

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MELANOSİTİK LEZYONLARIN AYIRICI TANISINDA
İMMÜNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KULLANIMI

Dr.Tuğba Öztürk Köşkenli

Patoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

2013

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MELANOSİTİK LEZYONLARIN AYIRICI TANISINDA
İMMÜNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KULLANIMI**

Dr. Tuğba Öztürk Köşkenli
Patoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Çiğdem Vural

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Cengiz ERÇİN

2013

Etik Kurul Onay Tarihi: 15.11.2011, Proje No:2011 / 79 / HDT

TEŐEKKÜR

İhtisas sürem boyunca benden bilgi-birikimlerini esirgemeyen ve eğitimimde büyük katkıda bulunan tez hocam sayın Yard. Doç. Dr. Çiğdem Vural, Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof.Dr. Cengiz Erçin'e ve sayın hocalarım Prof.Dr. Kürşat Yıldız, Prof.Dr. Yeşim Gürbüz, Prof.Dr. Sevgiye Kaçar Özkara ve Prof Dr. Bahar Müezzinoğlu' na,

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım ve ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

TEŐEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Tuğba Öztürk Köşkenli

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Melanositik lezyonlar	3
2.1.1. Benign pigmente lezyonlar	3
2.1.2. Konjenital melanositik nevüs	4
2.1.3. Melanositik nevüsler	5
2.1.4. Blue nevüs	6
2.1.5. Halo nevüs	7
2.1.6. Lentigo simpleks ve lentiginöz melanositik nevüs	7
2.1.7. Spitz nevüs	7
2.1.8. Displastik nevüs	8
2.1.9. Malign melanom	9
2.2. Melanositik lezyonlarda ayırıcı tanıda kullanılabilecek ek immünohistokimyasal belirteçler	19
2.2.1. Fascin	19
2.2.2. Siklin D1	20
2.2.3. CDC 7	20
2.2.4. Survivin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	59

RESİM DİZİNİ

- Resim-4.1.:** Dermal nevüste immünohistokimyasal olarak Siklin D1 boyası ile yüzeydeki melanositlerde daha yaygın ve kuvvetli, nükleer ve kısmen sitoplazmik boyanma (Siklin D1 x 40) **28**
- Resim-4.2.:** Displastik nevüste immünohistokimyasal olarak survivin boyası ile sitoplazmik belirgin, sitoplazmik ve nükleer boyanma (Survivin x 100) **29**
- Resim-4.3.:** Malign melanomda immünohistokimyasal olarak HMB 45 boyası ile yaygın ve kuvvetli sitoplazmik boyanma (HMB 45 x 40) **30**
- Resim-4.4.:** Malign melanomda immünohistokimyasal olarak fascin boyası ile sitoplazmik boyanma (Fascin x 100) **31**
- Resim-4.5.:** Malign melanomda immünohistokimyasal olarak CDC 7 boyası ile kuvvetli nükleer boyanma (CDC 7 x 200) **32**
- Resim-4.6.:** Malign melanomda immünohistokimyasal olarak survivin boyası ile nükleer belirgin, sitoplazmik ve nükleer boyanma (Survivin x 200) **32**
- Resim-4.7.:** Melanositik lezyonlarda immünohistokimyasal olarak HMB 45 boyanması. A: Melanositik nevüslerde (HMB 45 x), B: Spitz nevüslerde (HMB 45 x 40) ve C: Displastik nevüslerde (HMB 45 x 40) yüzeyde belirgin, derinde zayıf sitoplazmik boyanma. D: Malign melanomda yaygın, kuvvetli, sitoplazmik boyanma (HMB 45 x 100) **34**
- Resim-4.8.:** Melanositik lezyonlarda immünohistokimyasal olarak fascin boyanması. A: Melanositik nevüslerde soluk sitoplazmik boyanma (skor: 0.88) (fascin x 200), B: Spitz nevüslerde negatif boyanma (skor: 0.00) (fascin x 100), C: Displastik nevüslerde soluk sitoplazmik boyanma (skor: 0.60) (fascin x 200). D: Malign melanomda yaygın, kuvvetli, sitoplazmik boyanma (skor: 1.51) (fascin x 200) **35**

Resim-4.9.: Melanositik lezyonlarda immünohistokimyasal olarak Siklin D1 boyanması. A: Melanositik nevüslerde yüzeyde belirgin, derinde zayıf, genel olarak nükleer, daha az oranda sitoplazmik boyanma (skor: 1.88) (Siklin D1 x 100). B: Spitz nevüslerde yüzeyde nükleer boyanma (skor: 0.58) (Siklin D1 x 200). C: Displastik nevüslerde yüzeyde nükleer boyanma (skor: 0.25) (Siklin D1 x 200). D: Malign melanomda diffüz nükleer boyanma (skor: 0.45) (Siklin D1 x 200).



TABLO DİZİNİ

Tablo-4.1.: Melanositik lezyonların histopatolojik tanılarına göre dağılımı	26
Tablo-4.2.: Melanositik lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı	26
Tablo-4.3.: Malign melanom alttiplerinde HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7, sitoplazmik survivin ve nükleer survivin ortalama skorları	33
Tablo-4.4.: Melanositik lezyonlarda HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7, sitoplazmik / nükleer survivin boyaları ile boyanma yüzdeleri ve ortalama skorlar	37
Tablo-5.1.: Melanositik lezyonlarda ayırıcı tanıda kullanılacak klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler	39

1. GİRİŞ

Nöral krestten köken alan ve deriye rengini veren melanositlerin biraraya gelmesiyle oluşan melanositik lezyonlar; klinik, morfolojik ve genetik profilleri farklı olan, benign ve malign arasında geniş bir spektrumda dağılan lezyonlardır (1,2). Bu spektrumun en alt kısmında yer alan benign nevoid lezyonlar; en sık görülen ve klinik / histolojik olarak uniform olan melanositik lezyonlardır (1,3). Spitz nevüsler; genellikle hayatın ilk iki dekadında görülen, vücudun birçok yerinde lokalize olabilen, etiyolojisi bilinmeyen ve iğsi, oval veya yuvarlak epiteloid karakterde melanositlerin epidermisteki proliferasyonu olarak tanımlanan lezyonlardır (2). Displastik nevüsler ise; atipik nevüs veya Clark nevüs olarak da bilinen, malign melanoma tranformasyon gösterebilen nevüslerdir. Histopatolojik olarak; nevüs hücrelerinin iyi sınırlı olmayan, birleşme eğilimi gösteren yuvalar oluşturdukları ve buna papiller dermiste konsantrik, lameller, eozinofilik çizgisel fibrozisin eşlik ettiği görülür (4). Malign melanom ise bu spektrumun malign kısmını oluşturan, meydana gelmesinde birçok ailevi, genetik ve çevresel risk faktörünün rol aldığı, kötü prognozlu pigmente lezyonlardır (2).

Melanositik lezyonların klinik ve morfolojik kriterleri tanımlanmış olmasına rağmen bazı vakalarda ayırıcı tanı zorlukları yaşanmakta ve histopatolojik değerlendirmeye ek olarak immünohistokimyasal çalışmalar ve moleküler teknikler gibi bazı yardımcı yöntemlerden faydalanılmaktadır. Melanositik lezyonlar için günlük rutinde sık kullanılan S100 protein (4-6), HMB 45 (4-8), Mart-1 (Melan-A) (4,5) ve Ki67 (1) gibi immünohistokimyasal belirteçler ile her zaman ayırıcı tanı yapılamamakta, bu da araştırmacıları, biyolojik davranışları çok farklı olabilen bu lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabilecek yardımcı yöntem arayışına sokmaktadır.

Melanoma spesifik olduğu düşünülerek bulunan ilk belirleyicilerden olan HMB 45, sitoplazmik premelanozomal gp100 belirleyicisidir ve özellikle uyarılmış melanositlere karşı spesifite göstermektedir (6,8,9).

Fascin; aktin bağlayan bir protein olup karsinogenezde önemli olan, ancak melanositik lezyonlarda benign tarafta daha fazla eksprese edildiği düşünülen bir belirteçtir (10-12)

Hücre siklusunda önemli rol oynayan siklinlerden biri olan Siklin D1; normal deride bulunmayan bir belirteç olup bazı araştırmacılar tarafından melanom

gelişmesi ve progresyonunda etkin olduğu ve kötü prognozla ilişkisinin bulunduğu rapor edilmiştir. Ancak bu bulgu tartışmalı olup Siklin D1'in benign melanositik lezyonlarda da overeksprese olabildiğini savunan görüşler bulunmaktadır (13,14)

CDC 7 (Cell division cycle 7); bir serin treonin kinaz olup DNA replikasyonu için gereklidir ve melanom gelişimi / progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (15).

Apopitoz protein inhibitörü ailesinin en küçük üyesi olan survivin ise; normal melanositlerde bulunmayan, tüm melanositik lezyonlarda değişen oranlarda boyanabilen, malign melanomlarda yaygın ekspresyonu görülüp progresyon ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülen bir belirteçtir (16-18).

Bu çalışmanın amacı; tedavi ve takipleri farklılıklar gösteren özellikle premalign ve malign melanositik lezyonların tanınması ve ayırıcı tanısında HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7 ile survivin immünohistokimyasal belirteçlerinin kullanılması, morfolojik ve immünohistokimyasal bulguları örtüşen lezyonların ayırımında yardımcı olabilecek ve günlük rutinde kullanılabilecek bir immünohistokimyasal panelin oluşturulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melanositik lezyonlar

Melanositler; ilk defa Mason ve arkadaşları tarafından bulunan ve melanin üreten nöroektodermal kökenli hücrelerdir (1, 4, 5, 19). Epidermis bazal tabakasında bulunan bu hücrelerin keratinositlere oranı 1:4 olarak bilinmekle birlikte vücudun değişik lokalizasyonlarında bu oran farklı olabilir (5). Melanositlerin büyük çoğunluğu deride, özellikle de epidermis ve kıl folikülleri içerisinde bulunur (20). Dermiste sebace glandlar çevresinde veya meme başındaki laktiferöz glandlar yakınında, leptomeninks, iris, göz ve koroidde de bulunabilir (20, 21). Bu melanositler özellikle UV ışınlarına ikincil olarak proliferasyon olurlar ve melanositik lezyonları oluştururlar (21).

Dünya sağlık örgütünde melanositik lezyonlar şu şekilde sınıflandırılırlar (2):

Benign nevoid lezyonlar

Benign pigmente lezyonlar

Konjenital melanositik nevüs (yüzeysel ve proliferatif)

Melanositik nevüsler (bileşke, bileşik, intradermal nevüs)

Blue nevüs

Pigmente içsi hücreli nevüs

Halo nevüs

Lentigo simpleks ve lentiginöz melanositik nevüs

Spitz nevüs

Displastik nevüs

Malign melanom

2.1.1. Benign Pigmente Lezyonlar

Benign pigmente lezyonlar; Peutz Jeghers, Name, Lamb, Leopard, Carney Kompleksi gibi sendromlara eşlik edebilen, hiperpigmentasyonla karakterli

lezyonlardır (2). En sık görülen bening pigmente lezyonlar Ota nevüs, İto nevüs ve mongolian spotlardır (4).

Ota nevüsler; tek taraflı (%10 iki taraflı) bir renk değişikliği olup yüzde mavi-kahverengi renkte lezyonlar olarak görülürler (4). Genellikle göz kapakları, periorbital bölge, malar bölge, zigomatik bölge ve burunda lokalize, sıklıkla intraserebral malignitelerin de eşlik ettiği nevüslerdir (4, 21). İto nevüsler; Ota nevüsten diferansiye daha çok supraklavikuler, skapular ve deltoid lokalizasyonlu olan pigmente lezyonlardır. Mongolian spotlar; genellikle sakrokoksigeal bölgede lokalize, mavi renkli lezyonlardır. Noninfiltratif, yuvarlak-oval, kötü sınırlı, değişik boyutta yamalardan oluşurlar. Genellikle doğumla beraber görülürler ve 3-4 yılda regrese olurlar (4).

Histopatolojik olarak; bu lezyonlarda atipi genellikle görülmez. Bazal tabakada melanosit ve buna ek olarak melanin artışı vardır. Melanositler küçük ve uniform çekirdek içerirler. Lezyonlara sıklıkla melanofajlar ve inflamasyon eşlik eder (1).

Tedavide genellikle cerrahi eksizyon ya da hidrokiunon türevleri kullanılır (4).

2.1.2. Konjenital Melanositik Nevüs

Konjenital melanositik nevüsler; tüm infantların yaklaşık %1'inde görülen, doğumla birlikte prezente olan ve diğer nevüslere göre daha büyük pigmente lezyonlardır (4, 23, 24). Lezyonların çapları 1,5 cm.'den 10, hatta 20 cm.'ye kadar ulaşabilmektedir (24). 20 cm.'den büyük konjenital nevüsler için "dev konjenital nevüs" terimi kullanılmaktadır (4). Genellikle iyi sınırlı, uniform pigmentasyon içeren ve kıl bulunduran lezyonlardır (22, 24).

Mikroskopik olarak; epidermiste lentiginöz paternde ve dermiste adneksleri de infiltre eden adalar içerir (22). Büyük çaplı konjenital nevüsler; genellikle sitolojik atipi içerdikleri, melanositlerde nekroz bulundurdukları ve mitotik aktif lezyonlar olduklarında malign melanoma progresyonları görülebilen lezyonlardır (24). Lezyonlarda hızlı büyüme, asimetric nodül haline gelme, siyah kırmızı mavi renk kazanma, konjenital nevüsler için melanoma progresyon göstergesidir (4). Bu progresyon özellikle gövde lokalizasyonunda daha sık olup vakaların yaklaşık olarak

%5'inde tanımlanmıştır ve genellikle bu lezyonlardan kaynaklanan malign melanomlar yüzeysel yayılan ya da nodüler tip malign melanomlardır (4, 24).

2.1.3. Melanositik Nevüsler

Melanositik nevüs terimi ile melanositlerden kaynaklanan konjenital veya edinsel herhangi bir lezyon kastedilir (3).

