

DERLEME

Adem Parlak¹
Mutlu Çayırılı²
Nehir Parlak³
Şafak Ekinci⁴

¹Ağrı Asker Hastanesi, Birinci. Basamak Muayene ve Aile Sağlığı Merkezi, Ağrı

²Ağrı Asker Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Servisi, Ağrı

³Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Servisi, Ankara

⁴Ağrı Asker Hastanesi Ortopedi Servisi, Ağrı

Yazışma adresi:

Dr. Adem Parlak

Aile Hekimliği Uzmanı,

Ağrı Asker Hastanesi,

Birinci Basamak Muayene

ve Aile Sağlığı Merkezi, Ağrı

Tel: 904722152211

Faks: 904722157543

e-mail: cipro0055@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeneltip@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Melanoma Genel Bakış

ÖZET

Kutanöz melanom özellikle artan UV maruziyeti nedeniyle insidansı tüm dünyada artış gösteren bir malignitedir. Tüm deri kanserlerinin yalnızca %4'ünü oluşturmaya rağmen deri kanserleri ile ilişkili ölümlerin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık ilerledikçe hem prognozu kötüleşmekte hem de tedavi maliyeti artmaktadır. Erken evrede saptanabilen melanomlarda lokal eksizyon ile %90'ın üzerinde tedavi sağlanabilirken ileri evre melanomlarda 5 yıllık sağ kalım oranı cerrahi ve kemoterapi uygulamasına rağmen ancak %20 civarındadır. Melanomun evrelemesi, hastaların tedavilerinin planlanması ve prognozlarının tayininde önemlidir. Bugüne kadar melanom evrelemesi hakkında farklı sistemler geliştirilmiştir ama birçoğunun yetersiz olduğu değerlendirilmiştir. Bilimdeki gelişmelere paralel olarak, görüntüleme ve genetik çalışmalarda yenilikler melanom evrelemesinde ve tedavisinde de bir takım değişiklikleri beraberinde getirmiştir. Doksanlı yılların başlarında denenmekte olan bazı ilaçlar günümüzde tedavinin bir parçası olarak yerini almıştır. Sağ kalım üzerine etkili olduğu değerlendirilen prognostik faktörler ve tedavi rejimleri çok sayıda çalışma ile gün yüzüne çıkarılmıştır. Bu makalede sağlık çalışanlarının kutanöz melanom hakkında farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır. Ayrıca melanomun güncel evreleme sistemi, tedavi yöntemleri ve prognozunu etkilediği düşünülen faktörlerden de bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Melanoma, Tanı, Evreleme, Tedavi

Melanoma Overview

ABSTRACT

Cutaneous melanoma is a malignancy which has an increasing incidence in all over the world especially due to increased UV exposure. Although it builds only 4% of all skin cancers, it is the major cause of death appears to be associated with skin cancer. As the disease progresses both cost of the treatment and worsening of the prognosis increases. Local excision of melanomas detected at an early stage may provide over 90% cure on the other hand despite surgery and chemotherapy 5-year survival rate of treatment of advanced-stage melanomas is about 20%. Melanoma staging is important in determining treatment planning and prognosis of patients. Different systems have been developed for staging melanoma to date but most of them considered inadequate. In parallel with developments in science, innovations in imaging and genetic studies brought a number of changes in the treatment and staging of melanoma. Some drugs which has been tried in the early nineties, now taken its place today as part of the treatment. Prognostic factors and treatment regimens considered to be effective on survival have uncovered with a number of studies. In this article it is intended to increase awareness of health care workers about cutaneous melanoma. In addition, the current staging system for melanoma, treatment modalities and factors thought to be effect on prognosis will be mentioned.

