

Cutaneous Malignant Melanoma

Kutanöz Malign Melanom

Nilay DUMAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Dergiye ulaşma tarihi: 14/08/2014, Dergiye kabul tarihi:28/08/2014 Doi: 10.5505/aot.2014.27247

ÖZET

Tüm dünyada insidansı giderek artan kutanöz malign melanom derinin en ölümcül kanseridir. Burada kutanöz malign melanom ele alınmış ve epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, klinik ve histopatolojik özellikleri, evreleme, tedavi ve takip modaliteleri derlenmiştir. Böylelikle kutanöz malign melanom hastasına klinik yaklaşımda kolaylık oluşturulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Melanom; Risk faktörleri; Evreleme; Tedavi

ABSTRACT

The incidence of cutaneous malignant melanoma which is the most lethal skin cancer, is increasing all over the world.. Herein, cutaneous malignant melanoma is reviewed with its epidemiological features, risk factors, clinical and histopathological features, staging, treatment and follow-up modalities.. Thus, it is aimed to create ease of clinical approach for cutaneous malignant melanoma patients.

Key words: Melanoma; Risk factors; Staging; Treatment

Epidemiyoloji

Kutanöz malign melanom (MM), melanositlerden köken alan malign deri tümörüdür. En ölümcül deri kanseri olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Tüm deri kanserlerinin %4'ü MM olmasına rağmen, deri kanserlerine bağlı ölümlerin %80-85'ini MM oluşturur (1).

Global olarak yılda yaklaşık 160.000 yeni MM olgusu ve buna bağlı 48.000 ölüm ortaya çıkmaktadır (2). MM insidansı etnik gruplar ve anatomik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Tüm dünya da en yüksek MM insidansı Queensland, Avustralya ve Yeni Zelanda'da görülmektedir (2). MM insidansı, koyu tenli ırklarda (Afrikalı, Yerli Amerikan, Asyalı ve İspanyol) beyaz ırka göre daha düşüktür (3). Beyaz ırktaki yıllık insidans artışı %2-7 arasında bildirilmiştir (4).

MM insidansı genel olarak kadın ve erkek arasında benzerdir. Ancak 40 yaş altında, genç kadınlarda daha yüksekken, 40 yaş sonrası, erkeklerde daha hızlı bir insidans artışı gözlenmektedir (5). Gövde ve alt ekstremitte yerleşimli MM insidansında baş-boyun yerleşimli MM'ye kıyasla daha hızlı bir artış görülmüştür (6).

Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

MM genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir kanserdir (7). MM ailelerinin yaklaşık 1/3'ünde 9p21 lokusundaki siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) geninde mutasyon gösterilmiştir (2). CDKN2A geni, p16^{INK4A} ve p14^{ARF} proteinlerini sentezler, tümör supresyon geni olarak hücre siklus regülasyonunda görev alır. CDKN2A gen ürünleri p16 ve p14 hücre siklusu üzerindeki regülatuar etkilerini retinoblastom (Rb) proteini ve p53 yolakları üzerinden yaparlar (8,9).

MM gelişiminde bir diğer önemli yolak NRAS/MAPK (mitojen aktive protein kinaz) yolağıdır. Sporadik MM'lerin çoğunda tespit edilen RAS ve BRAF mutasyonları bu yolağın sürekli aktivasyonuna sebep olmaktadır. NRAS, RAS ailesine ait bir protoonkogendir. Primer ve metastatik MM'lerin yaklaşık 1/3'ünde NRAS mutasyonları gösterilmiştir ve bu mutasyon artmış metastaz ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (10). RAF ise RAS inhibitörü olarak görev yapar, RAS ve MAPK yolağında kritik bir bağlantı noktasıdır. RAF'ın 3 izoformu mevcuttur. BRAF izoform-



mundaki mutasyonlar sporadik MM'lerin %50-60'ında gösterilmiştir ve bu mutasyon genellikle çok sayıda nevüs varlığı, genç yaş (20-30 yaş), gövde, ekstremiteler yerleşimi ve yüzeysel yayılan MM ile ilişkilendirilmiştir (2, 8,10-12). Son yıllarda metastatik MM tedavisinde BRAF yolağını hedefleyen tedaviler (vemurafenib, dabrafenib) ön plana çıkmıştır (2,10).