Nevüsler; erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık olup ten rengi açık, sarışın ve kızıl saçlı çocuklarda daha yaygındır (1).

Tüm melanositik nevüsler için en sık görülen lokalizasyonlar; baş-boyun, güneşe maruz kalan sırt ve ekstremitelerdir (22). Bileşke nevüsler için ayak ve el de sık görülen lokalizasyonlardır (5).

Genellikle bej veya kahverenkli renkte, düzenli pigmentasyon gösteren, çapı 5 mm den küçük, düz, deriden hafif kabarık veya pedinküle, iyi sınırlı ve yuvarlak şekilli lezyonlardır (3, 5, 25).

Nevüsler; nevoid hücrelerin buldukları lokalizasyona göre bileşke, dermal ya da bileşik nevüs olarak isimlendirilirler (1). Melanositik nevüsler; başlangıçta dermoepidermal bileşke üzerinde topluluklar veya yuvalar şeklinde proliferen hücrelerden meydana gelirler. Bunlar yuvarlak, uniform çekirdekli, çekirdekçiği belirsiz, hiç mitoz bulundurmayan veya çok seyrek mitoz içeren, yuvarlak veya oval hücrelerdir. Gelişim aşamalarından erken dönemi temsil ettiği düşünülen bu lezyonlar "bileşke nevüs" olarak adlandırılırlar. Zamanla bileşke nevüslerin çoğu hücre kordonları veya yuvalanmalar şeklinde dermis içine doğru büyüme gösterir ve bu aşamada "bileşik nevüs" olarak adlandırılırlar (3, 5). Bunlarda pigmentasyon derecesi ve sellüleritesi lezyonlar arasında farklılık gösterir. Lezyonların alt ½ si daha az sellüler ve daha az pigmente olma eğilimindedir. Melanositlerden oluşan dev hücreler de görülebilir (1, 4). Geç dönem lezyonlarda dermoepidermal bileşkedeki tüm hücre yuvalanmaları ortadan kalkabilir ve saf bir "dermal nevüs" ortaya çıkar (3, 5).

Melanositik nevüsler; normal olarak bazal keratinositler arasında dağınık şekilde bulunan, belirgin dentritleri olan melanositlerden kaynaklanırlar. Nevüs hücrelerinin dermoepidermal bileşkeden daha derindeki dermis içine doğru göç etmesi "matürasyon" şeklinde tanımlanır. Yüzeyde bulunan hücreler daha büyük,

epiteloid görünümde, melanin pigmenti üreten ve yuvalanmalar tarzında gelişen hücrelerdir. Derinde lokalize nevüs hücreleri ise daha küçük, daha olgun, daha az melanin pigmenti içeren veya hiç pigment bulundurmeyen, diziler halinde görülen hücrelerdir. Nevüs hücrelerinin bu aşamalı matürasyonu benign nevüslerin en karakteristik özelliklerindedir (1, 3, 22, 24). Ayrıca bu lezyonlar simetrik büyüme paterni gösterirler. Klinik ve histolojik olarak seboreik keratozu takit eder şekilde akantotik epidermal proliferasyon ve psödohorn kist formasyonları melanositik nevüslere eşlik edebilir (22). Fibrozis, yağlı dejenerasyon ve lobülasyon gibi lezyonun yaşına ikincil değişiklikler görülebilir (25).

Nevüsler bazen buldukları lokalizasyona da bağlı olarak değişik histomorfolojik özellikler içerebilirler. Ayak parmak ve el parmak uçlarındaki nevüsler; daha çok bileşke tiptedir. Saçlı deri lokalizasyonlu nevüsler nöral komponent içerebilirler. Vulva ve genital lokalizasyonda nevüsler daha büyük çaplı ve yine düzensiz şekilli olup lentiginöz hiperplazi sık olarak nevüslere eşlik eder. Meme, fleksural yüz, akral ve bilek yerleşimli olanlar ise diğer lokalizasyondaki dermal nevüslere göre daha fazla atipik nevoid hücreler içerebilirler (1, 5).

Genellikle bu lezyonların sadece kozmetik bir önemi olmakla birlikte melanomu taklit edebildiklerinden dolayı cerrahi olarak çıkartılmaları gerekebilir (3).

2.1.4. Blue nevüs

Blue nevüsler, “mavi veya mavi-siyah nevüs” olarak da isimlendirilen, daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde olmakla birlikte her yaşta ve her lokalizasyonda görülebilen lezyonlardır (1, 2, 21).

Karakteristik olarak blue nevüsler; derin dermise veya subkutan yağ dokuya kadar uzanabilen pigmentten zengin lezyonlardır (21). Adnekslerde dekstrüksiyon yapmadan; adneks etrafında konsantrik dizilim blue nevüsler için tipiktir. Bazen kan damarları ve kutanöz sınırlar etrafında da lokalize olabilirler. Lezyonu oluşturan hücreler; iğsi şekilli veya dentritik olup genellikle küçük nukleusludurlar. Abondan sitoplazmik melanin pigmenti içerirler (2). Nevoid hücreler arasında lokalize melanin yüklü makrofajlar bulunur (21). Sellüler, amelanotik, atipik ve malign blue nevüs gibi alt tipleri vardır (26). Atipi içerdikleri durumda malign melanom ya da displastik nevüslerle ayırıcı tanıya girerler (2).

Tedavide eksizyon yeterlidir. Ancak selüler blue nevüslerde eksizyon sonrası lokal yayılım sık olarak görülür (21).

2.1.5. Halo nevüs

Derinin nadir görülen bu lezyonları melanin içermeyen bir halo ile çevrili yüzeysel dermal nodül olarak prezente olurlar (1, 2, 4, 5). Halo nevüs olarak adlandırılmasında melanin içermeyen ve dermoskopik bakıda dikkat çeken bu zon etkendir (4, 22).

Melanositler dermiste ve bileşke zonda lokalize olup karakteristik olarak köpüksü sitoplazmaları olan hücrelerdir. Bu köpüksü melanositlerin melanin sentezindeki bir arrestten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hücreler 50 mikronun üzerinde, melanin sentezi yapan ve diğer işi hücrelerden boyut olarak ciddi farklılıklar içeren hücrelerdir. Belirgin lenfositik infiltrasyon halo nevüslerde görülen önemli histopatolojik özelliklerdendir. Bu lenfositik infiltrasyona sık olarak plazma hücreleri ve mast hücre infiltrasyonu da eşlik eder (1, 2, 4, 5, 22).

2.1.6. Lentigo simpleks ve Lentiginöz melanositik nevüs

Lentigo simpleks ya da lentiginöz melanositik nevüsler pigmente maküller olup melanositik nevüs gelişmesinde erken evre lezyonlar olarak bilinirler (1). Her yaşta görülebilen bu lezyonlar genellikle gövde ya da ekstremitelerde lokalizedirler (1, 2, 4). Klinik olarak uniform, kahverengi-siyah renkli ve iyi sınırlı lezyonlar olup genellikle 6 mm'den daha küçük lezyonlardır (1).

2.1.7. Spitz Nevüs

Nedeni tam olarak belirlenemeyen, daha çok güneş gören bölgelerde lokalize benign bir proliferasyon olup, ilk olarak 1948 yılında Sophie Spitz tarafından tanımlanmıştır (1, 25). Sinonim olarak "juvenil melanoma" terimi de kullanılmaktadır (24).

Genellikle genç erişkin döneminde, özellikle de hayatın ilk 2 dekatında ve daha çok erkeklerde görülürler. Nadir olarak doğumla birlikte ortaya çıkarlar (5). Genellikle alt ekstremitelerde ve yüzde lokalize, kubbe şeklinde, kıl folikülü içermeyen, tek, soliter, küçük (genellikle 1 cm.'nin altında), pembe nodüller olarak prezente olurlar (1, 2, 27).

Spitz nevüsler genellikle bileşik tiptedirler. Ancak intradermal ya da sadece bileşke tipte de olabilirler (27). Spitz nevüsü oluşturan nevoid adalar daha çok uniformdurlar, atipi ve pleomorfizm içermezler. Dermoepidermal bileşkede yarıklar ya da cleft olarak adlandırılan çizgiler nevoid adaları komşu keratinositlerden ayırır (1). Nevüsleri oluşturan hücreler genellikle iğsi karakterde olup; bazen sadece epiteloid, sadece iğsi ya da kombine olabilirler (27). Bileşik olan tiplerinde matürasyon mevcuttur. Dermiste derine doğru gidildikçe nevoid hücreler daha az sitoplazma içerirler ve çekirdekleri küçülür (28). Nevoid adalar tam boyuta ulaştıklarında kamino cisimcikleri görülmeye başlar. Bu cisimcikler birkaç tane keratinositten daha büyük, soluk pembe boyanan globüllerdir. Major içeriği bazal membran olup diastazlı PAS, laminin ve tip 4 kollajen ile pozitif boyanırlar (2, 4). Lezyonlara sıklıkla epidermiste incelme, belirgin hipergranüloz, hiperkeratoz, retelerde hiperplazi ve uzama, papiller dermiste ödem ve telenjektazi gibi epidermal ve dermal değişiklikler de eşlik eder (2, 29). Özellikle bileşik olduklarında şiddetli perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür (2).

Pleomorfizm ve atipi görüldüğünde “atipik spitz nevüsler”den bahsedilir. Bu lezyonlarda sıklıkla subkutis invazyonu, vertikal büyüme, multinodüler görünüm, ülserasyon, plazmositoid infiltrasyonlar ve derin mitotik figürler mevcuttur (30).

Spitz nevüslerde tedavide basit eksizyon yeterlidir. Ancak atipik spitz nevüsler genellikle malign melanomlar gibi tedavi edilmekte olup geniş eksizyon ve klinikopatolojik özelliklere göre sentinel lenf nodu örnekleme yapılır (27).

2.1.8. Displastik Nevüs

Displastik nevüsler ilk olarak 1978 yılında Clark ve arkadaşları tarafından “clark nevüs”, aynı yıl içinde başka yazarlar tarafından “famm sendromu”, 1980 yılında Elder ve arkadaşları tarafından “displastik nevüs” ve sonrasında Nish tarafından “sitolojik veya yapısal bozukluk gösteren nevüs” olarak adlandırılmıştır. Sinonim olarak Clark nevüs, atipik nevüs ve BK nevüs gibi terimler de kullanılmaktadır (1).

Genellikle genç erişkinlerde, 30-40 yaş arasında ve erkeklerde görülür (1).

Displastik nevüsler; ailevi veya sporadik olarak görülebilirler. Ailevi şeklinde otozomal dominant kalıtım söz konusudur ve melanom öncüsü olduğu kabul

edilmektedir (3). İn vitro çalışmalar tıpkı melanomlar gibi, displastik nevüsler için de etyolojik faktörün DNA hasarı ve melanositlerde atipiye neden olan ultraviyole ışınlar olduğunu göstermiştir (31). Ayrıca etiyojide BRAF gen mutasyonları da suçlanmaktadır (32).

Displastik nevüsler vücutta hemen her lokalizasyonda bulunur, ancak; en sık lokalizasyon gövdedir (33). Bunu göğüs duvarı, aksilla, alt ekstremitte, abdomen, üst ekstremitte, baş-boyun ve perine takip eder (1, 2).

Displastik olarak adlandırılmasında klinik, dermoskopik, histopatolojik ve moleküler özellikleri önem arzeder (34). Klinikte displastik nevüsler asimetrik, düzensiz sınırlı, siyah-kahverengi renkli, alacalı görünümüne sahip, maküler ya da papüler komponent bulunduran ve çapları 4-6 mm'den daha büyük lezyonlardır (5).

Malign melanomlar için yapısal ve sitolojik özellikler daha net olarak tanımlanmışken; displastik nevüsler için böyle kesin tanımlamalar yoktur (2). Clark ve Elder'a göre displastik nevüsler şu histopatolojik özellikleri içermektedir: melanositlerde lentiginöz hiperplazi, omuz fenomeni, epiteloid melanositlerde atipi, konsantrik lameller fibrozis ve papiller dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon (34). Displastik nevüsler için sitolojik atipi uniform değildir. Rastgele veya serpilmiş hücreler halinde olup bu atipik hücreler büyük, oval, veziküle çekirdekli ve nükleollü hücrelerdir (2).

Displastik nevüsler düşük ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılırlar. Çap, simetri, matürasyon, rete formasyonları, pigmentasyon, lentiginöz proliferasyon ve pagetoid yayılımdaki farklar dereceyi belirlemede kullanılır (2, 5).

Displastik nevüslerde tedavide basit eksizyon yapılır. Ancak displastik nevüslerde %34-59 oranında için malign melanoma transformasyon olabileceği bilindiğinden olguların yakın klinik takibi önemlidir (32).

2.1.9. Malign Melanom

Malign melanomlar yüksek dereceli malign tümörler olup tüm malign neoplazmaların %3'ünü oluştururlar (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm deri kanserleri içinde malign melanom görülme oranı % 7'dir (35). İnsidans; güneşli gün sayısının fazla ve güneşten koruyucu melanin örtüsünün zayıf olduğu, açık ten renkli insanların yaşadığı Yeni Zelanda ve Avustralya gibi bölgelerde en yüksek sayılara

ulaşır. Malign melanomlar; spontan gelişebilecekleri gibi konjenital ya da dermal nevüslerden, displastik nevüsten veya sellüler blue nevüsten kaynaklanabilirler (1).

Malign melanomlar her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkarlar. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülürler. Puberteden önce görülme sıklığı nadirdir, ancak çocuklarda da görülebilirler (24).

Uzun süreli güneş ışığı ve UV ışınları maruziyeti malign melanom gelişmesinde en önemli risk faktörleridir (2, 3, 22, 36). Diğer risk faktörleri; malign melanom hikayesi, familyal ve genetik yatkınlık, vücutta benign nevüslerin sayısı, displastik nevüs varlığı ve sayısı, malign melanom için pozitif aile öyküsü, vücut yüzeyinin % 5 inden fazlasını kaplayan konjenital nevüs, beyaz ırk, kızıl saç, sarı saç, mavi gözler, çiller, immünsüpresyon, iyonize radyasyon ve arsenik maruziyetidir (2, 3, 5, 24, 37-39).

