.

297. Star P, Goodwin A, Kapoor R, et al. Germline BAP1-positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. Eur J Cancer. 2018;92:48–53.

298. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. Am J Pathol. 2000; 157:967–72.

299. Yeh I, Botton T, Talevich E, et al. Activating MET kinase rearrangements in melanoma and Spitz tumours. Nat Commun. 2015;6:7174.

300. Yeh I, Tee MK, Botton T, et al. NTRK3 kinase fusions in Spitz tumours. J Pathol. 2016;240(3):282–290.

301. Wiesner T, He J, Yelensky R, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun. 2014;5:3116.

302. Wang Y, Zhao Y, Ma S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. BMC Cancer. 2016;16:691.

303. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. JAMA Dermatol. 2013;149(11):1281–1288.

304. Costello CM, Pittelkow MR, Mangold AR. Acral melanoma and mechanical stress on the plantar surface of the foot. New Engl J Med. 2017;377(4):395–396.

305. Carrera C, Gual A, Diaz A, et al. Prognostic role of the histological subtype of melanoma on the hands and feet in Caucasians. Melanoma Res. 2017;27(4):315–320.

306. Yeh I, Jorgenson E, Shen L, et al. Targeted genomic profiling of acral melanoma. J Natl Cancer Inst. 2019;111(10):1068–1077.

307. Moon KR, Choi YD, Kim JM, et al. Genetic alterations in primary acral melanoma and acral melanocytic nevus in Korea: common mutated genes show distinct cytomorphological features. J Invest Dermatol. 2018;138(4):933–945.

308. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. Cancer Res. 2000;60:1968–1973.

309. Scanlon P, Tian J, Zhong J, et al. Enhanced immunohistochemical detection of neural infiltration in primary melanoma: is there a clinical value? Hum Pathol. 2014;45(8):1656–1663.

310. Nakamura Y, Fujisawa Y, Teramoto Y, et al. Tumor-to-bone distance of invasive subungual melanoma: an analysis of 30 cases. J Dermatol. 2014;41(10):872–877.

311. Clemente C, Zurrida S, Bartoli C, Bono A, Collini P, Rilke F. Acral-lentiginous naevus of plantar skin. Histopathology. 1995;27:549–555.

312. Saida T, Koga H, Goto Y, Uhara H. Characteristic distribution of melanin columns in the cornified layer of acquired acral nevus: an important clue for histopathologic differentiation from early acral melanoma. Am J Dermatopathol. 2011;33(5):468–473.

313. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, et al. The mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. Pigment Cell Melanoma Res. 2014;27(5):835–838.

314. Liang WS, Hendricks W, Kiefer J, et al. Integrated genomic analyses reveal frequent TERT aberrations in acral melanoma. Genome Res. 2017;27(4):524–532.

315. Niu HT, Zhou QM, Wang F, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase break points and oncogenic mutation profiles in acral/mucosal melanomas. Pigment Cell Melanoma Res. 2013;26(5):646–653.

316. Turner J, Couts K, Sheren J, et al. Kinase gene fusions in defined subsets of melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2017;30(1):53–62.

317. Merkel EA, Gerami P. Malignant melanoma of sun-protected sites: a review of clinical, histological, and molecular features. Lab Invest. 2017;97(6):630–635.

318. Saida T, Kawachi S, Takata M, et al. Histopathological characteristics of malignant melanoma affecting mucous membranes: a unifying concept of histogenesis. Pathology. 2004;36(5):404–413.

319. McGovern VJ, Cochran AJ, Van der EEP, Little JH, MacLennan R. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 Sydney classification. Pathology. 1986;18:12–21.

320. Scholz SL, Cosgarea I, Susskind D, et al. NF1 mutations in conjunctival melanoma. Br J Cancer. 2018;118(9):1243–1247.

321. Sexton FM, Maize JC. Melanotic macules and melanoacanthomas of the lip: a comparative study with census of the basal melanocyte population. Am J Dermatopathol. 1987;9:438–444.

322. Prieto VG, Dehner LP, Pfeiffer JD, Wick MR. Genital and mucosal melanocytic tumors. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds.

WHO Classification of Skin Tumours. Lyon, France: IARC; 2018:121–122. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11.

323. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. J Pathol. 2013;230(3):261–269.

324. Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. Melanoma Res. 2018;28(4):259–270.

325. Kim HS, Jung M, Kang HN, et al. Oncogenic BRAF fusions in mucosal melanomas activate the MAPK pathway and are sensitive to MEK/PI3K inhibition or MEK/CDK4/6 inhibition. Oncogene. 2017;36(23):3334–3345.

326. Swaminathan SS, Field MG, Sant D, et al. Molecular characteristics of conjunctival melanoma using whole-exome sequencing. JAMA Ophthalmol. 2017;135(12):1434–1437.

327. Rivolta C, Royer-Bertrand B, Rimoldi D, et al. UV light signature in conjunctival melanoma; not only skin should be protected from solar radiation. J Hum Genet. 2016;61(4):361–362.

328. Alper J, Holmes LB, Mihm MCJ. Birthmarks with serious medical significance: nevocellular nevi, sebaceous nevi, and multiple cafe au lait spots. J Pediatr. 1979;95:696–700.

329. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol. 2006;155(1):1–8.

330. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. Plast Reconstr Surg. 2005;116(7):1902–1909.
331. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevis Smitt JH, van der Horst CM. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. Br J Plast Surg. 2004;57(8):707–719.
332. Xu X, Bellucci KS, Elenitsas R, Elder DE. Cellular nodules in congenital pattern nevi. J Cutan Pathol. 2004;31(2):153–159.
333. Hendrickson MR, Ross JC. Neoplasms arising in congenital giant nevi: morphologic study of seven cases and a review of the literature. Am J Surg Pathol. 1981;5(2):109–135.
334. Yelamos O, Arva NC, Obregon R, et al. A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children. Am J Surg Pathol. 2015;39(3):405–415.
335. Heper A, Lebe B, Demirkesen C, Kaygusuz G, Kuzu I, Erdem Ö, Akalın T, Yaman B, Aydın Ö. Kongenital nevüslerde proliferatif nodül. In: Demirkesen C, editör. Deri Tümörleri. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2018. p.135.
336. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. J Invest Dermatol. 2007;127(1):179–182.

337. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. J Invest Dermatol. 2014;134(4):1067–1074.

338. Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. J Invest Dermatol. 2015;135(3):816–823.

339. Fan Y, Lee S, Wu G, et al. Telomerase expression by aberrant methylation of the TERT promoter in melanoma arising in giant congenital nevi. J Invest Dermatol. 2016;136(1):339–342.

340. Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. Am J Pathol. 2002;161(4):1163–1169.

341. Zembowicz A, Phadke PA. Blue nevi and variants: an update. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(3):327–336.

342. Harris GR, Shea CR, Horenstein MG, Reed JA, Burchette JL Jr, Prieto VG. Desmoplastic (sclerotic) nevus: an underrecognized entity that resembles dermatofibroma and desmoplastic melanoma. Am J Surg Pathol. 1999;23(7):786–794.

343. Zembowicz A. Blue nevi and related tumors. Clin Lab Med. 2017;37(3):401–415.

344. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: a comprehensive review of the literature. ANZ J Surg. 2017;87(5):345–349.

345. Barnhill RL, Argenyi Z, Berwick M, et al. Atypical cellular blue nevi (cellular blue nevi with atypical features): lack of consensus for diagnosis and distinction from cellular blue nevi and malignant melanoma ("malignant blue nevus"). Am J Surg Pathol. 2008;32(1):36–44.

346. Griewank KG, Muller H, Jackett LA, et al. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. Mod Pathol. 2017;30(7):928–939.

347. Maize JC Jr, McCalmont TH, Carlson JA, Busam KJ, Kutzner H, Bastian BC. Genomic analysis of blue nevi and related dermal melanocytic proliferations. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1214–1220.

348. Costa S, Byrne M, Pissaloux D, et al. Melanomas associated with blue nevi or mimicking cellular blue nevi: clinical, pathologic, and molecular study of 11 cases displaying a high frequency of GNA11 mutations, BAP1 expression loss, and a predilection for the scalp. Am J Surg Pathol. 2016;40(3):368–377.

349. Chan MP, Andea AA, Harms PW, et al. Genomic copy number analysis of a spectrum of blue nevi identifies recurrent aberrations of entire chromosomal arms in melanoma ex blue nevus. Mod Pathol. 2016;29(3):227–239.

350. Damato BE, Coupland SE (2012) Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. Eye (Lond) 26(2):292–299.

351. Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D (2016) BAP1: gene of the month. J Clin Pathol 69(9): 750–3.

352. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL (2005) Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. Ophthalmology 112(9):1599–1607.

353. Coupland SE, Campbell I, Damato B (2008) Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. Ophthalmology 115(10):1778–1785.

354. Damato B (2001) Detection of uveal melanoma by optometrists in the United Kingdom. Ophthalmic Physiol Opt 21(4):268–271.

355. Kivelä T, Mäkitie T, Al-Jamal RT, Toivonen P. Microvascular loops and networks in uveal melanoma. Can J Ophthalmol. 2004 Jun;39(4):409-21.

356. De la Cruz PO Jr, Specht CS, McLean IW (1990) Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. Cancer 65(1):112–115.

357. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T (1999) Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 40(11):2471–2480.

358. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T (2001) Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 42(7):1414–1421.

359. Al-Jamal RT, Kivela T (2011) Prognostic associations of insulin-like growth factor-1 receptor in primary uveal melanoma. Can J Ophthalmol 46(6):471–476.

360. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, Bartolazzi A, Jager MJ, Larsson O (2002) Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor

for metastatic disease and a potential therapeutic target. Invest Ophthalmol Vis Sci 43(1):1–8.

361. Kalirai H, Dodson A, Faqir S, Damato BE, Coupland SE (2014) Lack of BAP1 protein expression in uveal melanoma is associated with increased metastatic risk and has utility in routine prognostic testing. Br J Cancer 111(7):1373–1380.

362. Moore, A. R., Ceraudo, E., Sher, J. J., Guan, Y., Shoushtari, A. N., Chang, M. T., Zhang, J. Q., Walczak, E. G., Kazmi, M. A., Taylor, B. S., Huber, T., Chi, P., Sakmar, T. P., & Chen, Y. (2016). Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. Nature genetics, 48(6), 675–680.

363. Shain AH, Bastian BC (2016) From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer 16(6):345–358.

364. Van Essen TH, van Pelt SI, Versluis M, Bronkhorst IH, van Duinen SG, Marinkovic M, Kroes WG, Ruivenkamp CA, Shukla S, de Klein A, Kilic E, Harbour JW, Luyten GP, van der Velden PA, Verdijk RM, Jager MJ (2014) Prognostic parameters in uveal melanoma and their association with BAP1 expression. Br J Ophthalmol 98(12):1738–1743.

365. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM (2013) Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. Nat Genet 45(2):133–135.

366. Decatur, C. L., Ong, E., Garg, N., Anbunathan, H., Bowcock, A. M., Field, M. G., & Harbour, J. W. (2016). Driver Mutations in Uveal Melanoma:

Associations With Gene Expression Profile and Patient Outcomes. *JAMA ophthalmology*, *134*(7), 728–733.

367. Epping MT, Wang L, Edel MJ, Carlée L, Hernandez M, Bernards R. The human tumor antigen PRAME is a dominant repressor of retinoic acid receptor signaling. Cell. 2005 Sep 23;122(6):835-47.

368. Field MG, Durante MA, Decatur CL, Tarlan B, Oelschlager KM, Stone JF, Kuznetsov J, Bowcock AM, Kurtenbach S, Harbour JW (2016) Epigenetic reprogramming and aberrant expression of PRAME are associated with increased metastatic risk in Class 1 and Class 2 uveal melanomas. Oncotarget 7(37): 59209–59219.