Key words: Melanoma, Diagnosis, Staging, Drug Therapy

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Melanom nöral yarık kökenli melanositlerden ve melanositlerin farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülen nevüs hücrelerinden kaynaklanan bir neoplazidir. Melanosit içeren alanlardan (deri, mukoza, göz ve santral sinir sistemi) ortaya çıkan malin bir tümördür. Derinin melanositik sisteminden kaynaklanan primer kutanöz melanom dünyadaki kanser ölümlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Kutanoz melanom tüm deri kanserlerinin yalnızca %4'ünü oluşturmaya rağmen deri kanserleri ile ilişkili ölümlerin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Pubertal dönemde melanom çok nadir görülür. Melanoma ayrıca melanomalı anneden transplasental yayılım ile fetüse geçiş gösterebilir. Melanom insidansı yaşla artmasına rağmen nispeten genç sayılabilecek 20-45 yaşlarında da sık görülmektedir. Lentigo Maligna Melanoma (LMELANOM) yaşlılarda siktir. Yüzel yayılan melanom; 30-50 yaş arasında, nodüler melanoma orta yaş; akrallentiginöz tip 65 yaşlarında pik yapmaktadır.

ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Melanom gelişimi için risk oluşturan durumlar Tablo 1' de gösterilmiştir (2-10).

Tablo 1. Melanom gelişiminde rol oynadığı gösterilen faktörler

-Genetik Belirteçler (CDKN2A*, Ink4A, Ki-67, BRAF ve N-Ras mutasyonu ile Raf/Ras/MAPK yolundaki anomaliler)	-Melanositik nevüslerin sayısı (>50) ve boyutu (>5 mm)
-Deri tip I/II	-Konjenital nevüs
-Atipik nevüs veya melanom aile öyküsü	-Atipik nevüs sayısı (≥10)**
-Kişisel melanom öyküsü	-Atipik melanositik nevüs sendromu
-Ultraviyole maruziyeti, özellikle çocukluk döneminde güneş yanıkları ve aralıklı olarak yakıcı ışınlarla maruz kalma	-Hormonal faktörler (oral kontraseptif kullanımı)
-İmmünsüpresyon	-DNA onarım defektleri (Kseroderma Pigmentosum)

*CDKN2A mutasyonu bulunan 50 yaşındakilerde melanom gelişme riski %30 iken, bu oran 80 yaşında %67 olmaktadır (8)**10 veya daha fazla atipik nevüs varlığında melanom riski 12 kat artmaktadır

KLİNİK

Melanomların ancak %25'i mevcut bir nevüs üzerinden gelişirken büyük kısmı normal görünümlü deri üzerinden gelişmektedir (3). Klinik olarak melanomu düşündürecek bulgular şunlardır:

Asimetri: Lezyonun ortasından bir çizgi çizildiğinde bir yarının diğerine benzer olmaması.

Sınır düzensizliği: Sınırların belirsiz olması, çentiklenme ve düzensizlik göstermesi.

Renk değişikliği: Lezyonda hakim olan renk kahverengi ve siyah tonları iken arada mavi, pembe, gri ve beyaz odaklar bulunabilmesidir.

Çap: Lezyon çapının hemen her zaman 6 mm'den büyük olması ve son dönemde artmasıdır.

Elestasyon: Vertikal faza geçen lezyonun belirli bölgelerinde veya tümünde kabarma olmasıdır.

Ancak displastik nevüslerde bu klinik kriterlerin bazılarının bulunabileceği ve özellikle nodüler melanomda birçok kriterin saptanamayabileceği unutulmamalıdır. Anatomik yerleşim yerlerine göre melanom erkeklerde en sık gövdede bayanlarda ise alt ekstremitede yerleşim göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Anatomik yerleşim bölgelerine göre melanom görülme sıklıkları.

Anatomik Yerleşim Bölgelerine Göre Dağılım		
Lokalizasyon	Erkek %	Kadın %
Baş-Boyun	20	12
Gövde	36	14
Üst Ekstremité	14	17
Alt Ekstremité	17	47

Melanom gelişiminde iki faz söz konusudur. Birinci faz radial veya horizontal büyüme fazı yada in situ büyüme deneni ve epidermise lokalize olduğu dönem, ikinci faz ise vertikal büyüme fazı veya dermal invazyon dönemidir. Bununla birlikte nodüler melanomun radial büyüme fazı olmaksızın sadece vertikal büyüme fazı gösterdiği kabul edilmektedir.