Primer malign melanomalar daha çok deri, anal ve oral mukoza kaynaklıdır (1). Uv radyasyonun etkileme yerine bağlı olarak baş-boyun, alt ekstremitte, üst ekstremitte ve gövde en sık görülen lokalizasyonlardır (5, 40). Nadir ancak iyi bilinen lokalizasyonlardan biri de subungual bölgedir (4). Ancak; göz, gastrointestinal sistem, meninks, spinal kord, sinir kılıfı etrafı, vajen, vulva, üretra, glans penis ve overde lokalize malign melanoma vakaları da tariflenmiştir (4, 23, 41-44) Malign melanom için tanımlanmış dermoskopik kriterler; A B C D E olarak kodlanabilir. Bunlar asimetri, lezyon sınırlarının düzensiz olması, heterojen renk, boyut farklılıkları ve lezyonun yüzeyden kabarık olmasıdır. Lezyonlar genellikle 6 mm.'den daha büyüktürler. Ancak erken evre melanomlar düzenli sınır ve homojen renklere sahip olabilirler (1-5).

Tipik olarak malign melanomun mikroskopik bulguları; adalar oluşturması, genellikle bileşke aktivitesinin olması, melanin pigmentinin varlığı, çevre yumuşak dokuya invazyon yapması, belirgin sitolojik atipi, nükleer çentiklenmeler, psödoinklüzyonlar, geniş-eozinofilik çekirdekçikler, bol mitotik figürler (atipik olabilir) olarak sıralanabilir (5). Melanomda başlıca 2 tip hücre bulunur: epitelooid ve iğsi hücreler. Epitelooid hücreler genellikle yüzeyel yayılan malign melanom ve nodüler malign melanomda baskın hücre tipi olup geniş, yuvarlak şekilli, belirgin eozinofilik çekirdekçikli, arada bazen çok sayıda ve atipik olabilen mitotik figürler bulunduran hücrelerdir. İğsi hücreler ise en yoğun olarak desmoplastik malign melanom olmak üzere lentigo maligna ve akral lentiginöz malign melanomda görülen, uzamış ve

sitoplazmadan yoksun hücrelerdir (4). Ayrıca melanom hücreleri küboidal, dentritik, anaplastik, rabdoid, taşlı yüzük hücreli, küçük hücreli veya şeffaf hücreli olabilir. Sitoplazmaları eozinofilik, bazofilik, köpüksü, onkositik veya tamamen şeffaf hücreli de olabilir.

Tümör içinde melanin çok yoğun olabileceği gibi lezyonlar amelanotik de olabilir.

Tümöre sıklıkla doku cevabı ve lenfositik infiltrasyon eşlik eder. Lenfositik infiltrasyon tümör kalınlığı arttıkça ters orantılı olarak azalır. 1-2 mm.'nin altındaki melanomlarda papiller dermiste bant tarzında veya perivasküler yoğunlaşan, genellikle asimetrik lenfositik infiltrasyon vardır. Bu bazen tümör hücrelerinin arasına permeasyon da gösterebilir.

Tümör belirgin fibroblastik değişiklik, miksoid değişiklik, osteoklast benzeri hücreler içerebilir. Tuton benzeri hücreler, psödoepitelyamatöz hiperplazi, değişik derecede osteokartilaginöz, rabdomyoplastik ve nöroendokrin diferansiyasyon görülebilir.

Malign melanomun önemli prognostik parametrelerinden biri olan mikroskopik satellit lezyonlar (in transit metastaz, intralenfatik metastaz); retiküler dermis ya da normal dermis ile ayrılmış ve ana tümör kitlesinden bağımsız (en az 0.3 mm uzaklıkta) ve en az 0.05 mm boyutunda küçük odaklar olarak bilinirler.

Malign melanomlar dermoepidermal bileşke ve derin dermise doğru yayılarak büyürler, hatta subkutis invazyonu gösterebilirler. Yayılım paterni Clark evresi ve Breslow tümör kalınlığı ile belirlenir. Clark sisteminde malign melanomları invazyon derinliğine göre 5 kategoriye ayırmak mümkündür. Level I: Epidermis içinde sınırlı, Level II: Papiller dermise mikroinvazyon yapan, Level III: Papiller dermisi doldurmuş, Level IV: Retiküler dermis invazyonu ve Level V: Yağ doku invazyonu yapan tümörü yansıtır. Breslow kalınlığı ise: nodülün yüzeydeki epidermisin granüler tabakasından başlayarak dermal invazyonun en derin noktasına kadar milimetre cinsinden ölçülmesi ile elde edilir.

Malign melanomun karmaşık histolojisinin iyi anlaşılabilmesi açısından son derece önemli olan iki kavram vardır: radial ve vertikal büyüme fazları. Radial büyüme fazı; melanomun epidermis içinde veya yüzeysel dermiste sınırlı büyüme eğilimi gösterdiği, sıklıkla uzun süren bir dönemdir. Bu büyüme fazında anjiogenez

görülmez. Zamanla tümör vertikal büyüme fazına girer ve dermis derinlerine doğru büyüyen, hücrel matürasyonun görülmediği ekspansil bir kitle ortaya çıkar. Bu olayın klinik göstergesi göreceli olarak yassı olan radial faz lezyonu üzerinde bir nodülün belirmesidir.

Clark ve arkadaşlarının yaptığı klinik ve mikroskopik tanımlamaya göre melanomları 4 ana alt gruba ayırmak mümkündür: Lentigo maligna, lentigo malign melanom, yüzeysel yayılan malign melanom, akral lentiginöz malign melanom. Bu lezyonlar arasındaki ayırım daha çok lokalizasyona ve major histopatolojik görüntüye göre yapılır (1-5).

Ayrıca; malign melanomları kitlesel görünümüne göre tümörojenik ve non tümörojenik olarak 2 sınıfa ayırmak mümkündür (1).

1- *Non-tümörojenik melanom:* Melanom hücreleri epidermiste sınırlıdır (melanoma in situ) veya ekspansil tümör kitlesi oluşturmaksızın epidermiste ve papiller dermiste lokalizedir (mikroinvaziv melanom). Melanoma in situ ve non-tümörojenik invaziv melanoma; lentigo maligna, yüzeysel yayılan malign melanom, akral lentiginöz malign melanom, mukozal lentiginöz melanom alttiplerine ayrılır.

2- *Tümörojenik melanom:* Dermiste en büyük intraepidermal kümeden daha büyük olan ve en az bir yuvadan oluşan melanom hücresi yığını ifade eder. Bu, dermiste ekspansil büyüme potansiyeli olan tümörün varlığını gösterir. Altta yatan non-tümörojenik bileşen üzerinden tümörojenik melanoma gelişebilir ya da in situ veya mikroinvaziv bileşen olmadan, de novo tümörojenik melanomlar olan nodüler melanomlar ortaya çıkabilir.

Bunlara göre malign melanomları şu şekilde sınıflamak mümkündür:

- Non-tümörojenik melanom (radial büyüme fazı, in situ veya mikroinvaziv melanomlar)
 - Lentigo maligna
 - Lentigo malign melanom
 - Yüzeysel yayılan malign melanom
 - Akral lentiginöz malign melanom

- Mukozal lentijinöz malign melanom
- Tümörojenik malign melanoma (vertikal büyüme fazı)
 - İntraepitelyal komponent içeren (lentigo malign melanom, yüzeysel yayılan malign melanom ve akrall lentijinöz malign melanom gibi)
 - İntraepitelyal komponent içermeyen
 - Nodüler Melanoma
- Nadir görülen varyantlar
 - Desmoplastik malign melanom
 - Nörotropik, desmoplastik olmayan malign melanom
 - Nevoid malign melanom
 - Blue nevüsten kaynaklanan malign melanom
 - Verrüköz malign melanom
 - Balon hücreli malign melanom
 - Taşlı yüzük hücreli malign melanom
 - Miksoid malign melanom
- Sınıflandırılmayan malign melanom (tüm malign melanomların %5-10'u)

Lentigo maligna

İlk defa Hutchinson tarafından 1982 yılında tanımlanan lentigo maligna; daha nadir görülen bir varyant olup melanoma in situ anlamında kullanılır (2,4). Atipik melanositlerin dermoepidermal bileşke boyunca uzanması ile karakterli bir lezyondur (3). Tipik olarak ciddi güneş maruziyetine ikincil, genellikle baş-boyunda; daha nadir olarak sırt ve ekstremitelerde görülür (2). Genellikle 6.-7. dekatta meydana gelir ve bu in situ lezyonlar invaziv tümör gelişiminden 10-15 yıl önce ortaya çıkarlar (4).

Klinikte genellikle birkaç milimetre çapında, nadiren 10 mm.'den büyük, düzensiz sınırlara sahip, değişik derecede pigmentasyon gösteren, kahverengi maküler lezyonlar olarak görülürler (2, 4).

Histopatolojik olarak lezyonlar; melanositlerin dermoepidermal bileşke, saç folikül ve ter bezi duvarlarında yuvalanmalar ya da kordonlar halinde uzanması ile karakterlidir (2). Atipik melanositler genellikle epiteloid karakterli olup; sitoplazmik fiksasyon-retraksiyon artefaktı içeren, yüzeye doğru perpendiküler olarak oryante olan, irregüler, hiperkromatik, angüler çekirdekli ve şeffaf sitoplazmalı, pleomorfik hücrelerdir (2, 4). Değişik derecelerde pigmentasyon görülebilir (4). Papiller dermiste lenfositik infiltrasyon, melanofajlar ve fibroplazi mevcuttur. Şiddetli aktinik hasar, solar elastozis ve epidermal atrofi lezyonlara eşlik edebilir (2).

Lentigo malign melanom

Lentigo malignaya dermal invazyonun eşlik etmesiyle karakterli olan ve tüm melanomların yaklaşık % 9-10' unu oluşturan lezyonlardır (2, 4). Tipik olarak yaşlı hastalarda, beyaz ırkta ve genellikle gövde lokalizasyonlu olmak üzere güneş gören bölgelerde görülürler.

Dermoskopik olarak; kahverengi-siyah renkli, düz ve yavaş büyüyen lezyonlardır (24).

Histopatolojik olarak; epidermisteki artmış melanositler elonge ve iğsi şekilli, atipik, geniş, hiperkromatik ve pleomorfiktirler. Atipik bu melanositler saç folikülleri boyunca uzanırlar. Prolifere melanositler şiddetli melanin pigmenti içerebilirler (4). Lezyona melanofajlar ve lenfositler de eşlik eder (2). Epidermiste atrofi, dermiste solar elastoz bulunabilir (4).

Akrallentiginöz malign melanom

Akrallentiginöz malign melanomlar; tüm melanomların yaklaşık % 9-10' unu oluşturan, erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülen, başparmak, ayak parmakları ve volar yüzde daha fazla olmak üzere akrall lokalizasyonlu melanomlardır (4, 22). Akrall uçlarda en sık lokalizasyon turnaklardır. Ayrıca; anüs, oral ve nazal kavitede mukokutanöz yerleşimli de olabilirler (22).

Akral lentiginöz malign melanomlar için palmar, plantar, subungual, mukozal melanoma ya da akras melanoma sinonimleri de kullanılmaktadır (2).

Dermoskopik olarak; irregüler sınırlı, değişik derecede pigmentasyon içeren lezyonlardır. Vertikal büyüme fazına progresyonla birlikte ülsere, mavi-siyah nodüler lezyonlar olarak görülürler (4). Ayrıca irregüler vaskülarite bulguları mevcuttur (3).

Histopatolojik olarak; lentiginöz melanositik proliferasyon lentigo maligna ile aynı histomorfolojiye sahip olsa da epidermis genellikle atrofik değil hiperplaziktir (2, 22, 24). Korneum tabakasında kalınlaşma, retelerde uzama mevcuttur (24). İntraepidermal melanositler bol melanin içeren, iri, bizaar hücrelerdir ve deri ekleri boyunca dermise ilerleyebilirler. Papiller dermiste lenfositik infiltrasyon genellikle lezyonlara eşlik eder (2).

Yüzeyel yayılan malign melanom

İlk olarak 1912 yılında Dubreuilh tarafından tanımlanan yüzeyel yayılan malign melanomlar en sık görülen melanom tipi olup tüm melanomların yaklaşık %67'sini oluştururlar (4). Radial gelişme paterni gösteren, büyük atipik melanositlerin keratinositler içine doğru pagetoid yayılımı ile karakterli lezyonlardır(2). En sık görülen lokalizasyon erkeklerde sırt, kadınlarda ise alt ekstremitedir.

Yüzeyel yayılan malign melanomlar; pagetoid melanom, atipik melanositik hiperplazi veya prekanseröz melanozis olarak da isimlendirilebilirler (4).

Klinikte genellikle 1-2 cm çapında, yüzeyden kabarık, elle hissedilebilir, düzensiz sınırları olan, kahverengi, siyah, pembe, mavi veya gri gibi çok çeşitli renklere sahip olabilen lezyonlar olarak görülürler (2, 4). Hipopigmente ya da amelanotik varyantlar eritematöz ya da açık renkli olabilirler.

Karakteristik olarak tümör büyüme paterni, bileşik nevüs ya da intradermal nevüslerde de görülebilen, bir reteden diğerine doğrudur. Belirgin fokal junctional adalar; sık sık epidermal reteler boyunca uzanırlar. Genellikle sitoplazmik fiksasyon-retraksiyon artefaktı lezyonlara eşlik eder. Tipik olarak atipik, nondentritik melanositlerin asimetrik proliferasyonu ile karakterlidirler. Hücreler genellikle epitelooid olup, bol melanin pigmentli abondan sitoplazma, pleomorfik veziküler-hiperkromatik çekirdek ve atipik de olabilen değişik derecede mitotik figür içerirler. Lentigo malignanın tersine yüzeyel yayılan malign melanomlarda aktinik hasar fazla

görülmez. Epidermiste akantozis, retelerde belirgin uzama, parsiyel ya da komplet etkilenme vardır. Şiddetli bant benzeri kronik hücre inflamasyonu bulunur(4).