369. Krishna Y, Kalirai H, Thornton S, Damato BE, Heimann H, Coupland SE (2016) Genetic findings in treatmentnaive and proton-beam-radiated iris melanomas. Br J Ophthalmol 100(7):1012–1016.

370. Henriquez F, Janssen C, Kemp EG, Roberts F (2007) The T1799A BRAF mutation is present in iris melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 48(11):4897–4900.

371. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. J Am Acad Dermatol. 2012;68(4):568–575.

372. Dessinioti C, Dimou N, Geller AC, et al. Distinct clinicopathological and prognostic features of thin nodular primary melanomas: an international study from 17 centers [published online ahead of print March 3, 2019]. J Natl Cancer Inst.

373. Skala SL, Arps DP, Zhao L, et al. Comprehensive histopathological comparison of epidermotropic/dermal metastatic melanoma and primary nodular melanoma. Histopathology. 2018;72(3):472–480.

374. Gerami P, Shea C, Stone MS. Angiotropism in epidermotropic metastatic melanoma: another clue to the diagnosis. Am J Dermatopathol. 2006;28(5):429–433.

375. Lestre S, Joao A, Ponte P, et al. Intraepidermal epidermotropic metastatic melanoma: a clinical and histopathological mimicker of melanoma in situ occurring in multiplicity. J Cutan Pathol. 2011;38(6):514–520.

376. Ruhoy SM, Prieto VG, Eliason SL, Grichnik JM, Burchette JL Jr, Shea CR. Malignant melanoma with paradoxical maturation. Am J Surg Pathol. 2000;24(12):1600–1614.

377. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, Calista D, Kanetsky PA, Pinkel D, Bastian BC. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. Science. 2006 Jul 28;313(5786):521-2.

378. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. Mod Pathol. 2006 Feb;19 Suppl 2:S71-87.

379. Scolyer RA, Balamurgan T, Busam K, Elder D, Evans A, Gershenwald J, Frishberg DP, McMenamin M, Prieto VG, Shiau C, Swetter S, van den Oord J. (2019) *Invasive Melanoma, Histopathology Reporting Guide, 2nd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia.* ISBN: 978-1-925687-32-3.

380. Wright, F. C., Souter, L. H., Kellett, S., Easson, A., Murray, C., Toye, J., McCready, D., Nessim, C., Ghazarian, D., Hong, N., Johnson, S., Goldstein, D. P., Petrella, T., & Melanoma Disease Site Group (2019). Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. Current oncology (Toronto, Ont.), 26(4), e541–e550.

381. Arcega, R., Yong, W. H., & Xu, H. (2015). Malignant melanoma mimicking giant cell variant of glioblastoma multiforme: a case report and review of literature. *International journal of clinical and experimental pathology*, *8*(5), 5929–5933.

382. Esmaeli B, Roberts D, Ross M, Fellman M, Cruz H, Kim SK, Prieto VG. Histologic features of conjunctival melanoma predictive of metastasis and death (an American Ophthalmological thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2012 Dec;110:64-73.

383. Collage of American Pathologists [Internet]. Grossniklaus HE, Finger PT, Harbour JW, Kivëla T; Jun 2017. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Uveal Melanoma; 2017 Jun (cited 2021 Oct 10). Available from: https://documents.cap.org/protocols/cp-uveal-melanoma-17protocol-4000.pdf

384. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Cater J, Tardio D, Barrett J. Diffuse choroidal melanoma. Clinical features predictive of metastasis. Arch Ophthalmol 1996; 114:956–963.

385. Demerci H, Shields CL, Shields JA, Honavar S, Eagle RC Jr. Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. Retina 2002; 22:698–706.

386. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1931; 36:131–142.

387. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. Am J Ophthalmol 1978; 86:557–564.

388. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. Am J Ophthalmol 1983; 96:502–509.

389. Bronkhorst IH, Jager MJ. Uveal melanoma: the inflammatory microenvironment. J Innate Immun. 2012;4(5-6):454-62.

390. Jain, P., Finger, P. T., Damato, B., Coupland, S. E., Heimann, H., Kenawy, N., Brouwer, N. J., Marinkovic, M., Van Duinen, S. G., Caujolle, J. P., Maschi, C., Seregard, S., Pelayes, D., Folgar, M., Yousef, Y. A., Krema, H., Gallie, B., Calle-Vasquez, A., & American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force (2019). Multicenter, International Assessment of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual for Conjunctival Melanoma. *JAMA ophthalmology*, *137*(8), 905–911. Advance online publication.

391. Jager, M.J., Shields, C.L., Cebulla, C.M. *et al.* Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* **6,** 24 (2020).

392. Fröhlich SM, Cazzaniga S, Kaufmann LS, Hunger RE, Seyed Jafari SM. A Retrospective Cohort Study on Patients with Lentigo Maligna Melanoma. Dermatology. 2019;235(4):340-345.

393. Matas-Nadal C, Malvehy J, Ferreres JR, Boada A, Bodet D, Segura S, Salleras M, Azon A, Bel-Pla S, Bigata X, Campoy A, Curcó N, Dalmau J, Formigon M, Gonzalez A, Just M, Llistosella E, Nogues ME, Pedragosa R, Pujol JA, Sabat M, Smandia JA, Zaballos P, Puig S, Martí RM. Increasing incidence of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in Catalonia. Int J Dermatol. 2019 May;58(5):577-581.

394. Chen, L. L., Jaimes, N., Barker, C. A., Busam, K. J., & Marghoob, A. A. (2013). Desmoplastic melanoma: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *68*(5), 825–833.

395. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol.* (1948) 24:591–609.

396. Hillen LM, Van den Oord J, Geybels MS, Becker JC, Zur Hausen A, Winnepenninckx V. Genomic Landscape of Spitzoid Neoplasms Impacting Patient Management. Front Med (Lausanne). 2018 Dec 13; 5:344.

397. Requena C, Requena L, Kutzner H, Sanchez Yus E. Spitz nevus: a clinicopathological study of 349 cases. *Am J Dermatopathol.* (2009) 31:107–16.

398. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, Lipson D, Otto G, Brennan K, Murali R, Garrido M, Miller VA, Ross JS, Berger MF,

Sparatta A, Palmedo G, Cerroni L, Busam KJ, Kutzner H, Cronin MT, Stephens PJ, Bastian BC. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun. 2014; 5:3116.

399. Ravaioli GM, Dika E, Lambertini M, Chessa MA, Fanti PA, Patrizi A. Acral melanoma: correlating the clinical presentation to the mutational status. G Ital Dermatol Venereol. 2019 Oct;154(5):567-572.

400. Hall KH, Rapini RP. Acral Lentiginous Melanoma. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559113/

401. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Herrera-Gómez Á, Cuellar-Hubbe M. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. Ann Surg Oncol. 2016 Dec;23(13):4189-4194.

402. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, Yang TS, Chiang HF, Wei FC, Kuo TT, Yang CH. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. Melanoma Res. 2004 Dec;14(6):537-41.

403. Wei X, Wu D, Li H, Zhang R, Chen Y, Yao H, Chi Z, Sheng X, Cui C, Bai X, Qi Z, Li K, Lan S, Chen L, Guo R, Yao X, Mao L, Lian B, Kong Y, Dai J, Tang B, Yan X, Wang X, Li S, Zhou L, Balch CM, Si L, Guo J. The Clinicopathological and Survival Profiles Comparison Across Primary Sites in Acral Melanoma. Ann Surg Oncol. 2020 Sep;27(9):3478-3485.

404. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):427-34.

405. Huang K, Fan J, Misra S. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival in the United States, 2006-2015, an Analysis of the SEER Registry. J Surg Res. 2020 Jul; 251:329-339.

406. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkesen C, Demiriz M, Cetin ED, Ince U, Akalin T, Demirkan NC, Lebe B, Erdem O, Gokoz O, Sakiz D, Demireli PT, Astarci HM, Adim SB, Zemheri IE, Acikalin A, Yaman B, Aydin O, Bassorgun CI. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(23):10451-6.

407. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. Jpn J Clin Oncol. 2006 Dec;36(12):794-9.

408. Ozdemir F, Errico MA, Yaman B, Karaarslan I. Acral lentiginous melanoma in the Turkish population and a new dermoscopic clue for the diagnosis. Dermatol Pract Concept. 2018;8(2)140-148.

409. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664–1678.

410. Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murao N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shibayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Nakamura Y, Shimiauchi T, Fujii K, Fujimoto M, Ihn H, Katoh N. Clinical and histopathological characteristics and survival analysis of 4594 Japanese patients with melanoma. Cancer Med. 2019 May;8(5):2146-2156.

411. Schaefer, T., Satzger, I., & Gutzmer, R. (2017). Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine*, *96*(1), e5753.

412. Lian B, Cui CL, Zhou L, Song X, Zhang XS, Wu D, Si L, Chi ZH, Sheng XN, Mao LL, Wang X, Tang BX, Yan XQ, Kong Y, Dai J, Li SM, Bai X, Zheng N, Balch CM, Guo J. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma: an analysis of 706 prospectively-followed patients. Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):868-873.

413. Belysheva, T. S., Vishnevskaya, Y. V., Nasedkina, T. V., Emelyanova, M. A., Abramov, I. S., Orlova, K. V., Lubchenko, L. N., Utyashev, I. A., Doroshenko, M. B., Demidov, L. V., & Aliev, M. D. (2019). Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports. *Diagnostic pathology*, *14*(1), 21.

414. Clemmensen OJ, Kroon S. The histology of "congenital features" in early acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Oct. 19(4):742-6.

415. Rhodes AR. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. Med Clin North Am. 1986 Jan;70(1):3-37.

416. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, Wasti Q, Kopf AW, Bart RS. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. J Am Acad Dermatol. 1997 Mar;36(3 Pt 1):409-16.

417. Viana, A., Goulart, E., Gontijo, B., & Bittencourt, F. V. (2017). A prospective study of patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma. *Anais brasileiros de dermatologia*, *92*(2), 200–205.

418. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S; aRED. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2013 Mar;68(3):493-8.e1-14.

419. Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm MC Jr, Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called 'malignant blue nevus'. Am J Surg Pathol. 2001 Mar;25(3):316-23.

420. Seider MI, Mruthyunjaya P. Molecular Prognostics For Uveal Melanoma. Retina. 2018 Feb;38(2):211-219.

421. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Long-term risk of melanoma-related mortality for patients with uveal melanoma treated with proton beam therapy. JAMA Ophthalmol 2015; 133:792–796.

422. Xie, M., Wu, Q., Wang, Y., Ge, S., & Fan, X. (2020). Publication trends of research on uveal melanoma during 2000-2020: a 20-year bibliometric study. *Annals of translational medicine*, *8*(21), 1463.

423. Komatsubara KM, Carvajal RD. Immunotherapy for the Treatment of Uveal Melanoma: Current Status and Emerging Therapies. Curr Oncol Rep 2017; 19:45.

424. Enninga, E., Moser, J. C., Weaver, A. L., Markovic, S. N., Brewer, J. D., Leontovich, A. A., Hieken, T. J., Shuster, L., Kottschade, L. A., Olariu, A., Mansfield, A. S., & Dronca, R. S. (2017). Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992-2011. *Cancer medicine*, *6*(10), 2203–2212.

425. Xiao, Y., Peng, S., Hu, Y., Zhang, J., & Cao, X. (2020). Development and validation of prognostic nomogram in patients with nonmetastatic malignant melanoma: a SEER population-based study. *Cancer medicine*, *9*(22), 8562–8570.

426. Giavina-Bianchi, M. H., Festa-Neto, C., Sanches, J. A., Teixeira, M. P., & Waldvogel, B. C. (2020). Worse survival of invasive melanoma patients in men and "de novo" lesions. *Anais brasileiros de dermatologia*, *95*(2), 158–164.

427. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, Soler B. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. Actas Dermosifiliogr. 2013 Nov;104(9):789-99.

428. Baykal C, Atci T, Polat Ekinci A, Buyukbabani N. An update on cutaneous melanoma in Turkey: evaluation of 19-year data in a single tertiary centre and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb;31(2):236-240.

429. Haenssle HA, Hoffmann S, Buhl T, Emmert S, Schön MP, Bertsch HP, Rosenberger A. Assessment of melanoma histotypes and associated patient related factors: basis for a predictive statistical model. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 Jan;13(1):37-45. English, German.

430. Tuthill RJ, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Sondak VK; Southwest Oncology Group. Risk assessment in localized primary cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study evaluating nine factors and a test of the Clark logistic regression prediction model. Am J Clin Pathol. 2002 Oct;118(4):504-11.

431. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. J Clin Oncol. 2012 May 1;30(13):1462-7.

432. Svedman, F. C., Pillas, D., Taylor, A., Kaur, M., Linder, R., & Hansson, J. (2016). Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe- a systematic review of the literature. *Clinical epidemiology*, *8*, 109–122.

433. Rotaru, M., Jitian, C. R., & Iancu, G. M. (2019). A 10-year retrospective study of melanoma stage at diagnosis in the academic emergency hospital of Sibiu county. *Oncology letters*, *17*(5), 4145–4148.

434. Cymerman, R. M., Shao, Y., Wang, K., Zhang, Y., Murzaku, E. C., Penn, L. A., Osman, I., & Polsky, D. (2016). De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *Journal of the National Cancer Institute*, *108*(10), djw121.

435. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Lieblich L, Lew R, Harris MN, Roses DF, Gumport SL, Ragaz A, Waldo E, Levine J, Levenstein M, Koenig R, Bart RS, Trau H. Favorable prognosis for malignant melanomas associated with acquired melanocytic nevi. Arch Dermatol. 1983 Jun;119(6):455-62.

436. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, Barnhill R. Sun exposure and mortality from melanoma. J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):195-9.

437. Marasigan V, Güvenç C, Oord JJ, Stas M, Boecxstaens V, Bechter O, Wolter P, Lambrechts D, Garmyn M. Solar Lentigines are Associated with Better Outcome in Cutaneous Melanoma. Acta Derm Venereol. 2019 Jul 17;99(12):1154-1159.

438. Timerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ, Nambudiri VE, Hodi FS, Claus EB, Ibrahim N, Lin JY. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. Oncotarget. 2017 Jan 24;8(4):6873-6882.

439. Mishra K, Barnhill RL, Paddock LE, Fine JA, Berwick M. Histopathologic variables differentially affect melanoma survival by age at diagnosis. Pigment Cell Melanoma Res. 2019 Jul;32(4):593-600.

440. Fortes, C., Mastroeni, S., Bonamigo, R., Mannooranparampil, T., Marino, C., Michelozzi, P., Passarelli, F., & Boniol, M. (2016). Can ultraviolet radiation act as a survival enhancer for cutaneous melanoma? *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, *25*(1), 34–40.

441. Crookes TR, Scolyer RA, Lo S, Drummond M, Spillane AJ. Extranodal spread is associated with recurrence and poor survival in stage III cutaneous melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(5):1378–1385.

442. Bregeon B, Nguyen JM, Varey E, Quereux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Khammari A, Dreno B. Positive margins after surgical excision of locoregional cutaneous melanoma metastasis and their impact on patient outcome. Eur J Dermatol. 2018 Oct 1;28(5):661-667.

443. Marshall HT, Djamgoz MBA. Immuno-oncology: emerging targets and combination therapies. *Front Oncol.* (2018) 8:315.

444. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès–Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* (2017) 14:717–34.

445. Maibach, F., Sadozai, H., Seyed Jafari, S. M., Hunger, R. E., & Schenk, M. (2020). Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Frontiers in immunology*, *11*, 2105.

446. Thomas NE, Busam KJ, From L, Kricker A, Armstrong BK, Anton-Culver H, Gruber SB, Gallagher RP, Zanetti R, Rosso S, Dwyer T, Venn A, Kanetsky PA, Groben PA, Hao H, Orlow I, Reiner AS, Luo L, Paine S,

Ollila DW, Wilcox H, Begg CB, Berwick M. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. J Clin Oncol. 2013 Nov 20;31(33):4252-9.

447. Maibach, F., Sadozai, H., Seyed Jafari, S. M., Hunger, R. E., & Schenk, M. (2020). Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Frontiers in immunology*, *11*, 2105.

448. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. Cancer. 1996 Apr 1;77(7):1303-10.

449. Larsen TE, Grude TH. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. 3. The relation between the tumour-associated lymphocyte infiltration and age and sex, tumour cell type, pigmentation, cellular atypia, mitotic count, depth of invasion, ulceration, tumour type and prognosis. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1978 Nov;86A(6):523-30.

450. Burton AL, Roach BA, Mays MP, Chen AF, Ginter BA, Vierling AM, Scoggins CR, Martin RC, Stromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. Am Surg. 2011 Feb;77(2):188-92.

451. Lerner BA, Stewart LA, Horowitz DP, Carvajal RD. Mucosal Melanoma: New Insights and Therapeutic Options for a Unique and Aggressive Disease. Oncology (Williston Park) 2017 Nov 15;31(11):e23-e32.

452. Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, et al. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *Oncologist*. 2016;21(7):848-854.

453. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer. 2005; 103:1000-7.

454. Konuthula N, Khan MN, Parasher A, Del Signore A, Genden EM, Govindaraj S, Iloreta AM. The presentation and outcomes of mucosal melanoma in 695 patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2017 Jan;7(1):99-105.

455. Al-Haseni A, Vrable A, Qureshi MM, Mathews S, Pollock S, Truong MT, Sahni D. Survival outcomes of mucosal melanoma in the USA. Future Oncol. 2019 Dec;15(34):3977-3986.

