



Kutanöz Malign Melanom 2017 TNM Evrelemesinde (8. Baskı) Yapılan Değişiklikler

Review of Changes in 2017 AJCC (8th Version) Staging of Cutaneous Melanoma

Övgü AYDIN

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Melanom, diğer solid tümörlerin aksine son 20 yılda insidansında artış görülen bir tümördür. Prognoz, erken evre melanomlarda iyiyken ileri evre tümörlerde oldukça kötüdür. Klinik ve patolojik evreleme; primer tümör alanının geniş ekzizyonunun yapıpı yapılmamış olmasına ve bölgesel lenf düğümlerinin klinik/radyolojik/tanısal biyopsiyle inceleme ya da mikroskopik inceleme durumuna göre yapılır. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)'nin 8. baskısında hastada tedavi planlaması, prognostik gruplama ve yeni tedavi protokolleri içinde hasta seçimi için bir takım yeni düzenlemeler yapılmıştır (1). 'T' evrelemesinde mitozun kriterlerden çıkarılması, 'T0' ve 'TX' tanımlamalarının netleşmesi en önemli değişikliklerdir. 'N' evrelemesinde 'klinik okült, klinik pozitif, 'ekstranodal yayılım' tanımlamaları ve 'satellit', 'mikrosatellit' ve 'in-transit metastaz' ların evrelemedeki yeri yeniden düzenlenmiştir. 'M' evrelemesinde ise alt gruplardaki metastatik organlar, santral sinir sistemi metastazının ve 'LDH' düzeyinin evrelemedeki yeri ile ilgili değişiklikler mevcuttur.

Bu derlemede kutanöz malign melanomlarda AJCC'nin TNM sınıflamasının 8. baskısındaki genel kurallar ve değişiklikler özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kutanöz melanom, Evreleme, 2017 AJCC, TNM

ABSTRACT

Unlike most of the other solid tumors, the incidence of melanoma continued to increase for the past two decades. Early stage melanoma has a favorable prognosis, however, advanced stage melanoma has a very poor prognosis. Clinical and pathological staging are done according to whether a wide excision of the tumor is done, besides the clinical, radiological and histological examination of the regional lymph nodes. There are some changes in the 8th version of AJCC (American Joint Committee on Cancer) melanoma staging in order to improve the treatment plans, prognostic grouping and selection of patients for new treatment modalities. Mitosis parameter is no longer within the criteria of 'T', besides a clear definition is made for 'TX' and 'T0'. For 'N', 'clinical occult', 'clinical detected' regional lymph node metastasis and 'extranodal extension' definitions have been made, besides revisions have been made for 'satellite', 'micosatellite' and 'in-transit metastasis'. For 'M' category, some changes have been made for the metastatic organs in subgroups, central nervous system metastasis and the effect of 'LDH' level in staging.

The general rules and changes in the 8th edition of cutaneous melanomas have been summarized in this review.

Key Words: Cutaneous melanoma, Staging, 2017 AJCC, TNM

GİRİŞ

Patolojik evre I ve II melanom grubunda geniş ekzizyon ve sentinel lenf düğümü incelemesinde bölgesel ya da uzak metastazı olmayan primer kutanöz melanom hastaları yer alır. Evre III melanom grubu hastalarda ise bölgesel lenf düğümü ve/veya mikrosatellit/satellit/in-transit metastaz vardır, uzak metastaz yoktur. pT evresini belirlemek için primer tümörün geniş ekzizyonu ya da reekzizyon gereklidir. Parsiyel tümör

eksizyonlarında biyopsi ya da ekzizyonda tümörün en kalın olduğu alandaki tümör derinliği evreleme için kullanılmalıdır. Lenf düğümü değerlendirmesinde incelenen toplam lenf düğümü sayısı, metastatik lenf düğümü sayısı, en büyük metastatik alanın boyutu ve ekstranodal invazyon durumu belirtilmelidir. Patolojik evre 0 (in situ melanom) ve T1 evre tümörlerde patolojik evreleme için lenf düğümlerinin patolojik incelemesi gerekmemektedir; bu durumlarda patolojik evreyi belirlemek için Kn (klinik olarak lenf

düğümü metastazı durumu) bilgisi kullanılır. Patolojik evre IV melanom hastalarında bir ya da daha fazla alanda klinik (kM1) ya da histolojik (pM1) olarak tespit edilmiş uzak metastaz mevcuttur.

Evreleme için gerekli prognostik faktörlerin değerlendirilmesi aşağıda özetlenmiştir.

MALİGN MELANOMDA PATOLOJİK EVRELEME İÇİN GEREKLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Breslow Kalınlığı

Melanomda T kategorisi, Dr Alexander Breslow'un tanımladığı şekilde tümör kalınlığı ölçülerek tespit edilir (Tablo I). Tümör kalınlığı, tümör üzerindeki epidermisin granüler tabakasının en üst kısmından tümörün en derin olduğu yere kadar ölçülür. Tümör yüzeyi ülsera ise ölçüm ülser tabanından başlayarak yapılır. Ölçüm, ölçümün yapıldığı mikroskoba göre kalibrasyonu yapılmış oküler mikrometre ile yapılmalıdır. Tümör kalınlığı 1mm'den fazla olan tümörlerde ölçüm, virgülden sonra bir basamak olacak şekilde en yakın 0,01 mm değil; en yakın 0,1 mm'ye göre verilmelidir. Kalınlığı 1mm'den az olan tümörlerde ise en yakın 0,01 mm'e göre yapıp, sonra elde edilen değer virgülden sonra tek rakama yuvarlanmalıdır. Ondalık sayıları yuvarlarken 1 ile 4 arasındakileri bir alt rakama düşürmek; 5 ile 9 arasındakileri bir üst rakama yükseltmek gereklidir. Örneğin; 0,75 olarak ölçülen tümör kalınlığı 0,8

mm'e yuvarlanmalıdır. 0,95 mm ve 1,04 mm kalınlığındaki her iki tümör de 1,0 mm'e yuvarlanmalıdır.