Prognoz bu tümörlerde genellikle iyi olmakla birlikte insidansı giderek artan lezyonlardandır (22).

Nodüler malign melanom

Nodüler melanomlar; vertikal büyüme fazı gösteren melanomlar olup yüzeysel yayılan malign melanomlardan sonra en sık görülen 2. malign melanom tipidirler ve tüm melanomların %10-15'ini oluştururlar (2). Gövde ve dudaklar en sık görülen lokalizasyonlardır ve kadınlarda erkeklerden 2 kat sık görülürler (4).

Nodüler melanomalar; genellikle hızlı büyüyen, sıklıkla ülsere, siyah-mavi renkli papül ve plaklar olarak görülürler (2, 24).

Mikroskopik olarak; genellikle ince bir epidermis bulunduran, vertikal büyüme fazında olan ve derin dermiste lokalize yer kaplayan lezyonlardır (2, 4). Dermisteki neoplastik melanositlerin oluşturduğu bu kitle, üstteki epidermisteki en geniş adadan daha büyüktür (4). Genellikle asimetriktir olan bu tümörü oluşturan hücreler epiteloid, içsi ya da mikst karakterde olabilirler (2, 4). Hücre boyutları ve pigmentasyon değişkenlik gösterir. Belirsiz adalar ve tabakalar şeklinde gelişen tümörde tümör hücreleri; genellikle atipik morfolojiye sahiptir ve sık mitoz içerir. Epidermiste ülserasyon veya düzensiz-psödoepitelyamatöz hiperplazi eşlik edebilir, pagetoid yayılım görülebilir. Ancak bu pagetoid yayılım nodüler melanomlar için spesifik değildir (4).

En kötü prognoza sahip malign melanom alttipidir (4). Bu tümörler breslow kalınlığı ince olan tümörlere göre daha fazla lenf nodu metastazı yapma eğilimindedirler (22).

Metastatik malign melanom

Tümör kalınlığı 2 mm.'den fazla ise malign melanomlarda metastaz daha siktir. Metastazlar sadece bölgesel lenf düğümleri ile sınırlı olmayıp tümör hücreleri hematojen yolla karaciğer, akciğer, beyin, gastrointestinal sistem, kemik gibi birçok dokuya yayılabilirler. Yapılan çalışmalarda yaygın metastaz yapan malign melanomlar için sağ kalımın ortalama 7.5 ay olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların

%4-10'unda primer tümör bulunamayabilir veya primer tümörün tam cerrahi eksizyonundan yıllar sonra metastaz ortaya çıkabilir (4, 5).

Histopatolojik olarak malign melanomların kutanöz metastazı; primer melanomlarda görülen inflamatuvar infiltratın bulunmaması, lezyonlara bileşke aktivitenin eşlik etmemesi ve epidermis içinde atipik melanositlerin olmaması ile karakterlidir. Epidermotropik metastatik melanomlarda ise lezyonlar dermis içinde lokalizedir ve lezyon üstteki epidermisi etkiler. Epidermis genellikle incedir (4).

Malign melanom için histokimyasal ve immünohistokimyasal belirteçler:

- *Masson fontana boyası:* Malign melanomlarda pigmentasyon abondan ya da minimal olabilir. Minimal olduğunda Masson Fontana boyasıyla gösterilebilir (4)
- *S100 protein:* Kalsiyum bağlayan F band protein olup; primer ve metastatik melanomların %90-100'ünde nükleer ve sitoplazmik pozitif boyanırlar. Ancak melanositlere spesifik olmayan bu belirteç ek olarak schwann hücreleri, myoepitelyal hücreler, adipositler, kondrositler, langerhans hücrelerinde de pozitifdir. Özellikle langerhans hücrelerinin boyanması bazen problematik olabilir. Bu gibi durumlarda HMB-45 ve Mart1 yardımcı olabilir (4-6).
- *HMB 45:* Melanoma spesifik olduğu düşünülerek bulunan ilk belirleyicilerden olan HMB-45 sitoplazmik premelanozomal glikoprotein gp 100 belirleyicisidir. İlk defa 1986'da fetal melanositler ve melanomda pozitif ama erişkin melanositlerinde negatif olan bir onkofetal premelanozomal antijen olarak tanımlanmıştır (10). HMB-45 primer malign melanomlarda rutin hayatta kullanılan S100 proteinine karşılık daha yüksek duyarlılığa sahip bir immünohistokimyasal belirteç olarak bilinmektedir (10, 45). Metastatik melanomların %80-86'sında ve primer melanomların %70-100'ünde pozitifdir (2, 4, 6, 49). Sensitivitesi iğsi hücreli varyantlarda daha az olup desmoplastik melanomlarda genellikle negatiftir (4, 5, 8-10, 39). Uyarılmış melanositlere karşı yüksek derecede spesifite göstermekle birlikte, proliferen olan melanositlerin benign ya da malign olduğunu ayırt edemediği ve nevüslerin malign melanoma transformasyonunda HMB-45'in rolü olmadığı bilinmektedir (6, 8). Ayrıca malign melanomlar için yüksek duyarlılığa sahip olan HMB-45 tamamen spesifik bir belirteç değildir. Çünkü; meme epiteli,

meme karsinomu, bazı ter bezi tümörleri de bu antikorla reaksiyon vermektedir. Dolayısıyla melanositler için HMB-45'ten daha spesifik bir belirtece ihtiyaç vardır (6).

- *Mart1 (Melan-A)*: Melanozomal diferansiasyon antijeni olup melanomların yaklaşık %80'inde pozitifdir (4, 5). Melan A'nın epitelooid tip melanom hücrelerine sensitivitesi s100 proteini ile benzerlik gösterir. Ekspresyonu tümör kalınlığının artışı ile koroledir (4). Yine melanositler için spesifik olmayıp makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, schwann hücreleri, düz kas hücreleri, leydig hücreleri ve sertoli hücreleri tarafından da salınırlar ve granuloza hücreli tümörler, anjiomyolipoma, lenfanjioleiyomyomatozis ve akciğerin şeffaf hücreli tümörlerinde de pozitif boyanabilirler (4, 5).
- *Tirozinaz*: Tirozinden melanin gelişmesinde anahtar enzim olup melanositler için oldukça spesifik bir belirteçdir. Tirozinaz ekspresyonu HMB 45 ile benzerlik gösterir ve vakaların % 90'ında pozitif boyanır (2).
- *MIB1 (Ki67)*: Bir proliferasyon belirtecidir. Dermal nevüs ve displastik nevüslerde %1'den az hücrede ve matürasyon ile ilişkili olarak dermoepidermal bileşkede ya da daha çok yüzeysel dermiste pozitif boyanma görülürken malign melanomlarda randomize bir boyanma paterni vardır. Ortalama proliferasyon hücre ortalaması % 10 olup; genellikle lezyonların derininde yerleşimlidir (1).
- *Mikroftalmia transkripsiyon faktör (MITF)*: Nükleer bir protein olup melanositlerin postnatal gelişmesinde önemli rol oynar. Birçok içsi hücreli ve desmoplastik malign melanomda pozitif boyanır ancak dermatofibrosarkoma protüberans ve kas tümörleri gibi birçok nonmelanotik tümörde de pozitif olabilir (2).
- Ayrıca melanom hücreleri sitokeratin, EMA ve CEA gibi epitelyal belirteçler ile boyanabilirler. Keratin melanomların % 10'unda pozitifdir. SMA ve desmin de melanomlarda pozitif olabilir. Melanoma hücreleri histiyositik belirteç olan CD-68 ile %80 ya da daha fazla oranda pozitif boyanırlar (4).

İmmünohistokimyanın sensitivitesini artırmak için melanositik hücrelerde birden fazla antikor kullanılabilir. Bu kokteyllerden popüler olanlardan biri HMB-

45/Anti-Mart1/Anti-tirozinaz'dır. Analog olarak farklı bir kokteyl ise Anti-Mart1/Anti-tirozinaz'dır (1).

Malign melanomlarda tedavi

Melanom tanısı konduğunda uygulanacak tedavinin planı breslow kalınlığı, üzerinde yara olup olmaması ve deride yerleştiği yer gibi parametrelere göre değişir. Lentigo malignanın tedavisinde komplet eksizyon yapılır (2). Diğer malign melanomlar için ise tedavi primer lezyonun geniş eksizyonudur. Cerrahi eksizyonun marjı değişik çalışmalarda değişik boyutlarda önerilmekle birlikte ortalama breslow kalınlığı ince olan melanomlar için 1-2 cm., kalın olan melanomlar için 3-5 cm. arasında değişmektedir. Rejyonel lenf nodlarında büyüme yoksa ve melanomun kalınlığı 1 mm.'den fazla ise sentinal lenf nodu örnekleme yapılır (4, 5, 40). Eğer rejyonel lenf nodu klinik olarak tutulmuş ise radikal lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekebilir (5). Kemoterapi, radyoterapi ve interferon tedavisi de uygulanan tedavi yöntemleri arasındadır (40).

11/03/2020

2.2. Melanositik lezyonlarda ayırıcı tanıda kullanılabilecek ek immünohistokimyasal belirteçler

2.2.1. Fascin

Fascin; 55 KDA ağırlığında, aktin bağlayan ve düzenleyen, karsinogenezde önemli bir proteindir. Fascin proteinleri ile yeniden düzenlenen aktin lifleri hücre membran protrüzyonlarında konsantre olurlar ve bu protrüzyonlar hücre hareketini sağlarlar (10, 11). Hücrenin bu hareket yeteneği kanserlerin invazyon ve metastazlarında önemlidir. Ayrıca fascinin hücre-hücre etkileşimi ve hücre-matriks adezyonunda gerekli olduğu bilinmektedir. Normalde insan dokusunda 3 tane fascin proteini bulunmuştur. En sık görülen fascin tipi fascin1 olup pek çok dokuda mevcuttur. Fascin 2 ve fascin 3 dağılımı sınırlı olup özellikle retina ve testiste saptanmıştır (10). Fascin normalde deride spinöz ve bazal keratinositler ile melanositler, endotelial hücreler, fibroblastlar, dentrositler, infundibuler keratinositler, aksonlar ve ekrin kanallar gibi değişik hücre tiplerinde ekspresyon edilir (11). Ayrıca deri tümörleri, glial tümörler, pankreas, akciğer, meme, mide, özofagus ve mesane tümörleri gibi pek çok tümörde de ekspresyonu mevcuttur. Çeşitli tümörlerde,

tümörün derece ve evresine göre farklı boyanmanın görüldüğü, yüksek dereceli tümörlerde salınımının daha fazla olduğu belirtilmektedir. Fascin ekspresyonu pek çok tümörde metastaz ve kötü prognozla ilişkili olmakla birlikte melanositik lezyonlarda farklı bir role sahip olduğu, benign lezyonlardaki ekspresyonun malign lezyonlardan daha fazla görüldüğü ileri sürülmektedir (10, 11).

2.2.2. Siklin D1

Siklinler, siklin bağımlı kinazlar ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri hücre siklus regülatörleri olup hücre gelişimi, hasar tamiri ve tümörögenizde görevlidirler. Ekspresyonları tümör gelişimine sekonder olarak artar (13).

D tipi ve E tipi siklinler siklin bağımlı kinazlarla kombine olduklarında (D-Cdk4/6 ve E-Cdk2) hücre siklusunda G1-S fazı geçişinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Hücre proliferasyon fazı boyunca Siklin D1-Cdk4/6 kompleksi retinoblastoma tümör süpresör proteinini fosforile ederek inaktive eder. Bu E2F transkripsiyon faktörlerinin salınımına yol açar ve hücre siklusunda G1'den S fazına progresyonu sağlar (13, 14).

Siklin D1; kromozom 11q13'de lokalize CCN1 geni ile kodlanır. Ekspresyonu kolon, meme, akciğer, baş boyun, mesane, mantle cell lenfomalar gibi birçok kanser tipinde anlamlı bulunmuştur. Normal deride Siklin D 1 salınımı yoktur. Siklin D1 ekspresyonunun malign melanom progresyonunda anlamı tartışmalıdır (13). Bazı çalışmalarda nevüsler ve malign melanomların Siklin D1 ekspresyonlarının farklı olmadığı, bazı çalışmalarda ise malign melanomlarda overekspresyonun olduğu belirtilmektedir (14).

2.2.3. Cell division cycle 7 (CDC 7)

CDC 7 gen ürünü; belirgin olarak çekirdekte lokalize bir serin treonin kinaz olup; DNA replikasyonunu başlatmak için gereklidir ve hücre siklus progresyonunun düzenlenmesinde önemli rol onar. Bu gen ürününün fazla ekspresyonu hücre sirkülasyonunda G1 evresinde DNA hasarına neden olur. G1 fazında meydana gelen bu hasar tümöre progresyon sağlayan mekanizmaları aktive eder. Malign melanomda dahil olmak üzere bu gen ürününün bazı tümörlerde neoplastik transformasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (15).