Melanomun klinik tipleri ve görülme yüzdeleri;

- Yüzeysel yayılan melanom (%70)
- Nodüler melanom (%15)
- Akrallentiginöz melanom (%10)
- Lentigo maligna melanom (%5)

Lentigo Malign Melanom: Radial büyüme fazı en uzun olup en iyi prognozlu melanom tipidir. Etiyolojisinde ultraviyolenin (UV) kümülatif etkisi önemli rol oynar. Kadınlarda ortalama iki kat daha siktir. Tipik olarak hastaların yüz, kulak ve boyun gibi güneş gören bölgelerinde gelişir. Lentigo maligna olarak adlandırılan in situ evresi (radial büyüme fazı) oldukça uzun sürer (5-20 yıl). Lentigo maligna üzerinden lentigo malign melanom gelişimi %5-10 oranında görülür (10). Bu dönemde birkaç cm çapında kahverengi veya siyah başta olmak üzere değişik renkler içeren alacalı pigment maküller şeklindedir. Giderek genişleyen lezyonun belirli bölgelerinde kalınlaşma olması üzerinde papül-nodül şeklinde odaklar ortaya çıkması vertikal büyüme fazına geçişi gösterir. Lezyonun merkezinde veya dış kısmında yer yer regresyon alanları bulunması önemli bir özelliğidir. Ayırıcı tanıda pigment bazal hücreli karsinom, yassı seboreik keratoz, pigment aktinik keratoz, melanositik nevüsler ve lentigo senilis akla gelmelidir.

Yüzeysel Yayılan Melanom: Beyaz ırkta görülen melanomların %60-70'ini oluşturan bu tip, en sık 4-5. dekatta görülür. Kadınlarda biraz daha siktir. Radial büyüme fazı birkaç ay ile iki yıl arasında değişir. Önceden var olan melanositik nevüslerden gelişme riski en yüksek olan melanom tipidir. Aralıklı ve yoğun ultraviyole radyasyon etkisiyle

oluşturduğu düşünülür (10). Erkeklerde sırtın üst kısmında, kadınlarda ise yoğun güneş ışını alan bir bölge olarak bacakta daha sık rastlanır. Özellikle in situ evresinde displastik nevüs ve superfisyal bazal hücreli karsinom ile ayırıcı tanı önem kazanır. Oval, yuvarlak veya düzensiz şekilli, asimetrik görünümlü papül-nodül tarzında kabarıklıklar bulunabilen alacalı pigmente lezyonlar şeklindedir.

Nodüler Melanom: En kötü prognozlu ve erken dönemden itibaren derin dokuya invazyona eğilimi olan tiptir. Tümör hücrelerinin başlangıçtan itibaren dermiste bulunması nedeniyle metastaz riski yüksektir. Çoğunlukla 5. ve 6. dekatta gözlenir. Erkeklerde 2 kat daha sıktır (10).

En sık baş, boyun ve gövdede yerleşir. Ani olarak ortaya çıkan lezyon başlangıcından itibaren papül, nodül veya kabarık bir plak şeklindedir. Kısa sürede 1-3 cm çapına ulaşabilir ve tedavi edilmezse daha da büyüyebilir. Radial büyüme fazı olan melanom tiplerinden farklı olarak sınırları daha düzdür ve göreceli olarak simetrik görünümlü olup, renk çeşitliliği ön planda değildir. Ayırıcı tanıda piyoenik granülom, anjiyokeratom, pigmente pilomatrikoma, pigmente bazal hücreli karsinom, spitz nevüs ve mavi nevüs gibi lezyonlar düşünülür.

Akral lentijinöz Melanom: Palmoplantar bölge, tırnak ve tırnak çevresinde ve mukozalarda yerleşen melanom tipidir. Mukozalarda yerleşen lezyonlar ayrı bir tip olarak da ele alınabilir (Mukozal Melanom). Siyah ve sarı ırklarda görülen melanomların önemli bir bölümünü oluşturur.