Tümör kalınlığı sadece epidermis yüzeyine dik kesitlerde tam olarak değerlendirilebilir. Kalınlık tespit edilemiyorsa T kategorisi TX olarak verilmelidir. Kesitler tanjansiyel ise yeniden döküm yapılarak düzeltilmeye çalışılmalıdır. Epidermisin görülemediği diğer durumlarda tümör kalınlığı verilemez.

İnvaziv melanomda regresyon varsa tümör kalınlığı en derindeki canlı tümör hücresine göre ölçülür. Kısmi regresyon bulguları gösteren melanomlar TX ya da T0 olarak gruplandırılmamalıdır. Melanomda total regresyon varsa tümör T0 olarak sınıflanmalıdır.

Eğer tümöre ait bir insizyonel ya da parsiyel biyopsi varsa klinik T evrelemesinde ilk biyopsideki tümör kalınlığı esas alınır. Patolojik evrelemede ise ilk biyopsi ve eksizyonel biyopsinin her ikisi de değerlendirilmeli, en kalın ölçüm kullanılmalıdır. İlk biyopside tümör tabanda devam ediyorsa, T klinik evresi için tümör kalınlığının yanına 'en az' ibaresi eklenmelidir.

Patolojik T değerlendirmesi amaçlı kullanılmamakla birlikte, belirli tümörlerde ilk biyopsi ve reeksizyondaki tümör derinlikleri toplanabilir. Ancak bunun yapılabilmesi için reeksizyonda rezidüel tümör yüzeyinde ilk biyopsiye

Tablo I. TNM sınıflaması- Primer Tümör evrelemesi.

T Evresi	Kalınlık	Ülserasyon
TX: Primer tümör kalınlığı değerlendirilemiyor (Örneğin: Küretaj biyopsi ile tanı verildiyse)	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör kanıtı yok (Primeri bilinmeyen tümör ya da tamamı regrese tümör)	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
Tis(melanoma in situ)	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T1	≤ 1mm	Bilinmiyor/değerlendirilemiyor
T1a	< 0,8 mm	Yok
T1b	< 0,8 mm	Var
	0,8-1 mm	Var/Yok
T2	>1-2 mm	Bilinmiyor/ değerlendirilemiyor
T2a	>1-2 mm	Yok
T2b	>1-2 mm	Var
T3	>2-4 mm	Bilinmiyor / değerlendirilemiyor
T3a	>2-4 mm	Yok
T3b	>2-4 mm	Var
T4	>4 mm	Bilinmiyor / değerlendirilemiyor
T4a	>4 mm	Yok
	>4 mm	Var

ait reaksiyon bulguları olmalıdır. Bu durumda patoloji raporunda hesaplanmış tümör derinliğinin tahmini olduğu ve her iki biyopsideki değerlerin toplanarak verildiği belirtilmelidir. Bu yaklaşım belirli durumlarda gerçek tümör kalınlığını daha doğru olarak yansıtabilir ve klinik yaklaşımda yardımcı olabilir. Ancak bu yöntemin T evrelemesi amaçlı kullanılmadan önce bu konuyla ilgili validasyon çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (1,2).

Epidermal komponenti olmayan primer melanomlarda tümör kalınlığı için tümör üzerindeki granüler tabakanın en üst kısmından en derin tümör hücresine kadar olan mesafe ölçülür.

Tümör Ülserasyonu

Tümör evrelemesinde ikinci önemli belirleyici kriterdir (3). Tümör ilişkili ülserasyonda epidermiste stratum korneumdan bazal membrana kadar tam kat kayıp, reaktif değişiklikler (fibrin birikimi ve nötrofiller) ve çevre epidermiste incelleme, kısmi kayıp ya da reaktif hiperplazi görülür. Bu değişiklikler travma ya da daha önce yapılmış biyopsiye bağlı olmamalıdır. Lezyona daha önce biyopsi yapıldıysa ya da epidermiste kısmi kayıp varsa ülserasyon değerlendirmesi zor hatta bazen

imkansız olabilir; bu durumlarda epidermis kaybının gerçek ülserasyonla mı ilişkili yoksa daha önceki biyopsi için yapılmış kesiye mi bağlı olduğuna karar vermek zordur. Epitel kaybı alanında fibrin, ülser ya da granülasyon dokusunun olmaması bu alanın gerçek bir tümör ülserasyonu olmadığı yönünde bulgulardır.

Mikrosatellitler

Mikrosatellit primer tümör alanının bitişiği ya da tabanındaki mikroskopik kutanöz ve/veya subkutan metastaz odağıdır (4). Genellikle geniş eksizyon materyallerinde saptanır. Metastatik tümör hücreleri primer tümörden ayrı olmalıdır. Mikrosatellit için bir boyut sınırı ya da primer tümörle mikrosatellit arasındaki mesafe için bir eşik değeri yoktur. Nodül ile primer tümör arasında fibröz bağ dokusu ve/veya iltihap varsa bu nodül mikrosatellit olarak kabul edilemez, çünkü bu değişiklikler tümörün regrese bir alanını yansıtıyor olabilir. Ayrıca melanomların çoğu çevre dokuyla infiltratif sınır oluşturduğundan mikrosatellit tanısı koymadan önce çok sayıda seri kesit yaparak odağın primer tümörden gerçekten ayrı bir odak olduğunu göstermek gereklidir. Ana tümörle direkt ilişkili bir periadneksiyal tümör yayılımını mikrosatellit ile karıştırmamak gerekir.