2.2.4. Survivin

İlk kez 1997 yılında klonlanan survivin geni; apoptoz protein inhibitörü (IAP) ailesinin en küçük üyesidir ve kromozom 17 üzerinde lokalizedir. Tümör hücrelerinde survivin iç mitokondri zarında yerleşiktir. Hücre siklusunun G 2-M fazında apoptoz sinyalleri alındığında apoptozu inhibe etmek için mitokondriden sitozole yer değiştirir ve hücre ölümünü engeller (16, 18). Genellikle diferansiye normal dokuda saptanamayan ve embriyonel/fetal organlarda bulunan survivinin en sık olarak akciğer, meme, mide, özefagus, karaciğer ve over olmak üzere birçok malignenside eksprese olduğu bilinmektedir (18, 46). Ek olarak keratinositler, ektrin bezler, sebace bezler, damar düz kasları ve bazı langerhans hücrelerinde de sitoplazmik survivin pozitifliğinden bahsetmek mümkündür (10). Hücre bölünmesi, apoptoz ve motilitedeki sayısız fonksiyonları melanom tümör gelişimi ve metastazından sorumlu tutulmaktadır. Survivin normal melanositlerde bulunmaz, ancak; melanositik nevüsler, displastik ile Spitz nevüslerde ve malign melanomlarda survivin ile değişen oranlarda boyanmanın görüldüğü bilinmektedir (10, 16, 47). Genellikle survivin proteininin displastik nevüslerde daha çok sitozolde, malign melanomlarda ise daha çok çekirdekte lokalize olduğu saptanmıştır (16). Malign melanomlarda yaygın bir şekilde üretilen survivin genellikle kötü sağ kalım, progresyon ve yüksek mitotik indeks ile ilişkilidir (18, 48). Malign melanom hücre kültürlerinde doğrudan survivin proteininin hedeflenmesi, diğer genotoksik ya da kemoterapötik ajanların yokluğunda spontan apoptozu tetikler (16, 48). Ayrıca apoptoza direnç malign melanomların sık görülen bir özelliğidir ve uzun süreli terapötik remisyonları yakalamanın önündeki kritik engel olarak görülmektedir (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

2006-2012 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen melanositik lezyon tanısı almış toplam 107 olgu incelendi. Vakaların dağılımı 9 olgu melanositik nevüs, 12 olgu spitz nevüs, 26 olgu displastik nevüs ve 60 olgu malign melanom şeklinde idi. Tüm olguların Hematoksilen-Eozin boyalı ve immünohistokimyasal inceleme preparatları retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca vakaların büyük çoğunluğu için immünohistokimyasal panel uygulandı. Hastaların klinik takip dosyalarından yaş, tümör boyutu ve prognoz bilgilerine büyük oranda ulaşıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal yöntem

Hazırlanan parafin doku kesitlerine immünohistokimyasal boyama işlemleri HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7 ve survivin antikoları ile aşağıdaki prosedüre göre manuel olarak (elle) uygulandı:

- 1) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edilen formalin ile tespit edilen dokulara ait parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlıkta kesitler polilizinli lamlara alındı ve bu kesitler bir gece 56 derecede etüvde bekletilerek deparafinize edildi.
- 2) Kesitler dört ksilol solüsyonundan (toplam 30 dakika olmak üzere) geçirildi.
- 3) Her birinde beşer dakika bekletilerek sırasıyla %100, %95 ve %90'lık alkolden geçirilerek dokuların hidrasyonu sağlandı.
- 4) Distile suda 5 dakika bekletildi.
- 5) HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7 ve survivin ile boyanacak kesitler sitrat buffer solüsyonunda (Ph 6) 4 dakika düdüklü tencerede kaynatıldı.
- 6) Kesitler 20 dakika soğumaya bırakıldı. Sonra distile su ile yıkayıp, %8,6'lık H₂O₂ solüsyonunda 15 dakika bekletildi.
- 7) Distile su ile yıkandı. Üç kez tris buffer solüsyonu ile yıkandı.
- 8) Kesitler 10 dakika süre ile non-immün protein bloklama serumunda bekletildi.

9) Primer antikorlar olan;

HMB 45 (klon: 282M-95 LOT:11020058, Novacastra) için 1 gece, 1/200 solüsyonda

Fascin (klon: IM 20, katalog kodu: NCL-L-Fascin Novacastra) için 1 saat,1/400 solüsyonda

Siklin D1 (katalog kodu: NCL-L-CYCLİN D1-GM, Novacastra) için 1 gece, 1/25 solüsyonda oda sıcaklığında bekletildi.

CDC7 (klon: SPM 171, katalog kodu K 1907, Santa Cruz Biotechnology) için 1 gece, 1/25 solüsyonda

Survivin (klon: N/A, katalog kodu: E3770, E3774,E3771, Novacastra) için 1.5 saat, 1/ 200 solüsyonda

Sırasıyla sekonder antikor; biotinlenmiş Ig G, streptavidin peroksidaz (Lab Vision) solüsyonunda 15 er dakika enkübe edildi.

10) Kesitler üç kez tris buffer solüsyonu ile yıkandı.

11) Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla AEC (3-Amino-9-ethylcarbazole; Lab-Vision, Neomarkers, USA) ile 10 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.

12) 5 dakika distile su ile yıkandı.

13) Mayer hematoksilin ile 3 dakika zıt boyanma yapıldı.

14) Musluk suyu ile yıkanıp, distile suda 2 dakika bekletildi.

15) Ksilolde şeffaflaştırıldı.

16) Doku kesitleri entellan kullanılarak kapatıldı.

3.2.1. HMB 45 İmmünreaktivitesinin Değerlendirilmesi

Boyanma derecesi yarı kantitatif bir yöntemle farklı zamanlarda iki kez ve her preparat sitoplazmik boyanmanın yaygınlığına göre değerlendirildi. Boyanma yok=0,

yüzeyde daha belirgin boyanma=1, yama tarzında boyanma=2 ve diffüz boyanma=3 olacak şekilde olgular 0-3 arasında skorlandı.

3.2.2. Fascin immünreaktivitesinin değerlendirilmesi

Boyanma derecesi yarı kantitatif bir yöntemle farklı zamanlarda iki kez değerlendirildi. Pozitif iç kontrol olarak doku içindeki endotel hücreleri kullanıldı. Her preparat sitoplazmik boyanmanın yaygınlığı ve şiddetine göre değerlendirildi. Boyanmanın yaygınlığı değerlendirilirken boyanan hücrelerin yüzdesi 0-4 arasında skorlandı. Buna göre: boyanma yok=0, %1-25 oranında boyanma=1, %26-50 oranında boyanma=2, %51-75 oranında boyanma=3 ve %76-100 oranında boyanma=4 olarak kabul edildi. Boyanmanın şiddeti (yoğunluğu) endotel hücreler ve tümör hücrelerinin boyanma şiddeti karşılaştırılarak 3 grupta kategorize edildi. Buna göre: endotel hücrelerinden daha zayıf boyanma=+1, endotel hücreleri ile aynı şiddette boyanma=+2 ve endotel hücrelerinden daha kuvvetli boyanma=+3 olarak kabul edildi. Boyanma yaygınlığı ve şiddeti skorlarının toplanması ile kombine skor hesaplandı. Buna göre kombine skor 4 gruba ayrıldı: 0= negatif, 1-2: zayıf boyanma, 3-4= orta şiddette boyanma ve 5-7 kuvvetli boyanma olarak kabul edildi (11).

3.2.3. Siklin D1 İmmünreaktivitesinin Değerlendirilmesi:

Boyanma derecesi yarı kantitatif bir yöntemle farklı zamanlarda iki kez değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı. Her preparat en yoğun boyanan bölgelerdeki 200 hücrede nükleer boyanmanın yaygınlığına göre değerlendirildi. Buna göre olgular; boyanma yok=0, %1-4 oranında boyanma=1, %5-49 oranında boyanma=2 ve %50-100 oranında boyanma=3 olmak üzere 0-4 arasında skorlandı (66).

3.2.4. CDC7 İmmünreaktivitesinin Değerlendirilmesi

Boyanma derecesi yarı kantitatif bir yöntemle farklı zamanlarda iki kez değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı. Her preparat en yoğun boyanan bölgelerdeki nükleer boyanmanın yaygınlığı ve şiddetine göre değerlendirildi. Boyanmanın yaygınlığı değerlendirilirken boyanan hücrelerin yüzdesi 0-4 arasında skorlandı. Buna göre: boyanma yok=0, %0-2 oranında boyanma=1, %3-10 oranında boyanma=2 ve %11-100 oranında boyanma=3 olarak kabul edildi. Boyanmanın şiddetine (yoğunluğu) göre ise: boyanma yok=0, zayıf boyanma=+1 ve

orta şiddette ve kuvvetli boyanma=+2 şeklinde skorlama yapıldı. Boyanma yaygınlığı ve şiddeti skorlarının çarpılması ile kombine skor hesaplandı (15).

3.2.5. Survivin İmmünreaktivitesinin Değerlendirilmesi:

Boyanma derecesi yarı kantitatif bir yöntemle farklı zamanlarda iki kez değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak kolon dokusu kullanıldı. Survivinin sitoplazmik ve nükleer boyanması ayrı ayrı değerlendirildi.

Sitoplazmik boyama için; öncelikle pozitif boyanan tümör hücrelerinin tüm tümör dokusuna oranı belirlendi. Sonra boyanma yoğunluğu; boyanma yok=0, zayıf boyanma=1, orta şiddette boyanma=2, yoğun boyanma=3 ve çok yoğun boyanma=4 şeklinde 0 ile 4 arasında skorlandı. Bu skorlar boyanan hücre yüzdesi ile çarpılarak lezyonlara 0-400 arasında bir değer verildi (10).

Nükleer boyanma için ise her lezyonun dermal komponentinde randomize alanlarda 1000 hücre değerlendirildi. Heterojen boyanma olan alanlarda yüksek dansiteli alanlardaki nükleer boyanma incelenip boyanan nükleus oranları ve bunların boyanma yoğunluğu temel alınarak derecelendirildi. Buna göre %5 ve üzerinde, orta-şiddetli boyanma pozitif olarak kabul edildi (10, 18) .

3.3. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for windows 13.0" paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama \pm std. sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Chi-Square ve t testi testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ ise gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen melanositik lezyon tanısı alan toplam 107 hastanın 61'si (%57.01) kadın, 46'i (%42.99) erkekti. Tüm melanositik lezyon tanısı alan olguların histopatolojik tanıların cinsiyete göre dağılımı Tablo-4.1.'de gösterilmektedir. Ortalama yaş $49,10 \pm 22,18$ yıl (5-92 yıl) idi.

Tablo-4.1.: Melanositik Lezyonların Histopatolojik Tanılarına Göre Dağılımı

Histopatolojik tanı	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam (%)
Melanositik nevüs	3 (34)	6(66)	9
Spitz nevüs	5 (42)	7 (58)	12
Displastik nevüs	13 (50)	13 (50)	26
Malign melanom	25 (42)	35 (58)	60
Toplam	46 (42.99)	61 (57.01)	107 (100)

Tüm melanositik lezyonların lokalizasyonlara göre dağılımı saptandı (Tablo-4.2.). Buna göre bizim olgularımızda en sık yerleşim yerinin sırt bölgesi olduğu dikkati çaktı. En sık yerleşim bölgeleri melanositik nevüslerde gövde ön yüz, spitz nevüslerde ekstremitelerde, displastik nevüslerde sırt ile gövde ön yüz ve malign melanomlarda baş boyun ile ayak tabanı idi.

Tablo-4.2.: Melanositik Lezyonların Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı

Histopatolojik Tanı	Sırt n(%)	Ekstremiteler n(%)	Baş-boyun n(%)	Ayak tabanı n(%)	Gövde n(%)	Visseral n(%)	Lenf nodu n(%)	Toplam n
Melanositik nevüs	2 (22)	1 (11)	2 (22)	0	4 (45)	0	0	9
Spitz nevüs	3 (28)	4 (36)	2 (18)	0	2 (18)	0	0	11
Displastik nevüs	12(48)	0	1 (4)	0	12 (48)	0	0	25
Malign melanom	6 (11)	10 (17)	12 (20)	12 (20)	3 (5)	6 (10)	10 (17)	59
Toplam	23 (22)	15 (14)	17 (16)	12 (12)	21 (20)	6 (6)	10 (10)	104*

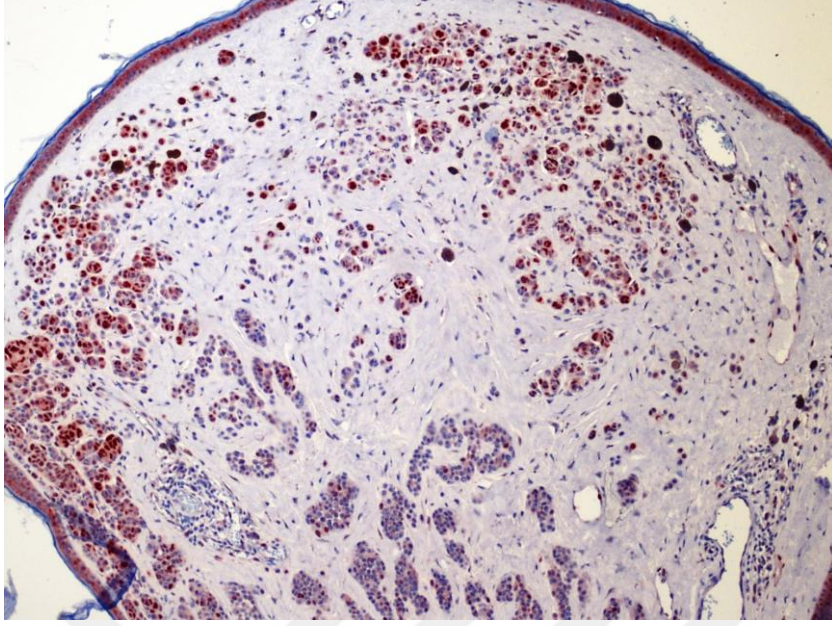
* Hasta dosyaları ve patoloji raporlarından toplam 107 adet melanositik lezyonun 104 tanesinin lokalizasyonuna ulaşılabildi.

Bu 107 olgunun 9 tanesi (%8.4) melanositik nevüs, 12 tanesi (%11.3) spitz nevüs, 26 tanesi (%24.3) displastik nevüs ve 60 tanesi (%56.1) malign melanom olarak tanı almıştı. Retrospektif olarak incelenen preparatların ikinci inceleme ile ilk tanıları karşılaştırıldığında tanımlar arasında bir farklılık dikkati çekmedi.

3.1. Melanositik Nevüs

İncelenen 12 olgunun ortalama yaşları 49.10 ± 22.18 yıl (14 - 39 yıl) idi. Lezyon boyutu 0.2-1 cm. arasında olup ortalama 0.62 ± 0.30 cm. idi. En sık gövde ön yüzde (toplam 4 vaka, %44) yerleştikleri saptandı. Melanositik nevüslerin lokalizasyonlara göre dağılımı Tablo-4.2.'de mevcuttur.