456. Cinotti E, Chevallier J, Labeille B, Cambazard F, Thomas L, Balme B, Leccia MT, D'Incan M, Vercherin P, Douchet C, Rubegni P, Perrot JL. Mucosal melanoma: clinical, histological and c-kit gene mutational profile of 86 French cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov;31(11):1834-1840.

457. Head and Neck. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York, NY: Springer; 2016.

458. Chacón, M., Pfluger, Y., Angel, M., Waisberg, F., & Enrico, D. (2020). Uncommon Subtypes of Malignant Melanomas: A Review Based on Clinical and Molecular Perspectives. *Cancers*, *12*(9), 2362.

459. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, et al. Update on primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol. 2014; 71:366–75.

460. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005; 353:2135–17.

461. Dumaz N., Jouenne F., Delyon J., Mourah S., Bensussan A., Lebbé C. Atypical BRAF and NRAS Mutations in Mucosal Melanoma. Cancers. 2019; 11:1133.

462. Newell F., Kong Y., Wilmott J.S., Johansson P.A., Ferguson P.M., Cui C., Li Z., Kazakoff S.H., Burke H., Dodds T.J., et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. Nat. Commun. 2019; 10:3163.

463. Yang, K., Oak, A., Slominski, R. M., Brożyna, A. A., & Slominski, A. T. (2020). Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets. *International journal of molecular sciences*, *21*(10), 3535.

464. Sheng X., Kong Y., Li Y., Zhang Q., Si L., Cui C., Chi Z., Tang B., Mao L., Lian B., et al. GNAQ and GNA11 mutations occur in 9.5% of mucosal melanoma and are associated with poor prognosis. Eur. J. Cancer. 2016; 65:156–163.

465. Cirenajwis H., Lauss M., Ekedahl H., Törngren T., Kvist A., Saal L.H., Olsson H., Staaf J., Carneiro A., Ingvar C., et al. NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. Mol. Oncol. 2017; 11:438–451.

466. Bender GN, Maglinte DD, McLarney JH, Rex D, Kelvin FM. Malignant melanoma: patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging

studies, and clinical relevance. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2392-400.

467. Mignard, Claire et al. “Efficacy of Immunotherapy in Patients with Metastatic Mucosal or Uveal Melanoma.” *Journal of oncology* vol. 2018 1908065. 2 Dec. 2018.

468. Sagiv O, Thakar SD, Kandl TJ, et al. Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 Inhibitors for 5 Patients With Conjunctival Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(11):1236–1241.

469. Kaštelan S, Gverović Antunica A, Beketić Orešković L, Salopek Rabatić J, Kasun B, Bakija I. Conjunctival Melanoma- Epidemiological Trends and Features. Pathol Oncol Res. 2018 Oct;24(4):787-796.

470. Berta-Antalics AI, Kruse FE, Holbach L. Pathologie und Prognosefaktoren konjunktivaler Melanome [Pathology and prognostic factors of conjunctival melanoma]. Ophthalmologe. 2015 Nov;112(11):892, 894-8.

471. Shildkrot Y, Wilson MW. Conjunctival melanoma: pitfalls and dilemmas in management. Curr Opin Ophthalmol. 2010 Sep;21(5):380-6.

472. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Jan;46(1):75-82.

473. Fu Q, Chen N, Ge C, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2019;8(7):1593806.

474. Cao J, Brouwer NJ, Richards KE, et al. PD-L1/PD-1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in conjunctival melanoma. *Oncotarget*. 2017;8(33):54722-54734.

475. Koç İ, Kıratlı H. Current Management of Conjunctival Melanoma Part 1: Clinical Features, Diagnosis and Histopathology. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(5):293-303.

476. Taban M, Traboulsi EI. Malignant melanoma of the conjunctiva in children: a review of the international literature 1965-2006. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007 Sep-Oct;44((5)):277–82.

477. Wolf, J., Auw-Haedrich, C., Schlecht, A., Boneva, S., Mittelviefhaus, H., Lapp, T., Agostini, H., Reinhard, T., Schlunck, G., & Lange, C. (2020). Transcriptional characterization of conjunctival melanoma identifies the cellular tumor microenvironment and prognostic gene signatures. *Scientific reports*, *10*(1), 17022.

478. Tan, L., Hong, J., Goh, W. L., Chang, E., Yang, V. S., Poon, E., Somasundaram, N., Farid, M., Chan, A., & Chan, J. Y. (2020). Clinical features and survival outcomes of ocular melanoma in a multi-ethnic Asian cohort. *Scientific reports*, *10*(1), 16367.

479. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015;348:56–61.

480. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced

melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:375–84.

481. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1881-5.

482. Kaštelan S, Antunica AG, Oresković LB, et al. Immunotherapy for uveal melanoma-Current knowledge and perspectives. Curr Med Chem 2020; 27:1350-66.

483. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology. 2007; 114:2309–15.

484. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. Curr Eye Res. 2017 Aug;42(8):1085-1093.

485. Kaliki S, Shields CL, Mashayekhi A, Ganesh A, Furuta M, Shields JA. Influence of age on prognosis of young patients with uveal melanoma: a matched retrospective cohort study. Eur J Ophthalmol. 2013 Mar-Apr;23(2):208-16.

486. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). Clin Ophthalmol. 2016 Oct 25; 10:2113-2119.

487. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. Retina. 2012 Jul;32(7):1363-72.

488. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. J Clin Oncol. 2005; 23:8076–80.

489. Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. Eye (Lond). 2009 Dec;23(12):2152-60; quiz 2161-2.

490. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93-102.

491. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol. 1992 Feb;110(2):245-50.

492. Vodencarevic, A. N., Jusufovic, V., Terzic, S., Burgic, M., Halibasic, M., & Sinanovic, M. (2016). Epidemiological Analysis Of Ocular Melanoma In University Clinic Center In Tuzla, Bosnia And Herzegovina. *Materia socio-medica*, *28*(4), 314–315.