Etiyolojisinde güneş ışınlarının önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Ayaklar ele göre daha sık tutulur. Lezyonlar genellikle sağlam deride ortaya çıkar ve öncü nevüslerden dönüşüme pek rastlanmaz. Ayak tabanında özellikle topuk gibi basınca maruz kalan bölgelerde sık olarak yerleşir. Ayak tabanındaki lezyonlarda tanı geciktirildiğinden hastalar genellikle invaziv evreye geçmiş lezyonlarla başvururlar. Klinik olarak düzensiz sınırlı bir pigmentasyon gösterir.

Vertikal büyüme fazında tümör kabarılaşır ve bir bölgesinde kanamaya eğilimli ülsere nodüller oluşur. Tırnakta yerleştiğinde özellikle el ve ayakların başparmaklarını tutar. Radial büyüme fazındaki tümör lunulada renk değişikliği, melanonişi, striata veya kronik paronişi benzeri değişikliklere yol açar. Vertikal fazda düzensiz pigmentasyon ve tırnak hasarı oluşur. Tırnak yatağı, matriks veya tırnak plağındaki pigmentin zamanla proksimal veya lateral tırnak kıvrımlarına ve kütikülaya yayılımı (Hutchinson'un melanositik dolması) özgün bir bulgudur. Ayırıcı tanıda piyoenik granülom, glomus tümörü, skuamöz hücreli kanser, subungual hematoma ve özellikle başlangıç döneminde onikomikoz akla gelmelidir.

Primer odağı belli olmayan Melanom: Bu terim bölgesel lenf nodu veya uzak metastaz saptandığı halde deri, mukoza veya gözde herhangi bir odak saptanamaması durumunda kullanılır. Sırasıyla akciğer (%54), beyin (%20) ve GIS (%13) en sık organ metastazı olan yerlerdir. Primeri belli olmayan melanomlu bir olgu ile karşılaşıldığında

tüm deri yüzeyi depigmente alan tespiti için muayene edilmelidir. Şüpheli bir lezyon görüldüğünde, rezidüel melanoma veya histolojik olarak görülebilen regresyonu saptamak için derhal biyopsi yapılmalıdır. Hastaya ayrıca göz, KBB, rektal ve proktoskopik muayene, kadınsa jinekolojik muayene yapılmalıdır.

Desmoplastik Melanom (DM): Malign melanomun nadir görülen bir alt tipidir. Histolojik olarak fazla kollajen yapımı ile birlikte işçi hücrelerin oluşturduğu bir melanom tipidir. DM genellikle yaşlı kişilerde baş, boyun gibi güneş gören bölgelerde oluşur. Sıklıkla yüzeysel yayılan bir melanoma ek olarak yada bir amelanotik nodül olarak başlar. Lezyonun başlangıcı ve klinik seyri karakteristik değildir ve başlangıçta iyi huylu lezyonları taklit edebilir. Tanı konulduğunda DM lezyonları aylar ya da yıllardan beri vardır. Asemptomatik, genellikle pigmentlidir ve bu yüzden de hasta tarafından gözden kaçırılır. DM'un prognozu konusunda değişik görüşler mevcuttur. Bir seride DM'un primer eksizyonu sonrası genellikle 3 yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde lokal rekürrens görülmüş; bazı hastalar birden fazla rekürrens yaşamışlardır. Lenf nodu metastazı lokal rekürrens kadar sık değildir.