9 adet melanositik nevüs olgusunun 9 tanesine HMB 45 boyası uygulanmış olup bunların 7 tanesinde (%78) sitoplazmik boyanma saptandı ve ortalama skor 0.78 olarak bulundu. Fascin boyası uygulanan 8 olgunun 3 tanesinde (%38) sitoplazmik boyanma saptandı ve ortalama skor 0.88 olarak bulundu. Siklin D1 boyası uygulanan 8 olgunun tümünde (%100) anlamlı boyanma saptandı ve ortalama skor 1.88 olarak bulundu. Boyanmanın genel olarak nükleer olduğu, fokal alanlarda sitoplazmik boyanmanın da eşlik ettiği görüldü. Ayrıca; boyanmanın matürasyona paralel olarak yüzeyde daha yaygın ve kuvvetli, lezyonun derinlerinde ise daha az ve zayıf olduğu dikkati çekti (Resim-4.1.). CDC 7 boyası uygulanan 5 olgunun hiçbirinde (%0) anlamlı boyanma saptanmadı. Survivin boyası uygulanan 4 olgunun 3 tanesinde (%75) sitoplazmik, 1 tanesinde (%25) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skorlar sırasıyla 90.00 ve 0.605 olarak bulundu (Tablo-4.4.).



Resim-4.1.: Dermal nevüste immünohistokimyasal olarak Siklin D1 boyası ile yüzeydeki melanositlerde daha yaygın ve kuvvetli, nükleer ve kısmen sitoplazmik boyanma (Siklin D1 x 40)

3.2. Spitz Nevüs

İncelenen 12 olgunun ortalama yaşları 15.36 ± 8.74 yıl (5 - 32 yıl) idi. lezyonu boyutu 0.2-1 cm. arasında olup ortalama 0.91 ± 0.72 cm. idi. En sık ekstremitelerde (toplam 4 vaka, %36) yerleştikleri saptandı. Spitz nevüslerin lokalizasyonlara göre dağılımı Tablo-4.2.'de mevcuttur.

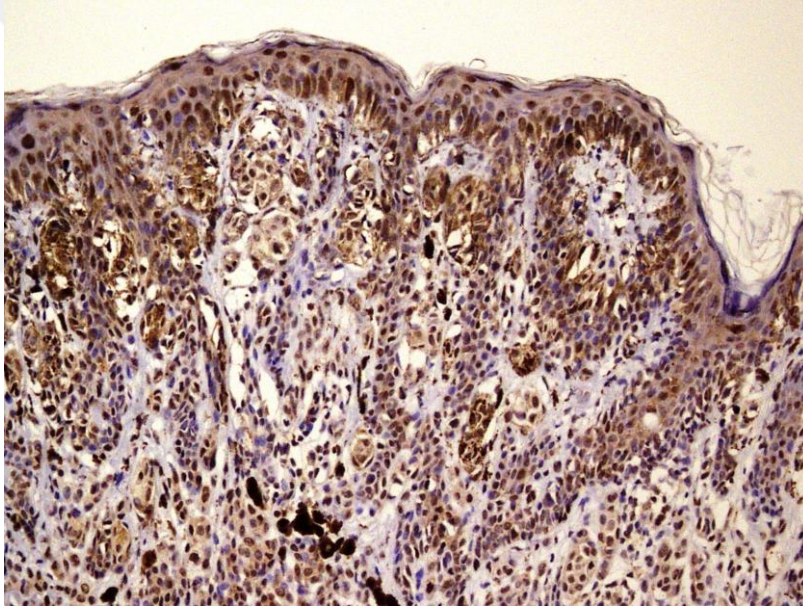
12 adet spitz nevüs olgusunun 12 tanesine HMB 45 boyası uygulanmış olup bunların 9 tanesinde (%75) sitoplazmik boyanma saptandı ve ortalama skor 0.92 olarak bulundu. Fascin boyası uygulanan 12 olgunun hiçbirinde (%0) anlamlı boyanma saptanmadı. Siklin D1 boyası uygulanan 12 olgunun 5 tanesinde (%42) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skor 0.58 olarak bulundu. CDC 7 boyası uygulanan 8 olgunun 2 tanesinde (%25) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skor 0.75 olarak bulundu. Survivin boyası uygulanan 7 olgunun tümünde (%100) sitoplazmik, 2 tanesinde (%29) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skorlar sırasıyla 124.29 ve 0.488 olarak bulundu (Tablo-4.4.).

3.3. Displastik Nevüs

İncelenen 26 olgunun ortalama yaşları $37,14 \pm 11,58$ yıl (22 - 59 yıl) idi. Tümör boyutu 0.3-1.3cm. arasında olup ortalama 1.20 ± 0.70 cm. idi. En sık sırt ve

gövde ön yüzde (toplam 24 vaka, %96) yerleştikleri saptandı. Displastik nevüslerin lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo-4.2.'de mevcuttur.

26 adet displastik nevüs olgusunun 18 tanesine HMB 45 boyası uygulanmış olup bunların 16 tanesinde (%89) sitoplazmik boyanma saptandı ve ortalama skor 0.89 olarak bulundu. Fascin boyası uygulanan 20 olgunun 5 tanesinde (%25) sitoplazmik boyanma saptandı ve ortalama skor 0.60 olarak bulundu. Siklin D1 boyası uygulanan 20 olgunun 4 tanesinde (%20) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skor 0.25 olarak bulundu. CDC 7 boyası uygulanan 20 olgunun 5 tanesinde (%25) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skor 0.60 olarak bulundu. Survivin boyası uygulanan 7 olgunun 5 tanesinde (%71) sitoplazmik (Resim 4.2.), 3 tanesinde (%43) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skorlar sırasıyla 136 ve 0.548 olarak bulundu (Tablo-4.4.).



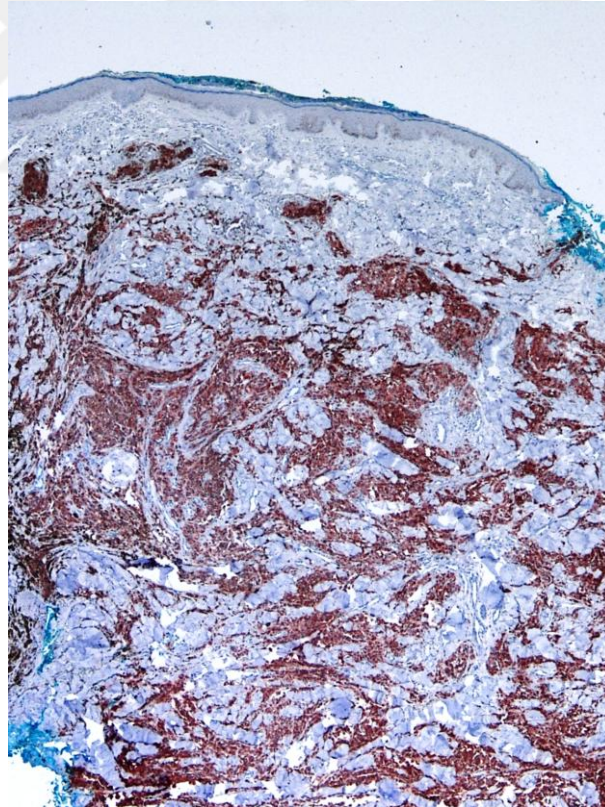
Resim-4.2.: Displastik nevüste immünohistokimyasal olarak survivin boyası ile sitoplazmik belirgin, sitoplazmik ve nükleer boyanma (Survivin x 100)

3.4. Malign Melanom

İncelenen 60 olgunun ortalama yaşları $63,25 \pm 14,4$ yıl (32 - 92 yıl) idi. Tümör boyutu 0.3-4 cm. arasında olup ortalama 2.03 ± 1.84 cm. idi. Primer malign melanomların en sık baş-boyun ve ayak tabanında (toplam 24 vaka, %41) yerleştikleri saptandı. Malign melanomların lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo-4.2.'de mevcuttur. Mukozal/visseral organlarda lokalize malign melanomların 3 tanesi nazal sinüs, 1 tanesi böbrek, 1 tanesi üretra ve 1 tanesi rektum yerleşimli idi.

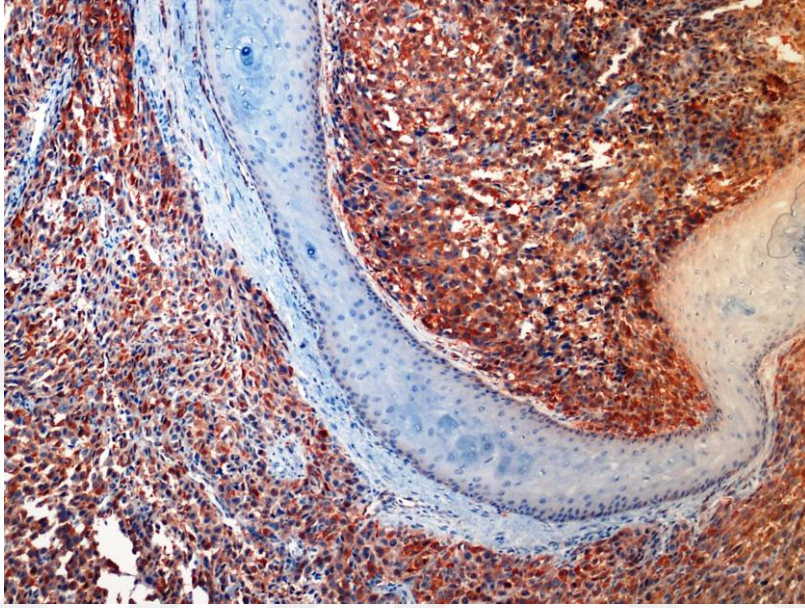
Malign melanom olguları; 8 adet (%13.6) lentigo maligna, 11 adet (%18.6) yüzeysel yayılan malign melanom, 10 adet (%16.9) akral lentiginöz malign melanom ve 11 adet (%18.6) nodüler malign melanom olarak 4 ana alt gruba ayrılmakta idi. Malign melanom olgularına 6 adet (%10.2) mukozal/visseral malign melanom ve 13 adet (%22) metastatik malign melanom olguları da dahil edildi. 1 adet olgu konsültasyon vakası olduğu ve tüm materyali hastaya geri iade edildiği için patoloji raporundan elde edilemeyen histopatolojik tipi tekrar değerlendirilemedi.

Olguların 40 tanesine immünohistokimyasal olarak HMB 45 boyası uygulandı. 38 olguda (%95) HMB-45 ile sitoplazmik boyanma elde edilmiş olup ortalama skor 2.28 olarak bulundu (Resim-4.3.). HMB-45 boyanma skorları için malign melanom alttipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.029$). Malign melanom alttiplerinde ortalama HMB 45 boyanma skorları Tablo-4.3'de özetlenmiştir. Buna göre en yüksek skorları sırasıyla lentigo maligna melanom (3.00) ve yüzeysel yayılan malign melanom (2.70) olguları aldı.



Resim-4.3.: Malign melanomda immünohistokimyasal olarak HMB 45 boyası ile yaygın ve kuvvetli sitoplazmik boyanma (HMB 45 x 40)

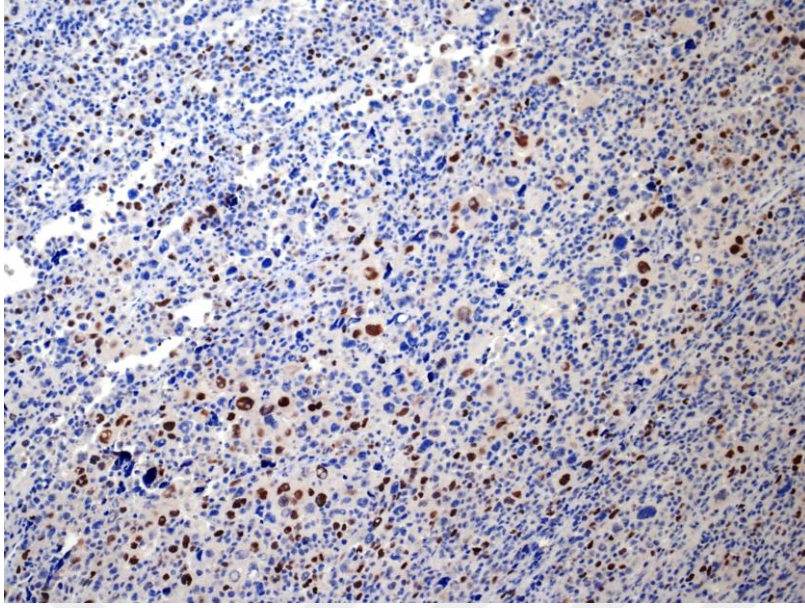
Malign melanom olgularımızın 39 tanesine fascin boyası uygulanmış olup bunların 13 tanesinde (%34) sitoplazmik boyanma elde edildi ve ortalama skor malign melanomlarda fascin için 1.51 olarak bulundu (Resim-4.4.). Malign melanom alttiplerinde fascin ortalama skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmadı ($p=0,136$) (Tablo-4.3.).