493. (Alkatan, H. M., Al Qahtani, A. A., & Maktabi, A. M. (2020). Enucleated globes with choroidal melanoma: A retrospective histopathological study and correlation with cytogenetic profile in 2 eye centers. *Annals of medicine and surgery (2012)*, *55*, 227–233.

494. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Eagle RC. Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. Retina. 2002; 22:698–706.

495. Papastefanou, V. P., & Cohen, V. M. (2011). Uveal melanoma. *Journal of skin cancer*, *2011*, 573974.

496. Rodríguez, A., Dueñas-Gonzalez, A., & Delgado-Pelayo, S. (2016). Clinical presentation and management of uveal melanoma. *Molecular and clinical oncology*, *5*(6), 675–677.

497. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: Review of literature and future perspectives. Cancer Medicine. 2013; 2:674–686.

498. Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., García-Honduvilla, N., Coca, S., Álvarez-Mon, M., Buján, J., & Teus, M. A. (2020). Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review). *International journal of oncology*, *57*(6), 1262–1279.

499. Selumetinib shows promise in metastatic uveal melanoma. Cancer Discov. 2013 Jul;3(7): OF8.

500. Helgadottir, H., & Höiom, V. (2016). The genetics of uveal melanoma: current insights. *The application of clinical genetics*, *9*, 147–155.

501. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. National Cancer Institute. Available at https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html. Accessed: January 31, 2020.

502. Sandru, A., Voinea, S., Panaitescu, E., & Blidaru, A. (2014). Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *Journal of medicine and life*, *7*(4), 572–576.

503. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. J Nucl Med. 2006 Jun;47(6):957-67.

504. Gajdos C, McCarter MD. Debulking surgery in advanced melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Nov;11(11):1703–1712.

505. Wasif N, Bagaria SP, Ray P, Morton DL. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. J Surg Oncol. 2011 Aug 1;104(2):111-5.

506. Tas F, Erturk K. Early and late relapses of cutaneous melanoma patients. Postgrad Med. 2019 Apr;131(3):207-211.

507. Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. Histopathology. 2000 May;36(5):387-402.

508. Pföhler C, Thirkill CE, Tilgen W. Rosette formation in melanoma: more frequent than suspected? Am J Dermatopathol. 2003; 25:360–361.

509. Alonso S, Rodriguez-Peralto JL, Ballestin C, Ortiz P. Metastatic malignant melanoma with Homer-Wright rosettes mimicking a neuroblastic tumor. An unusual morphological manifestation. Virchows Arch. 2003; 443:108–110.

510. Falconieri G, Luzar B, Angione V, DeMaglio G, Pizzolitto S. Primary cutaneous nevoid melanoma with Homer-Wright rosettes: a hitherto

unrecognized variant with immunohistochemical and ultrastructural study. Am J Dermatopathol. 2010; 32:606–609.

511. Miller K, Hall RC, Brenn T. Spitz nevus with Homer-Wright rosette-like structures. Am J Dermatopathol. 2012; 34:457–459.

512. Wippold FJ 2nd, Perry A. Neuropathology for the neuroradiologist: rosettes and pseudorosettes. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Mar;27(3):488-92.

513. Ishida, M., Iwai, M., Yoshida, K., Kagotani, A., & Okabe, H. (2013). A distinct histopathological variant of a malignant melanoma with perivascular pseudorosettes: A case report. *Oncology letters*, *6*(3), 673–675.

514. Orgaz JL, Sanz-Moreno V. Emerging molecular targets in melanoma invasion and metastasis. Pigment Cell Melanoma Res. 2013 Jan;26(1):39-57.

515. Fukunaga-Kalabis, M., Roesch, A., & Herlyn, M. (2011). From cancer stem cells to tumor maintenance in melanoma. *The Journal of investigative dermatology*, *131*(8), 1600–1604.

516. Bailey, C. M., Morrison, J. A., & Kulesa, P. M. (2012). Melanoma revives an embryonic migration program to promote plasticity and invasion. *Pigment cell & melanoma research*, *25*(5), 573–583.

517. Sleeman JP, Cady B, Pantel K. The connectivity of lymphogenous and hematogenous tumor cell dissemination: biological insights and clinical implications. Clin Exp Metastasis. 2012; 29:737–746.

518. Lugassy C, Eyden BP, Christensen L, Escande JP. Angio-tumoral complex in human malignant melanoma characterised by free laminin: ultrastructural and immunohistochemical observations. J Submicrosc Cytol Pathol. 1997;29(1):19–28.

519. Lugassy C, Barnhill RL, Christensen L. Melanoma and extravascular migratory metastasis. J Cutan Pathol. 2000;27(9):481.

520. Lugassy, C., Zadran, S., Bentolila, L. A., Wadehra, M., Prakash, R., Carmichael, S. T., Kleinman, H. K., Péault, B., Larue, L., & Barnhill, R. L. (2014). Angiotropism, pericytic mimicry and extravascular migratory metastasis in melanoma: an alternative to intravascular cancer dissemination. *Cancer microenvironment: official journal of the International Cancer Microenvironment Society*, *7*(3), 139–152.

521. Lugassy C, Barnhill RL. Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis: description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread. Pathology. 2004; 36:485–490.

522. Lugassy C, Péault B, Wadehra M, Kleinman HK, Barnhill RL. Could pericytic mimicry represent another type of melanoma cell plasticity with embryonic properties? Pigment Cell Melanoma Res. 2013;26(5):746–54.

523. Lugassy C, Barnhill RL. Angiotropic melanoma and extravascular migratory metastasis: a review. Adv Anat Pathol. 2007 May;14(3):195-201.

524. Bertalot G, Biasi MO, Gramegna M, Askaa J, Dell'Orto P, Viale G. Immunoreactivity for latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus in

nevi and melanomas is not related to the viral infection. Virchows Arch. 2000 Jun;436(6):553-9.

525. Yilmazer A, Taheri H (2018) Reprogramming human melanocytes and melanoma cells with Yamanaka factors. Hacettepe J Biol Chem 46(1):35–41.