Tablo II. TNM sınıflaması- Lenf düğümü evrelemesi.

N Evresi	Metastatik lenf düğümü sayısı	In-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz
NX	Lenf düğümleri değerlendirilemiyor (Örn, SLD yapılmadı/ bölgesel lenf düğümleri daha önce başka bir nedenle eksize edildi) İstisna: T1 melanomlarda patolojik N kategorisi gerekmiyor, klinik evre kullanılıyor)	Yok
N0	0	Yok
N1	1 metastatik LD ya da LD metastazı olmaksızın In-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N1a	Klinik okült, SLD bx ile tespit edilmiş 1 adet metastatik LD	Yok
N1b	Klinik pozitif 1 metastatik LD	Yok
N1c	0	Var
N2	2-3 metastatik LD ya da LD metastazı olmaksızın In-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N2a	Klinik okült, SLD bx ile tespit edilmiş 2-3 adet metastatik LD	Yok
N2b	En az biri klinik pozitif 2-3 metastatik LD	Yok
N2c	Klinik okült ya da klinik pozitif 1 metastatik LD	Var
N3	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 4 metastatik LD ya da ≥ 2 metastatik LD ve in-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz ya da pake oluşturmuş LD ve/veya in-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz 	
N3a	Klinik okült, SLD bx ile tespit edilmiş ≥ 4 metastatik LD	Yok
N3b	<ul style="list-style-type: none"> En az biri klinik pozitif, ≥ 4 metastatik LD Pake oluşturmuş LD'ler 	Yok
N3c	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 klinik okült/klinik pozitif metastatik LD ve/veya Pake oluşturmuş LD'ler 	Var

Mikrosatellit varlığı kötü prognostik faktördür. Klinik olarak lenf düğümü tutulumu ya da makroskopik olarak görülebilen satellit ya da in-transit metastaz olmadan bir ya da daha fazla mikrosatellit varlığı durumunda klinik evre III olarak kabul edilmektedir.

BÖLGESEL LENF DÜĞÜMÜ METASTAZI

Klinik Okült/ Pozitif Bölgesel Lenf Düğümü Metastazları

Klinik ya da radyolojik olarak bölgesel metastaz yönünde bulgusu olmayan ancak mikroskopik olarak saptanmış lenf düğümü metastazları 'klinik okült' olarak tanımlanmaktadır. Bu lenf düğümleri genelde lenfatik haritalama ve sentinal lenf düğümü (SLD) biyopsisi ile tespit edilir. Tanı anında bölgesel metastazı olan olguların çoğunluğu bu gruptadır. Klinik okült metastazlar; mikrosatellit, satellit ya da in-transit metastaz yoksa metastatik lenf düğümü sayısına göre N1a, N2a ya da N3a olarak gruplandırılırlar. Eğer mikrosatellit, satellit ya da in-transit metastaz varsa tutulu lenf düğümü sayısına göre N1c, N2c ya da N3c olarak gruplandırılırlar. İnce iğne biyopsisi ya da SLD biyopsisi sonrası sistemik tedaviye yönlendirilen olgular klinik olarak kN1 ya da daha ileri evre olarak değerlendirilirler. Sentinel lenf düğümündeki tümör miktarının prognostik önemi konusunda kanıtlar artmaktadır. Bu histopatolojik özellik 8. baskısında N kategorisi içinde yer almamakla birlikte bu bilginin dokümantasyonu gelecekteki prognostik modellerin oluşturulması ve bölgesel lenf düğümü metastazlı hastaların tedavilerinin şekillenmesinde önemli olacaktır.

Melanomlu olgularda evreleme için lenf düğümünde metastaz tanımlamasında alt eşik değeri yoktur. Lenf düğümündeki metastatik hücre sayısı kaç olursa olsun ve hangi yöntemle (Hematoksilen-Eozin ya da immunhistokimyasal yöntem) tespit edildiğine bakılmaksızın, lenf düğümünde tümör hücresi görüldüğünde metastaz olarak değerlendirilir. Lenf düğümünün içindeki ya da çevresindeki lenfatik kanallardaki melanom hücrelerinin varlığında da lenf düğümü metastatik kabul edilir.

Tamamlayıcı lenfadenektomide metastatik lenf düğümü tespit edilmişse, patolojik evreleme yaparken, metastatik SLD ve metastatik nonsentinel lenf düğümlerinin sayısı toplanmalıdır. Bazen SLD pozitif olgulara tamamlayıcı lenfadenektomi yapılmaz. Sentinel lenf düğümü biyopsisinde metastaz tespit edilmiş olgularda 'pN1 (sn)' ifadesi kullanılmalıdır. 'pN1' ifadesi ise tamamlayıcı lenfadenektominin yapıldığını gösterir.