Resim-4.4.: Malign melanomda immünohistokimyasal olarak fascin boyası ile sitoplazmik boyanma (Fascin x 100)

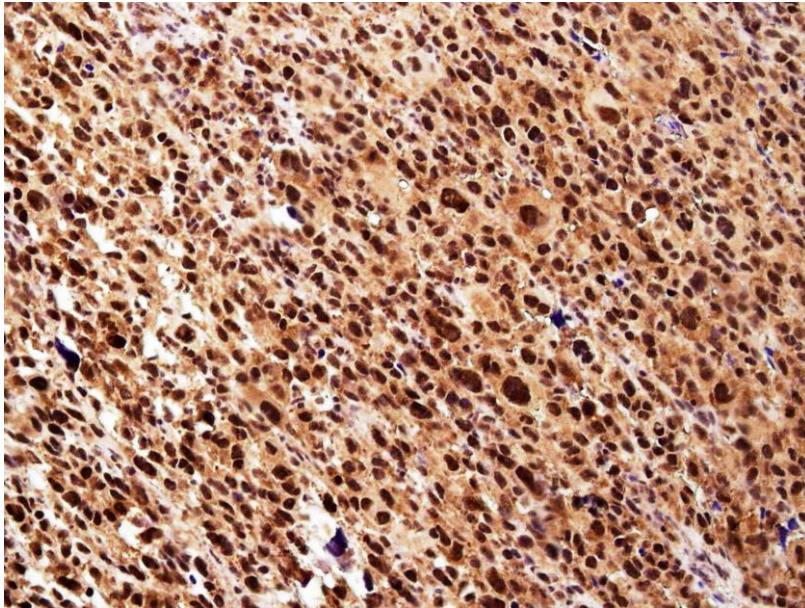
Siklin D1 ile malign melanom olgularının 40 tanesinde immünohistokimyasal boyama uygulanmış olup bu olguların 12 tanesinde (%30) nükleer boyanma saptandı ve ortalama skor 0.58 olarak hesaplandı. Siklin D1 boyanma skorları için malign melanom alttipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,583$) (Tablo-4.3.).

CDC 7 ile malign melanom olgularının 38 tanesine immünohistokimyasal boyama uygulandı ve 21 tanesinde (%55) nükleer boyanma elde edildi. Ortalama skor 2.45 olarak hesaplandı (Resim-4.5.). CDC 7 için malign melanom alttipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,391$) (Tablo-4.3.).



Resim-4.5.: Malign melanomda immünhistokimyasal olarak CDC 7 boyası ile kuvvetli nükleer boyanma (CDC 7 x 200)

Survivin ile malign melanom olgularından 18 tanesinde immünhistokimyasal boyanma uygulandı ve bunların 17 tanesinde (%94) sitoplazmik ve 11 tanesinde (%61) nükleer boyanma izlendi. Ortalama skorlar sırasıyla 100.78 ve 0.61 olarak hesaplandı (Resim-4.6.). Sitoplazmik ve nükleer survivin boyanmaları için malign melanom alttipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,773$ ve $p=0,605$) (Tablo-4.3.).



Resim-4.6.: Malign melanomda immünhistokimyasal olarak survivin boyası ile nükleer belirgin, sitoplazmik ve nükleer boyanma (Survivin x 200)

Tablo-4.3.: Malign melanom alttiplerinde HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7, sitoplazmik survivin ve nükleer survivin ortalama skorları

Boya Tipi	Nodüler malign melanom		Akral malign melanom		Lentigo malign melanoma		Yüzeysel yayılan malign melanom		Mukoza /Visseral		Metastaz	
	Sayı	Ort.	Sayı	Ort.	Sayı	Ort.	Sayı	Ort.	sayı	Ort.	Sayı	Ort.
HMB 45	7	2.00	7	1.86	4	3.00	19	2.70	3	2.33	9	2.00
Fascin	8	0.75	6	1.83	4	1.00	9	0.78	3	4.33	9	2.00
Siklin D1	7	0.86	7	0.57	4	0.00	10	0.20	3	0.67	9	0.44
CDC 7	8	3.88	5	3.20	3	2.67	10	1.80	3	2.00	9	1.56
Survivin Sitoplazmik	6	102.50	1	80.0	3	126.67	1	120.0	2	165.00	5	57.80
Survivin Nükleer	6	0.50	1	1.00	3	0.67	1	0.00	2	1.00	5	0.67

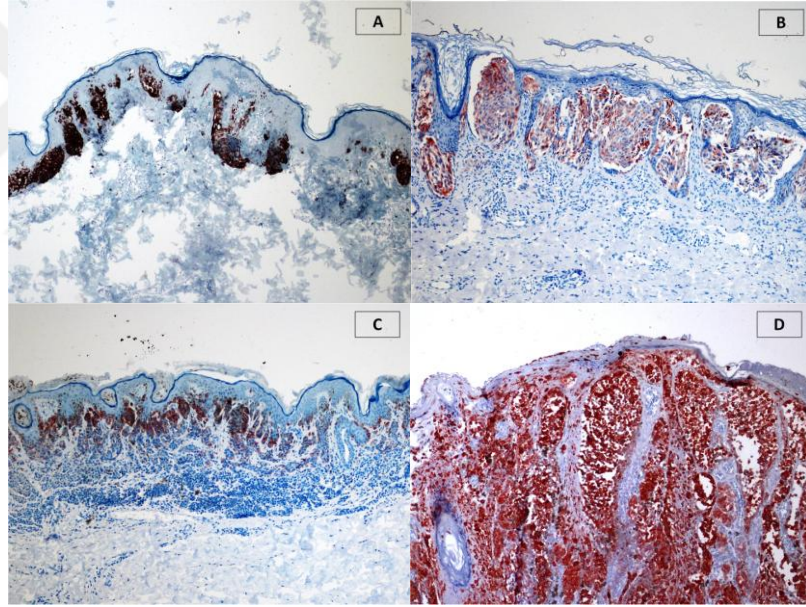
Toplam 22 tane malign melanom olgusu breslow kalınlığına göre 1'in altı ve 1'in üstü olarak 2 ana gruba ayrıldığında breslow kalınlığı 1'in altı olan 8 tane malign melanom vakasından ortalama skorlar; HMB 45 için 2.63, fascin için 1.57, siklin D1 için 0.50, Cdc 7 için 2.75, sitoplazmik survivin boyanması için 57.50 ve nükleer survivin boyanması için ise 0.50 olarak bulundu. Breslow kalınlığı 1'in üstü olan toplam 12 adet malign melanom vakası için ise bu skorlar; HMB 45 0.118, fascin için 1.36, Siklin D1 için 0.50, Cdc 7 için 3.70, sitoplazmik survivin boyanması için 138.75 ve nükleer survivin boyanması için 0.75 şeklinde idi. Malign melanom olguları breslow kalınlıkları 1'in altı ve 1'in üstü olarak 2 ana gruba ayrıldığında olgularda tüm boyalar için anlamlı fark bulunmadı (her bir boya için sırasıyla p değerleri p=0.118, p=0.515, p=0.775, p=0.331, p=0.149 ve p=0.495).

Malign melanom olgularının 22 tanesi hücre tipine göre sınıflandırılmış olup bunların 15 tanesi (%31.8) epiteloid ve 7 tanesi (%68.2) işsi hücre tipindeydi. Boya uygulanan işsi hücreli malign melanom olgularında HMB 45 skoru: 2.17, fascin skoru: 1.85, Siklin D1 skoru: 0.50, Cdc 7 skoru: 3.33, sitoplazmik survivin skoru: 109.29 ve nükleer survivin skoru: 0.57 idi. Epiteloid hücreli malign melanom olgularında ise HMB-45 skoru: 1.71, fascin skoru: 0.33, Siklin D1 skoru: 1.14, Cdc 7 skoru: 2.60, sitoplazmik survivin skoru: 66.67 ve nükleer survivin skoru: 0.67 şeklinde bulundu. Malign melanom olgularında işsi ve epiteloid hücre tipleri arasında HMB 45, fascin, Siklin D1, Cdc 7 ve sitoplazmik/nükleer survivin ile boyanmalarda

istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (her bir boya için sırasıyla p değerleri p=0.524, p=0.170, p=0.218, p=0.510, p=0.648 ve p=0.789).

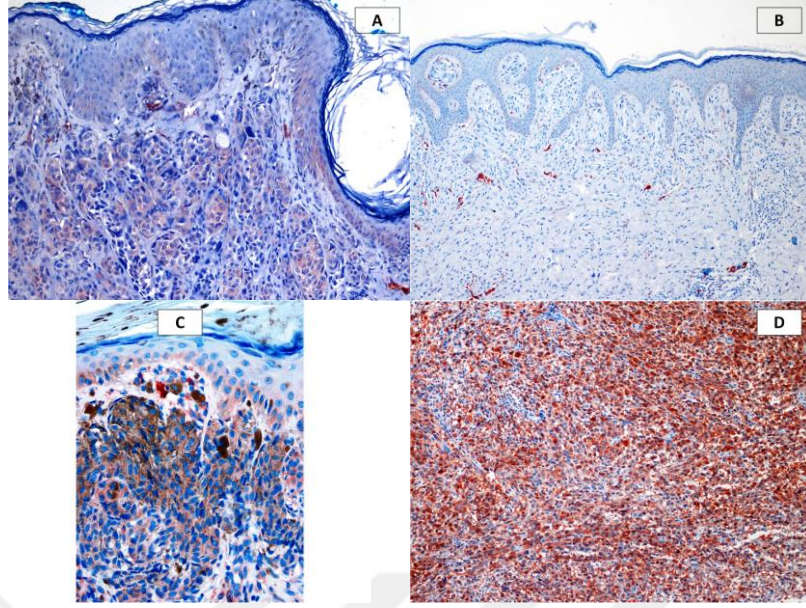


Tüm olgular göz önüne alındığında HMB 45 ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo-3.4). HMB-45 ile en yüksek skoru malign melanomlar alırken; malign melanomları sırasıyla spitz nevüsler, displastik nevüsler ve melanositik nevüsler izledi. Ayrıca HMB-45 boyası ile malign melanomlarda diffüz veya yama şeklinde boyanma saptandı. Melanositik nevüsler, spitz nevüsler ve displastik nevüslerde ise boyanma matürasyona paralel olarak dermoepidermal bileşke ve lezyonun yüzeysel kısmında sınırlı iken lezyonun derin kısmında boyanma görülmedi (Resim-4.7.).



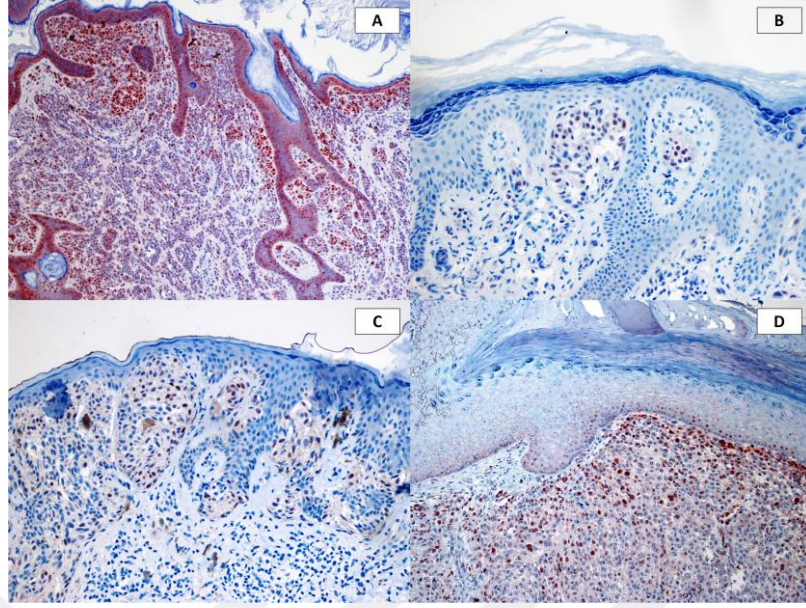
Resim-4.7.: Melanositik lezyonlarda immünohistokimyasal olarak HMB 45 boyanması. A: Melanositik nevüslerde (HMB 45 x), B: Spitz nevüslerde (HMB 45 x 40) ve C: Displastik nevüslerde (HMB 45 x 40) yüzyde belirgin, derinde zayıf sitoplazmik boyanma. D: Malign melanomda yaygın, kuvvetli, sitoplazmik boyanma (HMB 45 x 100)

Fascin boyası ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.037$) (Tablo-4.4.). Buna göre en yüksek fascin skorunu malign melanomlar alırken, malign melanomları sırasıyla melanositik nevüsler, displastik nevüsler ve spitz nevüsler izledi (Resim-4.8.).



Resim-4.8.: Melanositik lezyonlarda immünohistokimyasal olarak fascin boyanması. A: Melanositik nevüslerde soluk sitoplazmik boyanma (skor: 0.88) (fascin x 200), B: Spitz nevüslerde negatif boyanma (skor: 0.00) (fascin x 100), C: Displastik nevüslerde soluk sitoplazmik boyanma (skor: 0.60) (fascin x 200). D: Malign melanomda yaygın, kuvvetli, sitoplazmik boyanma (skor: 1.51) (fascin x 200)

Siklin D1 ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo-4.4.). Siklin D1 ile en yüksek ortalama skor melanositik nevüslerde izlenirken; bunu sırasıyla spitz nevüsler, malign melanomlar ve displastik nevüsler izledi. Melanositik nevüslerde Siklin D1 ile boyanmanın matürasyona paralel olarak dermoepidermal bileşke ve yüzeyde daha fazla olduğu, derinlerde boyanmanın azaldığı, spitz ve displastik nevüslerde yüzeyde belirginleşen, malign melanomlarda ise daha diffüz nükleer boyanmanın varlığı dikkati çekti (Resim-4.9.).



Resim-4.9.: Melanositik lezyonlarda immünohistokimyasal olarak Siklin D1 boyanması. A: Melanositik nevüslerde yüzeyde belirgin, derinde zayıf, genel olarak nükleer, daha az oranda sitoplazmik boyanma (skor: 1.88) (Siklin D1 x 100). B: Spitz nevüslerde yüzeyde nükleer boyanma (skor: 0.58) (Siklin D1 x 200). C: Displastik nevüslerde yüzeyde nükleer boyanma (skor: 0.25) (Siklin D1 x 200). D: Malign melanomda diffüz nükleer boyanma (skor: 0.45) (Siklin D1 x 200).

CDC 7 ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.006$) (Tablo-4.4.). CDC 7 ile en yüksek ortalama skor belirgin farkla malign melanomlarda izlenirken; malign melanomları sırasıyla spitz nevüs, displastik nevüs ve dermal nevüsler izledi.

Sitoplazmik ve nükleer survivin boyanmaları arasında tümör grupları arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p değerleri $p=0.674$ ve $p=0.605$) (Tablo-4.4.). Survivin ile sitoplazmik boyanmada en yüksek skoru displastik nevüs vakaları alırken nükleer boyanmada en yüksek skoru malign melanom vakalarının aldığı dikkati çekti.