MM gelişiminde rol oynayan diğer bir yolak da PI3K/AKT (fosfotidilinositol fosfat kinaz-aktive protein kinaz B) yolağıdır. PTEN tümör supresör geni bu yolda önemli regülatuar fonksiyona sahiptir (1,10). MM hücrelerinin %30-40'ında homozigot PTEN delesyonları saptanmıştır (10). PTEN delesyonları PI3K/AKT yolağını aktive ederek, benign melanosit proliferasyonundan invaziv MM gelişmesine neden olmaktadır (10).

Kseroderma pigmentozum, okulokutanöz albinizm gibi bazı genetik sendromlarda ve BRCA2 mutasyonu taşıyan meme-over kanser ailelerinde MM riskinin arttığı bilinmektedir (8,13).

Güneş maruziyeti, MM gelişimi için en önemli çevresel faktördür. MM karsinogenez basamaklarında, UV'ye bağlı DNA hasarına ikincil oluşmuş mutasyonlar primer rolü oynar. Son yıllarda UV'nin CDKN2A, PTEN, NRAS ve BRAF gibi MM ilişkili genlerde de mutasyon oluşturduğu gösterilmiştir (14). Yoğun aralıklı güneş maruziyeti yüzeysel yayılan MM gelişimini ve ayrıca kişinin multiple primer MM geliştirme riskini de arttırmaktadır. Kronik sürekli paternde güneş maruziyeti özellikle lentigo MM riskinde artışa yol açmaktadır. Güneş yanığı öyküsü yoğun intermitan UV maruziyeti belirteci olabilmesi açısından önemlidir. Çocuklukta güneş yanığı varlığı MM riskini 2 kat arttırırken, erişkinlikteki yanık MM riskinde yaklaşık 1.53 kat artışa yol açmaktadır (7).

Solaryum, fototerapi gibi artifisyel UV maruziyeti de MM riskinde artışa yol açmaktadır. On dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde solaryumun MM riskini yaklaşık 1.15 kat arttırdığı gösterilmiştir, 35 yaş altında alınan solaryum ise riski 1.75 kat arttırmaktadır (15). Ayrıca, 250 seans üzerinde psoralenli UVA (PUVA) tedavisi alan psoriasis hastalarında MM riskinde 5 kat artış olduğu, bu riskinde tedaviden 15 yıl sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (16). Bu hastalarda MM'nin uzun bir latent dönem sonrası

gelişebildiği, 25 yıllık takipte bu riskin 10 kat arttığı gösterilmiştir (17).

Kızıl, sarı saç, açık renk ten, çillerin varlığı, açık renk göz ve deri fototipi I gibi fenotipik özellikler MM riskini arttırmaktadır. Kızıl saç varlığında en yüksek risk artışı (rölatif risk: 3.64) mevcuttur. Özellikle sırt bölgesinde artmış çillenme gösteren kişilerde risk 2 kat artmaktadır. Fitzpatrick deri fototipi I'e sahip bireylerde fototip IV'e göre iki kat artış mevcuttur (18). Açık renk göz (mavi, yeşil) kişinin MM riskini %50 arttırmaktadır (7).

Kişisel MM öyküsü varlığı olan kişilerde ikincil MM riski artmaktadır. Dörtbindört yüzseksendört hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada 5 yıl içinde ikincil MM gelişme riskinin %11 olduğu ve bunun çoğunluğunun da ilk bir yıl içinde geliştiği gösterilmiştir. Aile öyküsü de olan hastalarda bu risk %19'a yükselmektedir (7,19). Ek olarak displastik nevüsün varlığı ikincil MM riskini 2-3 kat arttırmaktadır (7,19). Ailede MM öyküsü de MM riskini arttırmaktadır. Ailede birinci derece yakınında MM öyküsü MM riskini 1.7 kat arttırırken, iki tane MM'li yakın varlığında ise bu risk 9 kat artmaktadır (20).