TANI VE EVRELEME

Doğru tanı, evrelendirme ve prognostik değerlendirme melanomalı olguya müdahalede zorunlu ilk adımlardır. Her ne kadar dermatoskopinin melanositik lezyonları değerlendirmek için kullanılabilecek noninvaziv bir yöntem olduğu gösterilmiş olsa da klinik olarak şüphelenilen her pigment lezyondan biyopsi yapılmalıdır (11). Shave biyopsi hiçbir zaman önerilmez. Tümör kalınlığı gibi prognozda çok önemli olan bilgilerin yanlış hesaplanmasına neden olabilir. İnsizyonel biyopsi özellikle anatomik olarak eksizyonun zor yapılacağı bölgelerdeki büyük lezyonlarda denenmelidir. Bununla birlikte 2 mm'lik sağlam dokuyu içerecek şekilde yapılan eksizyon esas yöntemdir. Eksizyonel biyopsi sonucunda lezyon benign olarak saptandığında tüm işlem tamamlanmış olmaktadır.

Evreleme: Melanomanın evrelemesi diğer kanserlerde olduğu gibi klinisyen ve araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Yaklaşık 40 yıl önce Clark ve arkadaşları primer tümörün tamamen eksizyonu ile invazyon düzeyini baz alan histolojik sınıflama önerisinde bulunmuştur. Bu sınıflamadaki yetersizlikler yeni arayışlara yol açmış ve Breslow 1970 yılında tümör kalınlığına dayanan yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Breslow kalınlığı ve Clark düzeyi uzun yıllardır yapılan tüm evreleme şemaları içerisinde yer bulmuş, tüm patoloji raporlarında belirtilmeleri gerektiği dile getirilmişti. Tümör kalınlığı hastalığın evrelemesinde en önemli prognostik faktör olarak değerini korurken, Clark invazyon düzeyi halen geçerli evreleme sistemi içerisinde sınırlı bir yere sahiptir (12). Melanom evrelemesinde halen geçerli olan en yeni evreleme sistemi Amerikan Kanser Komite Birliği (AJCC) tarafından 2010 yılında güncelleştirilen TNM sistemidir (Tablo 3) (13).

2010 TNM sınıflaması primer tümör (T), reyonel lenf nodu varlığı/yokluğu (N) ve uzak metastaz (M) değerlendirilmesi temel alınarak hazırlanmıştır. Hastalar 4 gruba ayrılmıştır;

Evre I (Lokalize Hastalık): Evre I melanom reyonel veya uzak metastazı olmayan düşük riskli primer melanomlu hastaları tanımlar (T1a-T2a). Evre I; primer tümör, mitoz oranı ve ülserasyon varlığı veya yokluğuna göre evre IA ve evre IB ye ayrılmaktadır.

Evre II (Lokalize Hastalık): Evre II melanom, lenfatik hastalık veya uzak metastazı olmayan, rekürrens açısından yüksek riski olan primer tümörlü hastaları içerir (T2b-T4b). Evre II tümör kalınlığı ve ülserasyonun varlığı/yokluğuna bağlı olarak evre IIA, IIB ve IIC'ye ayrılır.

Evre III (Bölgesel Metastaz): Evre III melanom reyonel lenf nodu veya intransit veya satellit metastazların patolojik olarak ispatlandığı hastaları içerir (N1-N3). Evre III hastalar lenfatik hastalığın yaygınlığına bağlı olarak evre IIIA, IIIB VE IIIC olarak alt gruplara ayrılırlar.

Evre IV (Uzak Metastaz): Uzak metastaz varlığı evre IV olarak tanımlanır (M1a-M1c). Alt grubu yoktur.

Primeri Bilinmeyenler: Tespit edilebilen primer kutanöz melanomu olmayan ve lenf nodları, cilt veya subkutan dokudaki metastazları ile tanımlanan, diğer organlarında hastalığı olmayanlar evre III olarak sınıflandırılır. Bilinmeyen primer melanomdan kaynaklanan diğer bölgelerin metastazları evre IV olarak sınıflandırılır.

Prognostik faktörler: Yapılan çalışmalarda ileri yaş, anatomik lokalizasyon (akral, baş, boyun), erkek cinsiyet, Breslow tümör kalınlığının artması, Clark düzeyinin artması, ülserasyon, mitoz sayısının artması, vertikal büyüme fazı, regresyon, konakçı inflamatuvar yanıtının yokluğu, tümör damarlanmasının artması, anjiotropizm, damar invazyonu, nörotropizm, atipi varlığı ve satellit metastazın kötü prognostik olduğu saptanmıştır (15).