Klinik olarak bölgesel lenf düğümü metastazı olan hastalar, metastatik lenf düğümü sayısına göre N1b, N2b ya da N3b olarak gruplandırılmaktadır (Tablo II). Eğer sadece bir metastatik lenf düğümü klinik olarak tespit edildiyse ve daha sonraki mikroskopik incelemede yeni metastatik lenf düğümleri görüldüyse, N evrelemesi için bu pozitif lenf düğümlerinin toplamı alınarak metastatik lenf düğümü sayısı hesaplanmalıdır. Klinik okült hastalıkta olduğu gibi klinik pozitif hastalarda da mikrosatellit, satellit ya da in-transit metastaz varlığında evreleme toplam metastatik lenf düğümü sayısına göre N1c, N2c ya da N3 c şeklinde yapılır.

Tablo III. TNM sınıflaması- Metastaz evrelemesi.

M Evresi	Anatomik Bölge	LDH düzeyi
M0	Uzak metastaz yok	Değerlendirilemiyor
M1	Uzak metastaz var	
M1a	Deri, yumuşak doku, çizgili kas ve/veya bölgesel olmayan lenf düğümlerine metastaz	
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Yüksek
M1b	Akciğer +/- 'M1a' bölgeleri metastazları	
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Yüksek
M1c	Santral sinir sistemi dışı visseral metastazlar +/- 'M1a' ya da 'M1b' metastazları	
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Yüksek
M1d	Santral sinir sistemi metastazı	
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Yüksek

Aslında prognoz, klinik okült metastazlı hastalarda klinik pozitif metastazlı hastalara göre daha iyidir. Bölgesel lenf düğümü pozitif olan evre II hasta grubu içinde belirgin prognostik heterojenite mevcuttur. Tek başına lenf düğümü durumu sağkalım hakkında bilgi vermekle birlikte primer tümörün bazı özelliklerini de değerlendirmeye almak prognoz hakkında daha detaylı bilgi sağlamaktadır.

Lenf düğümlerinde benign nevüs hücreleri de olabileceği akıldta tutulmalı, bu hücreler melanom metastazı ile karıştırılmamalıdır.

Ekstranodal Yayılım

Tümörde ekstranodal yayılım (ENY) lenf düğümündeki metastatik hücrelerin lenf düğümü kapsülü dışındaki dokuya çıkmasıdır. ENY, genelde klinik pozitif metastaz nedeniyle normal lenf düğümü yapısını kaybetmiş, hatta bazen pake oluşturmuş lenf düğümlerinde görülür. Pake yapmış lenf düğümleri; birbirine yapışmış, tümör nedeniyle kaynaşmış iki ya da daha fazla lenf düğümüdür, patoloji laboratuvarında makroskopik örneklemede tespit edilir, mevcutsa patoloji raporunun makroskopi bölümünde mutlaka belirtilmelidir.

LENF DÜĞÜMÜ DIŞI BÖLGESEL METASTAZLAR

Mikrosatellit, Satellit ve İn-transit Metastazlar

Mikrosatellit, satellit ve in-transit metastazlar; sayılarından bağımsız olarak N kategorisinde yer alır. Bu metastazların intralenfatik ya da angiotropik yayılımla geliştiği düşünülmektedir. Satellit metastazlar, primer melanomun çevresindeki 2 cm'lik alan içinde makroskopik olarak görülebilen kutanöz ve/veya subkutan metastazlardır. Mikrosatellitler, patolojik incelemede primer melanomun bitişiğinde ya da tabanındaki mikroskopik metastazlardır (Detayları yukarıdadır). İn-transit metastazlar, primer melanomun çevresindeki 2 cm'lik alanın dışında, primer lezyonla bölgesel lenf düğümleri arasında yerleşmiş klinik olarak tespit edilebilen dermal ve/veya subkutan metastazlardır. Klinik ya da mikroskopik olarak tespit edilmiş satellit ya da in-transit metastazlar kötü prognostik belirteçlerdir. Bu lezyonların kendi aralarında prognostik farklılığı görülmediğinden AJCC 8. baskıda da aynı grup içine alınmışlardır. Mikrosatellit, satellit ve in-transit metastazlar, pozitif bölgesel lenf düğümü sayısına göre (klinik okült ya da klinik pozitif olup olmamalarına bakılmaksızın) N1c, N2c ve N3c olarak gruplandırılmışlardır. N1c'de mikrosatellit, satellit ve in-transit metastazı olan ancak bölgesel lenf düğümü metastazı olmayan hastalar yer alır. Bu metastazlara ek olarak bir metastatik lenf düğümü varsa N2c; iki ya da daha fazla metastatik lenf düğümü varsa N3c olarak gruplandırılır.

Uzak Metastaz

Uzak metastazı olan hastalarda metastaz bölgesine göre M kategorisi 4 gruba ayrılır. Bunlardan santral sinir sistemi metastazı (M1d), AJCC evreleme sisteminin daha önceki versiyonlarında yoktur, M1d 8. baskıya yeni eklenmiştir.

Uzak Metastazda Anatomik Bölgeler

M1a grubunda deri, subkutan yağ dokusu, kas ya da bölgesel olmayan lenf düğümlerine metastaz yer alır (Tablo III). M1b grubunda akciğer metastazı (deri, subkutan yağ dokusu ya da bölgesel lenf düğümü metastazlarından bağımsız olarak) yer alır; sağkalım açısından bu grup 'ara' gruptadır. M1c grubunda ise santral sinir sistemi hariç tüm visseral metastazlar yer alır; bu grupta prognoz kötüdür. Santral sinir sistemi metastazının diğer metastazlara göre daha kötü gidişli olması nedeniyle yeni evreleme sisteminde diğer metastazlardan ayrılmıştır (M1d). M1d grubunda santral sinir sistemi metastazı (diğer bölgelerden bağımsız olarak) yer alır; bu grup en kötü prognostik gruptur.