Kişisel MM dışı deri kanseri öyküsü varlığında MM riski artmaktadır. Bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişiminde UV maruziyeti temel rolü oynadığı için MM riskinin de artmış olduğu bilinmektedir. Monghoob ve ark., BHK ve/veya SHK'lı hastalarda MM gelişme riskinin 17 kat arttığını göstermişlerdir (21). Daha geniş bir meta analizde ise rölatif risk 4.28 olarak belirlenmiştir (18). MM riskinin arttığı diğer bir deri kanseri ise mikozis fungoidestir (MF). İki yüz elli MF'li hasta ile yapılan bir çalışmada MM riskinin 15 kat arttığı gösterilmiştir, bunun da immün-supresyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (22).

Elli yaş üzerinde erkeklerde MM riski artmıştır. Ayrıca yaşlı erkeklerdeki MM'lerin daha hızlı büyüme gösterdikleri, daha kalın ve genelde nodüler tipte oldukları gösterilmiştir (23,24).

Çok sayıda melanositik nevüs varlığı MM riskini arttırmaktadır. Total melanositik nevüs sayısı MM riski ile pozitif koreledir (7). Gandini ve ark., yaptıkları meta analizde 100'den fazla nevüs varlığının MM riskinde 7 kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (25).



Displastik nevüs varlığı MM riskini arttırmaktadır. Gandini ve ark., bir displastik nevüs varlığında bile sporadik MM riskinin artmış olduğunu, sayısı 5 ise bu riskin 6 kat arttığını göstermişlerdir (25). Ailelerinde MM öyküsü bulunan ve özellikle de bu öykü ikiden fazla birinci derece yakınında olan displastik nevüs hastalarında MM riski en yüksektir (19). MM riski her tip konjenital melanositik nevüs varlığında artsa da en büyük artış 20 cm üstü dev konjenital melanositik nevüslerde izlenir. Bu hastalarda hayat boyu MM gelişme riski %10'dan küçükse de rölatif risk yüksektir, çeşitli çalışmalarda 52-465 arasında bildirilmiştir (7).

Kronik immüsupresyon varlığında MM riski artmaktadır. Kanser ve akiz immün yetmezlik sendromuna (AIDS) bağlı immüsupresyonun MM riskini arttırdığı, ayrıca kronik lenfositik lösemili ya da non-hodgkin lenfomalı hastalarda tedaviden bağımsız MM riskinin arttığı bilinmektedir (26-28). Organ transplantasyonu sonrası da MM gelişme riski artmaktadır, erişkinlerde postransplant deri kanserlerinin %6'sını, çocuklarda %15'ini MM oluşturur (29,30).

Klinik özellikler

MM geleneksel olarak klinik ve patolojik özelliklerine bağlı olarak 4 alt tipe; yüzeyel yayılan MM, nodüler MM, lentigo MM ve akral lentiginöz MM ayrılmıştır (31).

Yüzeyel yayılan MM, açık tenli bireylerde en sık görülen MM alt tipidir, tüm MM'lerin %70'ini oluşturur. Sıklıkla 30-50 yaş arasında görülür. En sık intermitan güneş gören bölgelerde, erkeklerde gövdede ve kadınlarda bacaklarda yerleşir. Yüzeyel yayılan MM, denovo çıkabileceği gibi nevüs üzerinden de gelişebilir. Nevüsle ilişkili MM'lerin çoğu bu tiptedir (31). Yüzeyel yayılan MM'de tipik klinik öykü 1-5 yıl içinde yavaş değişiklik gösteren kahve-siyah lezyon varlığı ile karakterizedir. İlk önce asimmetrik, renk çeşitliliği ve sınır düzensizliği olan makül veya yama şeklinde başlar, daha sonra lezyon üzerinde papül veya nodül gelişimi görülür. Lezyonların yaklaşık 2/3'ünde gri, hipodepigmente alanlar olarak görülen regresyon alanları izlenir (31).