526. Granados K, Poelchen J, Novak D, Utikal J. Cellular Reprogramming-A Model for Melanoma Cellular Plasticity. Int J Mol Sci. 2020 Nov 5;21(21):8274).

527. Vandamme N., Berx G. Melanoma Cells Revive an Embryonic Transcriptional Network to Dictate Phenotypic Heterogeneity. Front. Oncol. 2014; 4:1–6.

528. Barnhill RL, Dy K, Lugassy C. Angiotropism in cutaneous melanoma: a prognostic factor strongly predicting risk for metastasis. J Invest Dermatol. 2002; 119:705–706. Doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01871.x.

529. Van Es SL, Colman M, Thompson JF, McCarthy SW, Scolyer RA. Angiotropism is an independent predictor of local recurrence and in-transit metastasis in primary cutaneous melanoma. Am J Surg Pathol. 2008 Sep;32(9):1396-403.

530. Wilmott J, Haydu L, Bagot M, Zhang Y, Jakrot V, McCarthy S, Lugassy C, Thompson J, Scolyer R, Barnhill R. Angiotropism is an independent predictor of microscopic satellites in primary cutaneous melanoma. Histopathology. 2012; 61:889–898.

531. Fornabaio, G., Barnhill, R. L., Lugassy, C., Bentolila, L. A., Cassoux, N., Roman-Roman, S., Alsafadi, S., & Del Bene, F. (2018). Angiotropism and extravascular migratory metastasis in cutaneous and uveal melanoma progression in a zebrafish model. *Scientific reports*, *8*(1), 10448.

532. Macak J, Krc I, Elleder M, Lukas Z. Clear cell melanoma of the skin with regressive changes. Histopathology 1991; 18; 276± 277.

533. Mourad WA, MacKay B, Ordonez NG, Ro JY, Swanson DA. Clear cell melanoma of the bladder. Ultrastruct. Pathol. 1993; 17; 463±468

534. Ehara H, Takahashi Y, Saitoh A, Kawada Y, Shimokawa K, Kanemura T. Clear cell melanoma of the renal pelvis presenting as a primary tumour. J. Urol. 1997; 157; 634.

535. Chung EB, Enzinger FM. Malignant melanoma of soft parts: a reassessment of clear cell sarcoma. Am. J. Surg. Pathol. 1983; 7; 405±413.

536. Nowak MA, Fatteh SM, Campbell TE. Glycogen-rich malignant melanomas and glycogen-rich balloon cell malignant melanomas: frequency and pattern of PAS positivity in primary and metastatic melanomas. Arch Pathol Lab Med. 1998 Apr;122(4):353-60.

537. Saggini A, Cota C, Lora V, Kutzner H, Rütten A, Sangüeza O, Requena L, Cerroni L. Uncommon Histopathological Variants of Malignant Melanoma. Part 2. Am J Dermatopathol. 2019 May;41(5):321-342.

538. Lodding P, Kindblom L, Angervall L. Metastases of malignant melanoma simulating soft tissue sarcoma. Virch. Archiv. A. Pathol. Anat. 1990; 417; 377-388.

539. Chiarugi A, Quaglino P, Crocetti E, Nardini P, De Giorgi V, Borgognoni L, Brandani P, Gerlini G, Manganoni AM, Bernengo MG, Pimpinelli N; GIPMe Centres. Melanoma density and relationship with the distribution of melanocytic naevi in an Italian population: a GIPMe study--the Italian multidisciplinary group on melanoma. Melanoma Res. 2015 Feb;25(1):80-7.

540. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005 Jan;41(1):28-44.

541. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. Histopathology. 2010 Jan;56(1):112-20.

542. Hall BJ, LeBoit PE. Suprabasal spread of melanocytes in dysplastic nevi and melanoma in situ: Ki-67-labeling rate of junctional melanocytes and suprabasal cells may be a helpful clue to the diagnosis. Am J Surg Pathol. 2014 Aug;38(8):1111-7.

543. Shors AR, Kim S, White E, Argenyi Z, Barnhill RL, Duray P, Erickson L, Guitart J, Horenstein MG, Lowe L, Messina J, Rabkin MS, Schmidt B, Shea CR, Trotter MJ, Piepkorn MW. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. Br J Dermatol. 2006 Nov;155(5):988-93.

544. Xiong MY, Rabkin MS, Piepkorn MW, Barnhill RL, Argenyi Z, Erickson L, Guitart J, Lowe L, Shea CR, Trotter MJ, Lew RA, Weinstock MA. Diameter of dysplastic nevi is a more robust biomarker of increased

melanoma risk than degree of histologic dysplasia: a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1257-1258.e4.

545. Kutzner H, Metzler G, Argenyi Z, Requena L, Palmedo G, Mentzel T, Rütten A, Hantschke M, Paredes BE, Schärer L, Hesse B, El-Shabrawi-Caelen L, Fried I, Kerl H, Lorenzo C, Murali R, Wiesner T. Histological and genetic evidence for a variant of superficial spreading melanoma composed predominantly of large nests. Mod Pathol. 2012 Jun;25(6):838-45.

546. Sharpe, A., Pauken, K. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol* 18, 153–167 (2018).

547. Osella-Abate S, Conti L, Annaratone L, Senetta R, Bertero L, Licciardello M, Caliendo V, Picciotto F, Quaglino P, Cassoni P, Ribero S. Phenotypic characterisation of immune cells associated with histological regression in cutaneous melanoma. Pathology. 2019.

548. Letca AF, Ungureanu L, Şenilă SC, Grigore LE, Pop Ş, Fechete O, Vesa ȘC, Cosgarea R. Regression and Sentinel Lymph Node Status in Melanoma Progression. Med Sci Monit. 2018 Mar 6; 24:1359-1365.

549. Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, et al. Association of histologic regression in primary melanoma with sentinel lymph node status: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol 2015; 151: 1301–7.

550. Zugna D, Senetta R, Osella-Abate S, et al. Favourable prognostic role of histological regression in stage III positive sentinel lymph node melanoma patients. Br J Cancer 2018; 118: 398–404.