Tablo 3. Melanom sınıflamasında kullanılan TNM evreleme sistemi

	T Sınıflaması (Primer Tümör)		N Sınıflaması (Reyonel Lenf Nodu)			M Sınıflaması (Uzak Metastaz)		
	Kalınlık	Ülserasyon Durumu		Metastatik Nod Sayısı*	Nodal Metastatik Kitle		Alan	Serum LDH**
T_{is}	Uygulanabilir değil	Uygulanabilir değil						
T1	≤ 1.0 mm	a: ülser yok ve mitoz ^a <1/mm ² b: ülser var veya mitoz ^a ≥1/mm ²	N₀	0	Uygulanabilir değil	M₀	Uzak metastaz yok	Uygulana bilir değil
T2	1.01-2.0 mm	a: ülser yok b: ülser var	N1	1	a:mikrometastaz† b:makrometastaz‡	M1a	Uzak deri, subkutan doku veya nodal metastazlar	Normal
T3	2.01-4.0 mm	a: ülser yok b: ülser var	N2	2-3	a: mikrometastaz† b: makrometastaz‡ c: metastatik nod olmaksızın in-transit metastaz/ satellit(ler)	M1b	Akciğer metastazları	Normal
T4	> 4.0 mm	a: ülser yok b: ülser var	N3	≥ 4 metastatik lenf nodu veya metastatik lenf nodlarına eşlik eden satellit/in-transit metastaz		M1c	Diğer tüm organ metastazları, Herhangi bir uzak metastaz	Normal Yüksek

* Metastatik nod sayısı melanomalı hastaların 10 yıllık sağ kalımında en güçlü prognostik faktördür (14);

**LDH düzeyinin evrelemede kullanılabilmesi için 24 saat ara ile 2-3 kez tespit edilmesi gerekir (12); † mikrometastaz tanısı sentinel lenf nodu biyopsisinden sonra konulur; ‡ makrometastaz, klinik olarak saptanabilen nodal metastazların patolojik olarak doğrulanması veya gros ekstrakapsüler genişleme göstermesi ile belirlenir; ^a mitotik indeks (tümör kalınlığından sonra sağ kalımı etkileyen en önemli belirleyicidir)

TEDAVİ

Kutanöz melanom tedavisi tanı anındaki evrelemeye göre yapılmaktadır. Cerrahi rezeksiyon lokal nüks ve metastatik hastalık gelişebileceği umulanlarda işlemin potansiyel sonuçları değerlendirilerek yapılmalıdır. Eğer tümör ilk yerinden yayılmamış ise şifa muhtemeldir ve 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dır (16). Breslow tümör kalınlığı <1mm ise 0.5-1cm, Breslow tümör kalınlığı 1-2 mm ise 1 cm, Breslow tümör kalınlığı >2mm ise 2 cm cerrahi sınır ile eksizyon önerilir.

Evre IA'da sentinal lenf nodu biyopsisi önerilmez. Breslow tümör kalınlığı >1 mm olduğunda ise sentinal lenf nodu biyopsisi önerilir, nodal metastaz saptanır ise terapötik lenf nodu diseksiyonu önerilir. Adjuvan tedavi ise Evre IIB ve III' de önerilmektedir. Metastatik hastalıkta ise tümör lokalizasyonu ve hastanın sağlık durumuna göre cerrahi, radyoterapi ve sistemik kemoterapi seçenekleri değerlendirilir. Evre IV'de adjuvan tedavi cerrahi tedaviden sonra önerilebilir.

ILP(izole ekstremitte perfüzyonu): Lokorejyonel metastazı olan hastalarda (intransit metastazlar ve ekstremitelerin pirimer melanomlarında) adjuvan tedavi seçeneğidir (17). ILP lokal ilerlemiş melanomlu hastalarda, sistemik kemoterapiye göre etkilenmiş ekstremiteye direk kemoterapötik uygulanımına izin veren minimal toksik bir yöntemdir. ILP'ye ortalama yanıt verme oranı %58.2 iken tüm sağ kalım oranı %90.3'dür.