Nodüler MM, açık tenli bireylerde ikinci sıklıkta görülen MM alt tipidir, tüm MM'lerin %15-30'unu oluşturur. Sıklıkla

altıncı dekatta, gövde, baş-boyun bölgelerinde ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlardan daha siktir. Genellikle mavi-siyah, bazen pembe-kırmızı ülser olabilen nodüller şeklinde hızlı bir şekilde ortaya çıkar (31).

Lentigo MM, tüm kutanöz MM'lerin %15'den azını oluşturur. Genellikle daha ileri yaşlarda, yedinci dekatta, kronik sürekli UV maruziyetinin olduğu yüz özellikle de burun ve yanaklarda ortaya çıkar. Yavaş büyüyen, asimmetrik, renk çeşitliliği gösteren irregüler sınırlı kahve-siyah renkli yama şeklinde başlar. Lentigo maligna adı verilen in-situ fazdan invazyon gelişimi sonucu ortaya çıkar (31).

Akral lentiginöz MM, kutanöz MM'lerin %5-10'unu oluşturur. İnsidansı etnik farklılıklardan en çok etkilenen, siyah ırkta (%70) ve Asyalılarda (%45) en sık görülen MM alt tipidir. UV maruziyeti ile ilişkisizdir, sıklıkla avuç içinde, ayak tabanında ve tırnakta kahve-siyah irregüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar (31).

Bu klasik alt tiplerin dışında MM'lerin klinikopatolojik varyantları arasında amelanotik, nevoid, hayvan tipi, dezmozplastik/ nörotropik MM, çocukluk çağı MM, persistan, rabdoid, miksoid, metaplastik, adenoid, anyiotropik, taşlı yüzük hücreli, balon hücreli, berrak hücreli, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren MM gibi farklı alt tipler de yer alır, bunların ayırımı daha çok histopatolojik özelliklere göre yapılabilir (31-33).

Histopatolojik Özellikler ve İdeal Histopatolojik Raporlama

MM tanısında, histopatolojik değerlendirme altın standarttır. Histopatolojik tanısı; yapısal ve sitolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile konur. Genel histopatolojik özellikleri arasında lezyonda asimetri, diffüz sitolojik atipi varlığı, melanom hücrelerinin epidermiste lentiginöz ve pagetoid yayılım göstermesi ve dermiste yuvalar yerine büyük kümeler ve nodüller oluşturması, dermal mitoz ve anormal mitoz varlığı ve matürasyon kaybı olarak sayılabilir (31-33). Ayrıca MM'lerin histopatolojik incelemesinde ülserasyon, tümörü infiltre eden lenfositik infiltrasyon, pigment inkontinansı, melanofajlar, regresyon bulguları, mikroskopik satellit ve intransit metastazlar, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi ek bulgulara da sıklıkla rastlanmaktadır (31-33).



MM'de histopatolojik parametreler tedavi yaklaşımlarını ve prognozu belirleyici olduğu için mutlaka ayrıntılı değerlendirilmelidir (34,35). İyi bir histopatolojik raporda makroskopik özellikler (lokalizasyon, boyut, pigmentasyonun özellikleri ve makroskopik satellit varlığı) ve mikroskopik özellikler (MM alt tipi, prekürsör nevüs varlığı, büyüme fazı, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı-boyutu, mitotik indeks, tümörü infiltre eden lenfositik infiltrat ve yoğunluğu, tümör regresyonu ve oranı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, mikrosatellit varlığı, cerrahi sınır durumu ve boyutu), lenf nodları çıkarıldıysa sentinel ve/veya total lenf nodu sayısı, sentinel lenf nodu (SLN) için ektranodal yayılım varlığı, en büyük metastatik odağın boyutu ve metastatik tümörün yerleşimi (subkapsüler ve/veya intramedüller) ayrıntılı yer almalıdır (34).