LDH serum düzeyi, son AJCC evreleme sisteminde M gruplamasında halen önemli bir faktör olmakla birlikte yeni sınıflamada M1c grubu tanımlanmasından çıkarılmıştır. Bunun yerine her bir M alt grubunda LDH düzeyine göre (düşükse 0; yüksekse 1) '0 ya da 1' ekleri eklenir. Örneğin, deri/yumuşak doku/ bölgesel olmayan lenf düğümü metastazı olan hastada LDH düzeyi yüksekse M1a(1) olarak gruplandırılır. LDH düzeyi bilinmiyorsa herhangi bir ek konulmaz.

KLİNİK YAKLAŞIMDA ÖNEMLİ DİĞER FAKTÖRLER

Primer Tümörde Mitotik Aktivite

T1 tümörlerde alt gruplamada 0,8 mm eşik değerinin kullanılmasının mitozla kıyaslandığında (mitoz 7. versiyonda kullanılan bir parametreydi) sağkalım açısından daha anlamlı olduğu anlaşıldığından, mitotik aktivite AJCC 'nin 8. versiyonunda evreleme kriterlerinden çıkarılmıştır. Öte yandan mitoz, farklı kalınlıklardaki tümörlerde önemli bir prognostik faktördür. Bu nedenle primer invaziv melanomlarda mitotik aktivite tespit edilmeli ve raporda belirtilmelidir.

Mitoz sayımı için dermal komponentte mitotik aktivitenin en yüksek olduğu alan (hot spot) tespit edilir. Bu alan ve hemen bitişiğindeki toplam 1mm²lik alanda mitoz sayısı. Hot spot yoksa ya da mitoz çok az ise, mitoz görülen herhangi bir alandan başlayarak 1mm²lik alanda sayım yapılır. Mitoz sayısı, toplam mitoz sayısı / mm² olarak verilmelidir. Toplam invaziv tümör alanı 1mm²den az ise sayım yapılmalı ve sayılan toplam sayı sanki 1mm²de hesaplanmış gibi verilmelidir; elde edilen sayıda herhangi bir düzeltme yapılmamalıdır. Örneğin, 0,5 mm²lik dermal komponenti olan tümörde sadece 1 mitoz görüldüyse, mitotik aktivite 1/ mm² olarak rapor edilmelidir. Mitoz yoksa, 'mitoz görülmedi' ya da '0/mm²' şeklinde belirtilmelidir.

1 mm²lik alanın denk geldiği büyük büyütme alan sayısı mikroskoptan mikroskoba farklılık gösterebileceğinden doğru ölçümün yapılabilmesi için mikroskoplarda mikrometre ile 1 mm²'ye denk düşen büyük büyütme alan sayısı hesaplanmalıdır.

Mitotik aktivite değerlendirmek için ek kesit ya da ek immunohistokimyasal yöntem önerisi bulunmamaktadır. Sayım rutin Hematoksilen Eozin boyalı lamlarda yapılır.

İnvazyon Düzeyi

İlk defa Dr Wallace Clark tarafından tanımlanmış olan tümör invazyon düzeyi çeşitli melanom evreleme sistemlerinde yıllardır kullanılmıştır. Melanom invazyonunun anatomik seviyesine göre değerlendirilir.

Level I: Melanom hücreleri epidermiste sınırlıdır (in situ melanom)

Level II: Melanom hücreleri papiller dermiste invazyon göstermekte ancak papiller dermisi doldurmuyor ya da genişletmiyor

Level III: Melanom hücreleri papiller dermisi doldurur ve genişletir, papiller-retiküler dermis sınırına kadar yayılım gösterir. Özellikle yoğun solar elastoz varsa ya da skalp, akril deri, mukozal ve anogenital bölgelerde papiller ve retiküler dermis sınırını tespit etmek zor olabilir. Papiller dermiste dermal kollagen lifler genelde ince olup epidermise dik uzanım gösterir; retiküler dermiste ise kollagen lifler daha kaba görümlü olup epidermise paralel uzanım gösterir. Dermal kollagenin polarize ışık mikroskopunda birefrejans göstermesi de ayırıcı yardımcı olabilir. Aradaki sınırı belirlemede papiller ve retiküler dermisi ayıran kapiller pleksus da kullanılabilir. Papiller dermisi genişleten ancak doldurmayan polipoid tümörler 'level III' olarak gruplandırılır.

Level IV: Melanom hücreleri retiküler dermisi infiltre eder.

Level V: Melanom hücreleri subkutan yağ dokusunu infiltre eder.

Melanomun periadneksiyal yağ dokusu içinde yayılımı 'level V' olarak kabul edilmemelidir.

'Clark level'in tek değişkenli analizlerde prognostik önemi tespit edilmiş olmakla birlikte, pekçok çalışmada patologlar arasında tekrar edilebilirlik oranının düşük olduğu ve tümör kalınlığının prognozu daha iyi öngördüğü sonucu çıkmıştır. İnvazyon düzeyi, AJCC'nin 6. baskısında ince (T1) melanomlarda alt gruplamada kullanılmış ancak daha sonra yapılan çalışmalarda diğer bağımsız prognostik faktörlerle karşılaştırıldığında sağkalımla en düşük korelasyonu gösterdiği tespit edildiğinden 8. baskıda çıkartılmıştır. Ancak yine de Clark levelin primer tümör özellikleri içinde rapor edilmesi önerilmektedir.