Adjuvan Terapi

Düşük-orta doz ve yüksek doz interferon (IFN) alfa yüksek riskli melanomlu hastalarda adjuvan tedavi amacıyla kullanılan tek ilaçtır (evre IIB, IIC ve III hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir) (17). IFN tedavisinin tüm sağ kalım üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmemesine rağmen nüksüz geçen süreyi belirgin olarak uzatmaktadır (18). Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), yüksek riskli bulunan olgularda IFN'ye alternatif olarak önerilmektedir (17).

METASTATİK MELANOM

Metastatik melanomun gerçek tedavisi tartışmalıdır. Çoğu çalışmada ortalama yaşam süresi genellikle 6-9 aydır. Tam ve sürekli bir yanıt nadir olup multimodal tedaviler ile 30 yılı aşan deneyimlere rağmen ortalama yaşam süresinde büyük bir gelişme olmamıştır (19).

A. TEK AJAN KEMOTERAPİ

Dakarbazin (DTIC) ve Temozolomid (TMZ): DTIC düşük aktivitesine rağmen çoklu ilaç tedavilerine kaynak oluşturmuştur. TMZ yapısal olarak DTIC'ye benzeyen oral kullanılan bir ilaçtır. Tek ajan olarak TMZ'nin aktivitesi bir çok faz I ve faz II çalışma ile gösterilmiştir. DTIC ve TMZ arasında sağ kalım açısından belirgin bir fark yoktur. TMZ daha iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Fakat FDA, TMZ'ye melanom tedavisi için endikasyon vermemiştir (20,21).

Diğer Tekli İlaçlar: Tek ajan aktivitesi gösteren diğer ilaçlar; platinler (karboplatin, sisplatin) ve nitrozürelere (karmustin(BCNU), lomustin, semustin, fotemustin). Sisplatin monoterapisi %15 yanıt oranına ve 3 aylık yanıt süresine sahiptir (22).

B. KOMBİNE KEMOTERAPİ: Tekli ajanların yanıt oranını arttırmak amacıyla çok sayıda kombine kemoterapötik değerlendirilmiştir.

Sisplatin, vindesin ve semustinin DTIC ile kombinasyonları araştırılmıştır. Bu amaçla kullanılan iki rejim Dartmouth (sisplatin, BCNU, DTIC ve tamoksifen) ve CVD (DTIC, sisplatin, vinblastin) protokolleridir. Yanıt oranlarının %10-20 arasında olması nedeniyle hiç bir kombinasyonun tek ajan DTIC tedavisinden daha faydalı olduğu saptanmamıştır (23-25).

C. BİYOTERAPİ: Melanomun doğal gidişatı tedavide immün düzenleyicileri akla getirmiştir. Bu konuda en iyi çalışılmış ajanlar sıklıkla kombine kullanılan IFN alfa ve interlökin-2 (IL-2) dir. Çok sayıda çalışmada ortalama tam yanıtın %10 ve tüm yanıt oranının %40-60 olduğu saptanmıştır (26-28).

D. ARAŞTIRILAN AJANLAR: Melanom tedavisinde odak nokta hedeflenmiş tedavidir. Renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom tedavisinde kullanılan *sorafenibin* stabil melanomlu hastalarda faz I ve II çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Metastatik melanomlarda erken faz klinik çalışmalarda aşuların immün sistemi stimüle edebileceği gözlenmiştir (29). Çalışmalar immün düzenleme noktasında sitotoksik T lenfosit (CTLA4) antijeni üzerine yoğunlaşmıştır. Bu antijene karşı kullanılan monoklonal antikolar ile melanomlu hücrelerdeki immün sistemin düzenlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla *ipilimumab* ve *tremelimumab* kullanılmaktadır. İpilimumabın hem monoterapi, hem de diğer kemoterapötiklerle kombine kullanımının etkinliği gösterilmiştir (30,31). Tremelimumabın metastatik hastalıkta sürekli yanıt sağladığı görülmüştür (29,32).