Klinik ve Patolojik Evrelendirme

MM klinik ve patolojik evrelendirmesinde en son kullanılan evreleme sistemi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin 2009 yılında yayınladığı TNM (Tümör-nod-metastaz) evreleme sistemidir (36). Bu evreleme sisteminde tümörün özellikleri (Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, mitotik oran), lenf nodlarının durumu, uzak metastaz varlığı ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi dikkate alınır. Evreleme için öncelikle ayrıntılı fizik muayene ve klinik sorgulama ile lenf nodlarının durumu ve uzak metastaz varlığına ait semptom ve bulgular değerlendirilmelidir. Uygun hasta gruplarında lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığına yönelik et tetkikler istenmelidir (36).

SLN inceleme, lenfatik yayılım riski en yüksek olan bölgesel lenf nodunun incelenmesini sağlayan ve radikal lenf nodu cerrahilerini azaltan bir yöntemdir. MM'li hastalarda SLN inceleme kullanılabilirliği büyük ölçüde kabul görmüş olsa da bazı yazarlar, SLN incelemenin sağkalım üzerine yararlı etkisi gösterilemediği için bu yaklaşımı önermemektedir (36). Klinik olarak lenf nodu metastazının beklenmediği 1 mm altı kalınlığa

Tedavi Yaklaşımları

sahip evre 0 ve IA MM'de SLN incelemesi önerilmemektedir. Fakat bazı hastane protokollerinde 1 mm altı kalınlığa sahip olgularda eğer histolojik regresyon, artmış mitoz veya ülserasyon varsa SLN inceleme önerilmektedir (36). SLN metastatik olduğunda terapötik amaçlı bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılır. Yapılacak bölge SLN lokalizasyonuna göre belirlenir. Ayrıca klinik olarak (palpasyon, ultrasonografi [US], bilgisayarlı tomografi [BT] ya da pozitron emisyon tomografisi [PET]) veya histopatolojik olarak (ince iğne aspirasyon biyopsisi) kuvvetle metastaz düşünülen lenf nodları varlığında da selektif lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir (36). Bilinen uzak metastaz varlığında, diğer nedenlere bağlı uzun sağkalımın beklenmediği hastalarda ve hastanın genel durumu kötü olup cerrahiye uygun olmadığına ise selektif lenf nodu diseksiyonu rölatif kontraendikedir (36).

Düşük ya da orta riskli MM'li hastalarda (evre IA, IB, IIA) başka tetkike gerek olmasa da bazı hastanelerde evre IB ve IIA MM'de abdominal US istenmektedir. Uzak metastazı düşündürülen bulgular varlığında ise BT, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme tetkikleri istenmelidir (36).

Yüksek riskli invaziv MM'li olan evre IIB, IIC ve III hastalarda fizik muayene normal olsa bile gizli uzak metastaz riski nedeniyle ileri tetkikler istenmelidir. Bu hastalarda toraks, abdominal, pelvik BT, kranial MRG/BT, baş-boyun yerleşimli MM'lerde servikal BT ve duruma göre kemik sintigrafisi istenmelidir (36). PET kullanılabilirliği ise tartışmalı bir konudur. Bazı merkezlerde uzak metastazı olan hastalarda, rekürrens şüphesi olanlarda, tedavi uygulanacak metastatik odakların belirlenmesinde ya da diğer metodlar yeterli bilgi vermediğinde kullanılırken bazı merkezler yüksek riskli MM'de ilk evrelendirme değerlendirmelerinde ya da nodal metastazların saptandığı ama orijinin belirlenemediği MM tespitinde PET'in çok yararlı olduğunu vurgulamışlardır (37-39).