Tümör İnfiltre Eden Lenfositler

Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL), tümör hücre gruplarını infiltre edip yok eden ya da direkt temas eden lenfositler olarak tanımlanmaktadır. İnfiltrasyon derecesi, TIL'in yaygınlık ve yoğunluğuna göre tespit edilmektedir:

1. TIL yok: Lenfosit yok/tümörle temas eden lenfosit yok.

2. Hafif derecede TIL mevcut: Tümör içinde fokal alanlarda lenfosit infiltrasyonu mevcut. Bu alanlar izole, multifokal ya da segmental olabilir.

3. Yoğun TIL mevcut: Tümör tabanının tamamında /tümör içinde diffuz lenfosit infiltrasyonu mevcut.

TIL'in primer kutanöz melanomlarda iyi prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Ayrıca TIL varlığında SLD metastazı daha az oranda görülmektedir. Bu nedenlerle TIL'in primer tümör özellikleri içinde raporda belirtilmesi gereklidir.

Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon; kan damarları (vasküler invazyon), lenfatikler (lenfatik invazyon) ya da her ikisinde lümende tümör hücrelerinin olmasıdır.

Vasküler endotel belirteçler olan CD31, CD34 ve ERG ile damarlar, lenfatik belirteç olan D2-40 ile lenfatikler immunohistokimyasal yöntemle boyanarak, intravasküler ve intralenfatik tümör hücrelerini tespit etmede fayda sağlayabilir. Lenfovasküler invazyon kötü prognostik faktörler arasında yer alır, bu nedenle varlığı/yokluğu raporda belirtilmelidir.

Nörotropizm

Nörotropizm, sinir demetlerinin etrafında (perinöral) ya da içine (intranöral) tümör infiltrasyonudur. Nörotropizm en sağlıklı olarak tümör periferinde değerlendirilir.

Nörotropizm özellikle desmoplastik melanomda sıklıkla, ancak diğer tümörlerde de görülebilir. Peri/intranöral tümör invazyonu, lokal nüks riskini artırır. Nörotropizm varlığı/yokluğu raporda belirtilmelidir.

Metastatik Sentinel Lenf Düğümünde Melanomun Lenf Düğümü İçindeki Yeri ve Tümör Yükü

Yapılan son çalışmalarda SLD'deki metastatik melanom hücrelerinin lenf düğümü içinde yerleşimi ve miktarının tamamlayıcı lenfadenektomilerdeki nonsentinel lenf düğümlerinin pozitiflik oranları ve sağkalımla ilişkili olduğu tespit edildi. Eğer metastaz sentinel lenf düğümünde subkapsüler sinüste sadece birkaç hücre şeklinde ise, prognoz iyi olup tamamlayıcı lenfadenektomide nonsentinel lenf düğümlerinde metastaz yakalama riski çok düşüktür. Öte yandan sentinel lenf düğümünde parankim içinde daha büyük tümör adaları varsa prognoz çok daha kötüdür ve nonsentinel lenf düğümlerinde metastaz yakalama riski çok daha yüksektir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre metastatik lenf düğümlerindeki en büyük melanom grubunun en büyük boyutu oküler mikrometre ile ölçülmelidir. Melanom hücre grubu olarak kabul edilebilmesi için tümör hücrelerinin yanyana olması gereklidir. Aynı alanda birden fazla tümör agregatı olduğunda da bunlardan sadece en büyük tek odağın boyutu (agregatların olduğu alanın tamamı değil) ölçülmelidir.

Ekstranodal Yayılım

Bu parametre de daha önce detayları verildiği şekilde incelenmeli ve raporda belirtilmelidir.

Uzak Metastaz Sayısı

Uzak metastaz sayısı önemli bir prognostik faktör olarak bilinmektedir. Ancak evreleme yöntemlerinde kullanılan tarama yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle bu özellikle ilgili standardizasyon yapılamadığından son sınıflamada evrelemede parametre olarak kullanılmamaktadır.

EVRELEMEDE ÖZEL DURUMLAR

(Melanoma in situ, Belirsiz Durumlu Melanomlar, Multipl Primer Melanomlar)

Melanoma in situ hastaları, Tis olarak gruplandırılmalıdır (T0 değil) (Tablo IV). Belirsiz melanomlar ve mikroevreleme yapılamayan melanomlar TX olarak gruplandırılır. Birden çok melanomu olan hastalarda her bir melanom ayrı olarak evrelendirilmelidir. Aynı lenf düğümüne drene olan multipl melanomlu hastalarda, lenf düğümü metastazı varsa, hangi melanomun metastazı olduğunu anlamak mümkün olmayabilir. Bu durumlarda nodal metastazı en yüksek T evresine sahip tümörün yaptığı kabul edilir; evreleme buna göre yapılır. Benzer şekilde multipl melanomlu hastalarda uzak metastazın hangi odağa ait olduğu da bilinemez. Bu durumlarda en yüksek N evresi olan (lenf düğümü metastazı yoksa en yüksek T evresi olan) tümör, uzak metastazın kaynağı olarak kabul edilir. Multipl melanomlu hastalarda en ileri evre tümör odağı, asıl evre olarak kabul edilir. Multipl senkron melanom varlığında, T evresine 'm' eki eklenir. Örneğin en ileri evre olanı T3 olan ve lenf düğümü metastazı olmayan multipl melanomlu hastada evre, pT3(m)N0M0 olarak verilir. Alternatif bir yöntem de 'm' yerine tümör sayısını yazmaktır (Örneğin; pT3(3)N0M0).