SONUÇ

Melanom yetişkinleri ileri yaşlarında etkileyen komplike bir hastalıktır. Cerrahi, ileri evre hastalarda adjuvan kemoterapi ile birlikte tedavi seçeneklerinden birisidir. Metastatik melanom tedavisi kurum protokollerine ve hasta karakteristiğine göre değişmektedir. Tedavi bu grup hastalarda etkili olan ve oldukça toksik yan etkileri olabilen tek ajan veya kemoterapi, biyoterapi veya biyokemoterapi kombinasyonu içeren rejimlerle yapılmaktadır. Melanomla ilgili gelecek çalışmalar immünoterapi ve aşı geliştirmeleri üzerine yoğunlaşmıştır.

KAYNAKLAR

1. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *Journal of Plastic Surgery* 2007; 60(1):32-40.
2. Özgün E, Seckin S, Ergocen S. İntradermal Melanositik Nevüs, Displastik Nevüs ve Malign Melanomun Ayırıcı Tanısında Ki-67'nin Önemi ve Ki-67'nin Malign Melanomada Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19(4):184-92.
3. Ko JM, Velez NF and Tsao H. Pathways to Melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(4):210-7.
4. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al: Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997;277(18):1439-44.
5. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):837-46.

6. Goldstein BG, Goldstein OA. Diagnosis and Management of Malignant Melanoma. *Am Fam Physician* 2001;63 (7):1359-68.
7. MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 1998;34(3):3-6.
8. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewing G, et al. *Braun-Falco Dermatology*. 3rd ed. Italy: Springer; 2009:1416-32.
9. Savage LM, Boehmer L, McBride A. Melanoma: review of pathogenesis and treatment options. *US Pharm*. 2010;35(9)(Oncology suppl):8-16.
10. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. USA: Mc Graw Hill Companies; 2008:1134-57.
11. Gökdemir A, Özden MG, Bek Y, et al. Melanositik ve non-melanositik lezyonlarda dermoskopik ve histopatolojik tanı korelasyonu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;21(1):7-16.
12. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):131-49.
13. Piris A, Mihm MC, Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol* 2011;38(5):394-400.
14. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622-34.
15. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clinics in Dermatology* 2009;27(1):53-74.
16. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, et al. Thin cutaneous malignant melanomas (< or =1.5 mm): identification of risk factors indicative of progression. *Cancer* 1999;85(5):1067-76.
17. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, et al. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:791-1820.
18. Eggermont AMM, Testori A, Marsden J, et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol* 2009;20(6):30-4.
19. Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer* 2007;109(3):455-64.
20. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40(12):1825-36.
21. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2101-7.
22. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18(1):158-66.
23. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol* 1997;9(2):205-13.
24. Fletcher WS, Green S, Fletcher JR, et al. Evaluation of cis-platinum and DTIC combination chemotherapy in disseminated melanoma. A southwest oncology group study. *Am J Clin Oncol* 1988;11(5):589-93.
25. Vorobiof DA, Sarli R, Falkson G. Combination chemotherapy with dacarbazine and vindesine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1986;70(7):927-8.
26. Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Papadopoulos N. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1996;7(8):827-35.
27. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alpha and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1752-9.
28. Atkins MB, O'Boyle KR, Sosman JA, et al. Multiinstitutional phase II trial of intensive combination chemoimmunotherapy for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1553-60.
29. Kirkwood JM, Moschos S, Wang W. Strategies for the development of more effective adjuvant therapy of melanoma: current and future explorations of antibodies, cytokines, vaccines, and combinations. *Clin Cancer Res* 2006;12(7):2331-6.
30. Weber J. Overcoming immunological tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist* 2008;13(4):16-25.
31. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2283-9.
32. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23(35):8968-77.