AJCC 2009 TNM evreleme sistemine ait kategoriler ve evre grupları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Primer lokalize kutanöz MM'nin tedavisi geniş eksizyondur. Tanısal biyopsideki Breslow kalınlığına göre belirlenmiş sınırdaki reeksizyon yapılmaktadır. İn situ tümörlerde 0.5 cm



cerrahi sınırla eksizyon yeterli iken 2 mm ve altı kalınlıktaki lezyonlar için 1 cm ve 2 mm üstü kalınlıkta lezyonlar için 2 cm cerrahi sınırla eksizyon önerilmektedir (8,36,40). Radyoterapi (RT), imiquimod, kriyoterapi gibi

tedavi seçenekleri cerrahiye tolere edemeyecek hastalarda ya da yüzdeki büyük bir lentigo maligna gibi cerrahinin belirgin şekil bozukluğuna yol açacağı hastalarda tercih edilmektedir (36).

Tablo 1: TNM Evrelemesi

Klasifikasyon	Kalınlık (mm)	Ülserasyon/mitoz
T		
Tis	Uygulanamaz	Uygulanmaz
T1	≤ 1.00	a. ülserasyon- ve mitoz < 1/mm ² b. ülserasyon + veya mitoz ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a. ülserasyon- b. ülserasyon+
T3	2.01-4.00	a. ülserasyon- b. ülserasyon+
T4	> 4.00	a. ülserasyon- b. ülserasyon+
Nod		
N0	0	Uygulanamaz
N1	1	a. mikrometastaz b. makrometastaz
N2	2-3	a. mikrometastaz b. makrometastaz c. intransit/satellit metastaz+, metastatik nod-
N3	≥ 4 metastatik nod veya kümelenmiş nodlar veya intransit/satellit metastaz + metastatik nod	
Metastaz		
M0	Uzak Metastaz	Uygulanmaz
M1a	Uzak deri, subkutan veya nodal metastaz	Normal
M1b	Akciğer metastazı	Normal
M1c	Diğer uzak metastazlar Herhangi bir uzak metastaz	Normal Yüksek

Nodal metastazlarda tedavi lenfadenektomi ve bazı olgularda buna eklenen adjuvan tedavilerden oluşur. Adjuvan tedavi olarak RT veya yüksek doz interferon-α kullanılabilir (36). Metastatik MM'de tedaviler palyatif amaçlıdır. Palyatif tedaviye en uygun adaylar genel sağlık durumu iyi olan ve tümör

yükü düşük hastalardır. Tedavi yaklaşımları içinde; metastatik lezyonların cerrahi eksizyonu, paliyatif RT, ekstremiteler melanomlarında bölgesel sitotoksik ajan perfüzyonu, kemoterapi (dakarbazin, temozalomid, fotemustin, polikemoterapi), immünoterapi (IL-2, GM-CSF, ipilimumab, tremelimumab, inter-



feron- α , aşılar), biyokemoterapi (Kemoterapi+ IL-2/ interferon- α) ve hedefe yönelik tedaviler

(BRAF inhibitörleri; vemurafenib, dabrafenib, MEK inhibitörü; trametinib) yer alır (4,8,36).

Tablo 2: Klinik ve patolojik evreleme

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

T*: Herhangi bir T, N*: Herhangi bir N

Takip

Kutanöz MM'li hastaların takibinde iki önemli hedef; lokal, bölgesel ya da uzak rekürrenslerin tespiti ve ikincil MM'nin erken tespittir. Rutin pratikte hastaların hangi tetkiklerle takip edileceğine dair oluşmuş bir konsensus yoktur. Her olgu için klinik ve patolojik evre ve prognostik faktörler belirlenerek ayrı takip prosedürleri oluşturulmalıdır (36).

Her vizitte hastalarda ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, rekürrense ait bulgu ve

semptomlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Özellikle tüm bölgesel lenf nodlarının detaylı klinik incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca hastalara kendilerini muayene etme yöntemleri ve güneşten korunma yolları ayrıntılı olarak öğretilmelidir. Var olan pigmente lezyonlarda

değişiklik, yeni pigmente lezyon ve/veya süperfiyel lenf nodlarında değişiklik fark ettiklerinde uygun merkeze ulaşmaları kolaylaştırılmalıdır (36).