Primeri Bilinmeyen Melanomlar

Primeri bilinmeyen melanomlarda evreleme primeri bilinenlerle benzer şekilde yapılır. Primeri bilinmeyen melanomların kaynağı genelde daha önce primer tümörün iatrojenik ablasyonu ya da regresyonu, mukozal ya da oküler melanomlar ya da lenf düğümlerindeki nevüs hücre restlerinden kaynaklanan melanomlar olabilir. Bu hastalarda prognoz primeri bilinen melanomlu hastaların eşdeğer evreleri ile karşılaştırıldığında benzerdir. Bu hastalarda metastaz saptanan lenf düğümlerinin drene ettiği alanlar eski biyopsi skarları ve depigmentasyon açısından detaylı araştırılmalıdır. Daha önce yapılmış deri biyopsileri varsa, bu biyopsiler olası melanom açısından tekrar değerlendirilmelidir.

Epidermal Komponenti Olmayan Melanomlar

Dermis yerleşimli olup yüzeyinde in situ komponent olmayan melanomlarda primer tümör/ metastaz ayrımı güçtür. Genellikle bu tümörlerde yüzeyel dermal ve epidermal

komponent regrese olmuştur. Epidermiste az sayıda atipik melanosit, epidermiste incelme ve rete kaybı, lezyon yüzeyindeki dermiste fibrozis ve damar proliferasyonu, solar elastoz alanında kesinti, band şeklinde lenfosit, melanofaj ve histiosit infiltrasyonu gibi bulgular regresyon bulgularıdır. Bazen tüm detaylı incelemelere rağmen melanomda primer/metastaz ayrımı yapılamayabilir. Bu durumda klinik bilgiden (Örneğin, daha önce aynı bölgede olan zamanla yerinde bir şişlik bırakarak kaybolan pigmente lezyon) yararlanılabilir. Regrese primer melanomlar, bazen kutanöz melanom metastazı şeklinde yanlış tanı alabilir. Bu nedenle primer melanomla ilgili klinik kanıt yoksa patolog, kutanöz melanom metastazı tanısı koyarken dikkatli olmalıdır. Hatta evreleme için yapılan detaylı incelemede hastada başka metastatik odak bulunamazsa, olgu benzer kalınlıktaki bir primer melanom gibi evrelenmeli ve tedavi edilmelidir. Bu durumda tümör kalınlığının tespiti için tümör yüzeyindeki granüler tabakanın en üst kısmından en derin tümör hücresine kadar olan mesafe ölçülür. Dermoepidermal bileşkeenden belirli bir uzaklıkta başlayan melanomlarda (Örneğin, konjenital nevüs zemininde gelişen malign melanom ya da mavi nevüs benzeri melanom) tümör kalınlığı rapor edilmeli ancak bu değer klasik Breslow kalınlığı ile tam olarak aynı şey olmadığı da vurgulanmalıdır. Eğer tümör ve epidermis arasındaki mesafe ≥ 1 mm ise, tümör yükü hakkında fikir vermesi açısından tümörün kendi boyutları da belirtilmelidir.

Histolojik Grade

Melanom evrelemesinde histolojik grade kullanılmamaktadır.

Histopatolojik Tip

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış başlıca melanom tipleri yüzeyel yayılan, noduler, lentigo maligna, akral lentigenöz ve desmoplastik melanomdur. Bu sınıflama hasta popülasyonundaki epidemiyolojik özellikler ve tümörlerin genomik yapısı ile de uyumludur. TNM kategorileri ağırlıklı olarak yüzeyel yayılan ve nodüler malign melanom olgularına dayanarak düzenlenmiştir. Diğer melanom tiplerinin farklı etiyojisi/patogenez ve klinik gidişleri olduğu bilinmektedir. Şu anda tüm melanom tipleri için aynı evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Klinik Evreleme

Klinik evre I ve II hastalarda klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar incelemelerde saptanmış bölgesel ya da uzak metastaz yoktur. Klinik evre III melanom hastalarında klinik ya da radyolojik olarak bölgesel metastaz mevcuttur. Bu metastaz bölgesel lenf düğümlerinde, satellit, in-transit metastaz veya tanısal biyopsi sırasında tespit edilmiş mikrosatellit şeklinde olabilir. Klinik evreleme, primer melanom eksizyonu ve bölgesel lenf düğümlerinin klinik ya da patolojik olarak evrelemesi tamamlandıktan sonra yapılır. Patolojik evreleme ise tümör eksizyonunda mikroevreleme ve sentinel lenf düğümü (SLD) ve/veya bölgesel lenfadenektomiden elde edilen

Tablo IV. AJCC deri melanomları evrelemesi 8. baskısındaki değişiklikler.

Primer Tümör Tanımı	T-kategorisinde tümör kalınlıkları	alt ve üst sınırları bir önceki evreleme sistemi ile aynı, ancak T1; 0,8 mm tümör kalınlığı eşik değeri kabul edilerek 2 ayrı alt gruba bölündü.
Primer Tümör Tanımı	T1 evre tümörlerde mitotik aktivite	tümör evreleme kriterlerinden çıkarıldı, ancak T1-T4 primer kutanöz melanomlu hastalarda önemli bir prognostik faktör olarak önemini koruduğundan patoloji raporunda belirtilmeli.
Primer Tümör Tanımı		
	T1a	Ülserasyon yok ve tümör kalınlığı <0,8 mm
	T1b	Tümör kalınlığı: 0,8-1 mm +/- ülserasyon ya da Tümörde ülser (+), tümör kalınlığı <0,8 mm
	T0 tanımı	T0 evre tümörlerde primer tümöre ait hiçbir kanıt yok (örneğin primeri bilinmeyen aksiller metastazlı hasta). T0 evresi klinik olarak primer kutanöz melanom şüphesi olduğunda kullanılmalıdır. (Örneğin, aksiller melanom metastazı olan ancak primeri bilinmeyen tümürlü olgu). (Melanoma in situ lar da Tis kullanılmalıdır.).
	Tümör kalınlığı	Tümör kalınlığı en yakın 0,01 mm değil, 0,1 mm değerine yuvarlanmalıdır. Çünkü özellikle > 1mm tümörlerde en yakın 0,01mm'e yuvarlama pratik olmayıp ölçümde doğruluk oranını azaltmaktadır. Tümör boyutu ≤ 1mm olan tümörlerde ölçüm virgülden sonra 2 hane içerecek şekilde yapılabilir, ancak en yakın 0,1mm'ye yuvarlanarak rapor edilmelidir (Örneğin; derinliği 0,75-0,84 mm arasında olan tümörler 0,8 mm olarak rapor edilmelidir (pT1b).
	Tis, T0, TX	Tis (in situ melanom), T0 (primer tümöre ait kanıt yok), TX (tümör kalınlığı değerlendirilemiyor) ifadeleri T evrelemesinde kullanılabilir
Bölgesel Lenf Dügümü Tanımı	Metastatik lenf düğümü sayılarında değişiklik yapılmadı	
	'klinik okült' ve 'klinik pozitif' bölgesel lenf düğümü metastazı	Daha önceki 'mikroskopik' ve 'makroskopik' tanımlamaları sırasıyla 'klinik okült' (sentinel lenf düğümünde tespit edilmiş metastazı olan Evre I-II tümörler) ve 'klinik pozitif' (klinik evre III) bölgesel lenf düğümü metastazı olarak değiştirildi.
	Sentinel lenf düğümünde tümör miktarı	Sentinel lenf düğümünde tümör miktarı bir prognostik faktör olduğundan raporlanmalı ancak N alt grubunu belirleyen bir faktör değil.
	mikrosatellitler, satellitler ve in-transit kutanöz ve/veya subkutan metastazlar	Lenf düğümü dışı lokal tümör yayılımı (mikrosatellitler, satellitler ve in-transit kutanöz ve/veya subkutan metastazlar) N grubu içine alındı. • Mikrosatellitler, satellitler ve in-transit kutanöz ve/veya subkutan metastazlar metastatik lenf düğümü sayısına göre N1c, N2c ya da N3c olarak gruplandırılır.
	Ekstranodal yayılım	'Gross' ekstranodal yayılım ifadesi artık N gruplamasında kriter olarak kullanılmıyor (Ancak 'pake oluşturmuş lenf düğümleri' ifadesi var)
Uzak metastaz tanımı	M1	M1, tüm anatomik bölgeler için uzak metastazların yeri ve LDH düzeyine göre alt gruplara ayrılır. Uzak metastaz bölgeleri M alt gruplarında tariflenmektedir.

Tablo IV devam

		LDH durumunu göstermek için 'M1' alt grubuna tanımlayıcı ekler konulur (LDH yüksekse 1, düşükse 0). Örneğin, deri/yumuşak doku/lenf düğümü metastazı olan hastalarda LDH yüksekse M1a (1) olarak gruplanır.
	M1d	Diğer uzak metastazlardan bağımsız olarak santral sinir sistemi metastazı, M1d olarak gruplanır; 'M1c' yeni sınıflamada SSS metastazı için kullanılmamaktadır.
	M1c	LDH yüksekliği yeni sınıflamada M1c tanımından çıkarılmıştır.
AJCC Prognostik Evre Grubu	T1a ve T1b	T1a ve T1b yeniden tanımlandı. Ayrıca kT1bN0 klinik evre Ib olarak kalırken, pT1bN0 patolojik evre Ia'ya alındı.
		N kategorisi, üç yerine dört gruba ayrıldı, bu gruplar tümör kalınlığı ve ülserasyon gibi T kategori elemanları ile metastatik lenf düğümü, satellit/in-transitler/mikrosatellitler gibi N kategori elemanlarına göre alt gruplara ayrıldı.
		Evre IV'de alt grup kaldırıldı (M1c Evre IVC değil Evre IV kategorisindedir.)

bilgilere göre yapılır. SLD incelemesi > T 1 bütün tümörler için gereklidir. Nodal ya da satellit/in-transit metastazı olan olgular arasında alt gruplama yapılmamaktadır; bu olguların tümü klinik evre III olarak kabul edilmektedir. Klinik evre IV melanom hastalarında ise uzak metastaz mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Ed. 8 Cham, Switzerland: Springer; 2017
2. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, Trotter MJ, Walsh MY, Walsh NM, Ellis DW; International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). Am J Surg Pathol. 2013 Dec;37:1797-814.doi:10.1097/PAS.0b013e31829d7f35.
3. Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruiter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. Eur J Cancer. 2003 Sep;39:1861-5. PMID:12932663
4. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, Elder DE, Czerniecki BJ, Fraker DL, Karakousis GC. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21:1016-23. doi: 10.1245/s10434-013-3388-5. Epub 2013 Nov 21.