Hayat boyu devam eden ikincil MM riski nedeniyle ailede MM öyküsü ya da klinik olarak atipik nevüsü olan hastalara hayat boyu takip önerilmelidir. Takip süreleri ve gereken tetkikler ile oluşmuş standard konsensus olmamakla birlikte genellikle ilk 3 yıl 3 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir klinik takip önerilmektedir (40). İn-situ MM'nin klinik takibinde ek görüntüleme veya kan tetkiki gerekmemektedir. Bazı merkezlerde düşük/orta riskli hastalarda (evre IA, IB, IIA) rutin muayene, rutin kan tetkiki, LDH, PAAG ve abdominal USG ile takip (36), yüksek riskli MM'de (evre IIB, IIC, III) ek olarak lenf nodu USG, toraks/abdomen BT, kranial MRI/BT, kemik sintigrafisi ya da tüm vücut PET/PET-BT inceleme ile takip önerilmektedir (36,40). Bazı merkezlerde LDH yerine hastalık progresyonu için daha spesifik olan serum S100 seviyesinin takibi yapılmaktadır (40).

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51-65
2. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma *Lancet*. 2014;383:816-27
3. Bandarchi B, Ma L, Navab R, Seth A, Rasty G. From melanocyte to malignant melanoma. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:583748
4. Tronnier M, Semkova K, Wollina U, Tchernev G. Malignant melanoma: epidemiologic aspects, diagnostic and therapeutic approach. *Wien Med Wochenschr* 2013;163:354-8
5. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23:383-95
6. Riker AI, Zea N, Trinh T. The epidemiology, prevention, and detection of melanoma. *Ochsner J* 2010;10:56-65
7. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49:362-76
8. Ingraffea A. Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2013;21:33-42
9. Palmieri G, Capone M, Ascierto ML, et al. Main roads to melanoma. *J Transl Med* 2009;7:86-103
10. Kong Yunyi, Kumar SM, Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1740-9
11. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, et al. Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet* 2009;41:544-52
12. Patton EE, Widlung HR, Kutok JL, et al. BRAF mutations are sufficient to promote nevi formation and cooperate with p53 in the genesis of melanoma. *Curr Biol* 2005;15:249-54
13. Kraemer KH, Levy DD, Parris CN, et al. Xeroderma pigmentosum and related disorders: examining the linkage between defective DNA repair and cancer. *J Invest Dermatol* 1994;103:96-101
14. Garibyan L, Fisher DE. How sunlight causes melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2010;12:319-26
15. The international Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007;120:1116-22
16. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-up Study. *N Engl J Med* 1997;336:1041-5
17. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61
18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59
19. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005;294:1647-54
20. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003;120:217-23
21. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer* 1995;75:707-14
22. Pielop JA, Brownell I, Duvic M. Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome. *Int J Dermatol* 2003;42:116-22
23. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol* 2006;142:1551-8
24. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol* 2002;138:609-14
25. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44
26. McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, Doherty VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003;88:74-8
27. Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffetta P. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer* 2000;82:1344-7
28. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996;74:1847-50



29. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86
30. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91
31. Yuvalde FO, Halpern AC. Melanoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology* (2nd ed). Spain; Mosby Elsevier;2008:1745-69
32. McKee PH, Calonje E. *Melanocytic Pathology* (3rd ed). China;Mosby Elsevier; 2009
33. Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X, eds. *Histopathology of the skin* (10th ed). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins;2009:699-789
34. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1560-7
35. Schuchter L, Schultz DJ, Synyuvavedt M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. *Ann Intern Med* 1996;125:369-75
36. Mangas C, Paradelo C, Puig S, et al. Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the Network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:129-42
37. Maubec E, Lumbroso J, Mason F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007;17:147-54
38. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:525-32
39. Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 2002;89:389-96
40. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii86-vii91