Tablo-4.4.: Melanositik lezyonlarda HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7, sitoplazmik / nükleer survivin boyaları ile boyanma yüzdeleri ve ortalama skorlar

Boya Tipi	Melanositik nevüs		Spitz nevüs		Displastik nevüs		Malign melanom		P
	Toplam sayı (pozitif olguların %'si)	Ort. skor	Toplam sayı (pozitif olguların %'si)	Ort. skor	Toplam sayı (pozitif olguların %'si)	Ort. skor	Toplam sayı (pozitif olguların %'si)	Ort. skor	
HMB 45	9 (78)	0.78	12 (75)	0.92	18 (89)	0,89	40 (95)	2,28	<0,0001
Fascin	8 (38)	0.88	12 (0)	0.00	20 (25)	0.60	39 (34)	1.51	0,037
Siklin D1	8 (100)	1.88	12 (42)	0.58	20 (20)	0.25	40 (30)	0.45	0,001
CDC 7	5 (0)	0.00	8 (25)	0.75	20 (25)	0.60	38 (55)	2.45	0,006
Survivin Stoplazmik	4 (75)	90.0	7 (100)	124.29	5 (71)	136	18 (94)	100.78	0,674
Survivin Nükleer	4 (25)	0.500	7 (29)	0.488	3 (43)	0.548	18 (61)	0.61	0,605

4. TARTIŞMA

Melanositik lezyonlar klinik, morfolojik ve genetik profilleri farklılıklar gösteren çok çeşitli benign ve malign lezyonları içerirler (2). Klinik bulgular, dermoskopik görüntü, makroskopik, mikroskopik ve immünohistokimyasal bulgular bu lezyonlarda ayırıcı tanıya yardımcı olabilmekle birlikte bazı olguların histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularının örtüşmesi, biyolojik davranışları çok farklı olan malign melanom ve premalign lezyonların ayırıcı tanısını son derece güç kılmaktadır. Bu lezyonların ayırıcı tanısında kullanılacak belirgin klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular Tablo-5.1.'de özetlenmiştir.

Melanositik lezyonlarda yaş, lokalizasyon gibi bazı özellikler ayırıcı tanıda yol gösterici olabilmektedir. Örneğin; özellikle malign melanom, grubun diğer lezyonlarından daha ileri yaşlarda görülür. Melanositik lezyonlar çocuk ve genç erişkinlerde, spitz nevüsler hayatın ilk iki dekatında, displastik nevüsler 30-40 yaş arasında ve malign melanomlar ileri yaşlarda ortaya çıkarlar (1, 2, 4, 5) (Tablo-5.1.). Bizim çalışmamızdaki olgularda ortalama yaşlar literatür bilgilerine benzer şekilde melanositik nevüslerde 26.78 yaş, spitz nevüslerde 15.36 yaş, displastik nevüslerde 37.14 ve malign melanomlarda 63.25 yaş olarak saptanmıştır.

Lezyonların lokalizasyonları arasında da farklılıklar olabilmektedir. Melanositik lezyonlar daha sık olarak baş-boyun ile gövdede lokalize iken spitz nevüsler genellikle alt ekstremitte, displastik nevüsler gövde ve malign melanomlar ise baş-boyun ile alt ekstremitte lokalizasyonunda daha sıktır (1, 2, 4, 5, 22, 27, 33, 40) (Tablo-5.1.). Bizim çalışmamızda ise lezyonların en sık lokalize oldukları alanlar melanositik nevüs olgularında gövde ön yüz (%44), spitz nevüs olgularında ekstremitte (%36), displastik nevüs olgularında sırt ile gövde ön yüz (her biri %48) ve malign melanom olgularında baş-boyun ile ayak tabanıdır (her biri %20). Görüldüğü gibi tüm melanositik lezyonlar için yerleşim yerleri literatürde belirtilen bölgelere benzerlik göstermektedir.

Tablo-5.1.: Melanositik lezyonlarda ayırıcı tanıda kullanılabilecek klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler

	Melanositik Nevüs	Spitz Nevüs	Displastik Nevüs	Malign Melanom
Klinik				
Lokalizasyon	Baş, boyun, sırt, ekstremiteler	Ekstremiteler, yüz, gövde	Gövde, skalp, kalça, meme	Deri, anal ve oral mukoza
	Çocuklarda ve genç erişkinlerde	Hayatın ilk 2 dekatında	30-40 yaş arası	40 yaşından sonra
Dermoskopi	Papillomatöz, pedinküle veya düz lezyonlar	1 cm.'nin altında, pembe renkli, tek ve soliter lezyonlar	A, B, C, D, E kuralı. (Asimetrik, düzensiz sınırlı, siyah-kahverengi ve genellikle 0,5-1 cm. arası lezyonlar)	A, B, C, D, E kuralı. (Asimetrik, düzensiz sınırlı, heterojen renk değişikliği gösteren, 1 cm.'den büyük ve yüzeyden kabark lezyonlar)
Histopatoloji				
	Dentritleri olan melanositler	İğsi, epiteloid ya da kombine melanositler	Atipik epiteloid melanositler	İğsi, epiteloid ya da kombine tümör hücreleri
	Matürasyon içeren nevoid adalar	Yüzeye dik yerleşen, kleft ve yarıklarla çevre keratinositlerden ayrılan nevoid adalar	Melanositlerde lentiginöz hiperplazi Omuz fenomeni Lameller fibroplazi	Psödoinklüzyonlar, çekirdeklerde atipi ve çentikler, geniş eozinofilik çekirdekçikler bulunduran pleomorfik hücreler
	Atipi ve mitoz yok	Kamino cisimcikleri	Papiller dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon	Matürasyon yok Abundan mitotik figürler
İmmünohistokimya				
HMB-45	Yüzeyde belirgin, ancak matürasyona bağlı olarak derinde azalmış boyanma	Yüzeyde belirgin, ancak matürasyona bağlı olarak derinde azalmış boyanma	Yüzeyde belirgin, ancak matürasyona bağlı olarak derinde azalmış boyanma	Diffüz boyanma
S-100	Diffüz boyanma	Diffüz boyanma	Diffüz boyanma	Diffüz boyanma
Melan-A	Diffüz ve güçlü boyanma	Diffüz boyanma	Diffüz boyanma	Diffüz ya da yama tarzında boyanma
Ki-67	%5'in altında	%5'in altında	%5'in altında	%20'den fazla boyanma

Melanositik lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabilen, görüldüğü lezyona daha spesifik olan histopatolojik özellikler de bulunmaktadır.

Melanositik nevüsler; displastik nevüslerden daha küçük, matürasyonu olan, melanositlerde atipi, mitoz ve konsantrik lameller fibroplazi içermeyen lezyonlardır (5, 22, 24, 25). Melanositik nevüslerden bileşik tipte görülebilen omuz fenomeni, daha çok displastik nevüslerin histopatolojik bulgusudur (22).

Malign melanomlardan farklı olarak gruplar halinde melanositik proliferasyon; daha çok benign melanositik nevüslerde görülen bir özelliktir. Malign melanomlarda yuvalanma patterni genellikle lentiginöz ve pagetoid proliferasyon patterni ile birlikte görülür. Tamamen yuvalanma patterni varsa melanositik nevüsten ayrımı zor olup lezyonun asimetric olması, sınırların belirsiz olması, yuvalanmaların geniş olması, epiderminin büyük kısmını kaplaması, şekil, büyüklük ve hücresel yoğunluğun veya hücreler arası uzaklığın değişken olması, melanositlerde belirgin sitolojik atipinin görülmesi malign melanom lehinedir (22). Ayrıca malign melanomda melanositler atipik, pleomorfik ve mitoz ile nekroza daha zengin iken benign lezyonlar daha uniform olup atipi ve mitozdan yoksundurlar (2, 20). Derinlerde maturasyon yokluğu, her seviyede görülebilen belirgin mitotik figürler ve derin dermiste kordlar ve adalar halinde görülen infiltratif büyüme paterni malign melanom lehine olan histopatolojik özelliklerdir (2, 22, 24).

Spitz nevüsler displastik nevüslerdeki gibi atipi içermeyen ve omuz fenomeni görülmeyen, epiteloid ya da içsi, daha uniform melanositlerden oluşan, konsantrik lameller fibroplazi bulundurmeyen lezyonlardır (5, 27, 49).

Epidermal atrofi, asimetri, derin pigmentasyon, dermal adaların junctional adalardan daha geniş olması, diffüz dermal komponent, matürasyon yokluğu, daha belirgin ve büyük çekirdekçik, atipik mitoz varlığı, özellikle derin yerleşimli olabilen mitotik aktivitenin fazlalığı, yüksek pleomorfizm ve ülserasyon malign melanomlar lehine iken uniform görünüm, subepidermal zonda yerleşim gösteren birkaç çekirdek içeren dev hücreler ve kamino cisimcikleri spitz nevüsler lehine yorumlanabilir (4, 24, 27). Spitz nevüslerde de görülebilen pagetoid yayılım; malign melanomlarda epidermis üst ½ sine kadar uzanırken, spitz nevüslerde alt ½ de sınırlıdır (1, 2).

Displastik nevüsler ile malign melanomların ayırımında önemli histopatolojik özellikler: Displastik nevüslerin simetrik, malign melanomların asimetric olması;

displastik nevüslerde genellikle yer yer anastomozlaşan uzamış reteler varken malign melanomlarda epidermiste atrofiye sekonder olarak retelerde silinme olması; lentiginöz hiperplazinin displastik nevüslerde kesintili iken malign melanomlarda kesintisiz ve devamlı olması; displastik nevüslerde varsa pagetoid yayılımın epiderminin alt yarısında sınırlıyken malign melanomlarda daha diffüz olması ve üst epidermise uzanması; atipinin displastik nevüslerde hafif-orta iken malign melanomlarda şiddetli olması; mitozun displastik nevüslerde az iken malign melanomlarda fazla olması; displastik nevüslerde matürasyon varken malign melanomlarda olmaması; lenfositik yanıtın displastik nevüslerde genellikle perivaskülerken malign melanomlarda yoğun ve yaygın olması, displastik nevüslerde görülen omuz fenomeninin malign melanomlarda olmaması, regresyonun displastik nevüslerde yokken malign melanomlara sık olarak eşlik etmesi ve Ki67 ile proliferasyon indeksinin malign melanomlardan daha düşük olması olarak sıralanabilir (4, 50, 59).

Daha önce de belirtildiği gibi tüm bu melanositik lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabilecek klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular bazı lezyonların birbirinden ayırımında yardımcı olamamaktadır. Bu nedenle pek çok araştırmacı arada kalınan ve biyolojik davranışları çok farklı olan lezyonlar için yardımcı olabilecek immünohistokimyasal belirteçleri araştırmaya devam etmektedir.

Tüm melanositik lezyonlarda pozitif olan HMB 45'in benign nevüs, primer veya metastatik malign melanomların tanımlanmasında önemli bir belirteç olduğu, özellikle malign melanomlar için oldukça spesifik olup %70-100 oranında pozitiflik gösterdiği belirtilmektedir (8-10). Ayrıca epiteloid hücrelerde HMB-45 ile boyanmanın daha fazla olduğu, iğsi ve özellikle desmoplastik malign melanomlarda boyanmanın azaldığı bilinmektedir (6, 8, 9). Bonnie E Gold ve arkadaşları özellikle epiteloid kutanöz melanomlarda karakteristik olarak kuvvetli sitoplazmik HMB 45 boyanmasının bulunduğunu ve primeri bilinmeyen malignansilerde HMB 45 pozitifliğinin melanom lehine olduğunu rapor etmişlerdir (8).

Literatürde melanositik lezyonların ayırımında HMB 45'in kullanımı hakkında pek çok araştırma bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu belirtecin stimüle melanositlerde boyandığını, boyanma oranlarının tüm lezyonlarda farklılıklar gösterdiğini, malign / benign melanositik lezyonların ayırımında yardımcı olamayacağını ileri sürmüşlerdir (6). Farklı araştırmalarda farklı boyanma oranları

bulunmakla birlikte genel olarak malign melanom ve displastik nevüste HMB 45 boyanma yüzdelerinin diğer melanositik lezyonlardan daha yüksek olduğu görülmektedir (9, 45, 51-53). Diğer bir grup araştırmacı ise boyanma yüzdelerinden çok bu lezyonlardaki HMB 45 boyanma patterninin ayırıcı tanıda yardımcı olacağını ileri sürmüşlerdir (54-56).

Smoller BR ve arkadaşları; yaptıkları çalışmalarında dermal ve displastik nevüslerde intraepidermal melanositlerde kuvvetli ve papiller dermiste orta-şiddetli boyanma saptadıklarını, retiküler dermiste boyanmanın olmadığını rapor etmişlerdir (54).

Bonnie E Gold ve arkadaşları çalışmalarında bileşik nevüslerde HMB 45 ile epidermal komponentte diffüz, junctional alanlarda fokal pozitif boyanma olduğunu, dermal komponentte boyanmanın azaldığını, malign melanomlarda ise diffüz boyanma bulunduğunu görmüşlerdir (8).

Ahmed I ve arkadaşları melanom riski taşıyan displastik nevüslerde HMB 45 boyanması ile ilgili yaptıkları bir çalışmada sporadik displastik nevüsü olan, birinci veya daha fazla derece akrabalarında malign melanom öyküsü olup displastik nevüsü bulunan ve daha önce kendisinde malign melanom öyküsü olup displastik nevüsü bulunan toplam 50 olguyu ele almışlardır. Tüm displastik nevüslerde %98 oranında junctional nevomelanositlerde, %90 oranında ise yüzeysel dermisteki hücrelerde HMB 45 boyanması saptamışlar, vakaların hiçbirinde derin dermisteki nevüs hücrelerinde boyanmanın olmadığını belirtmişler, melanom transformasyonunun saptanmasında HMB 45'in yararlı olamayacağı sonucuna varmışlardır (55).

KS Klarkson ve arkadaşları, bileşik ve intradermal nevüslerde boyanmanın daha çok yüzeysel dermal komponentte sınırlı olduğunu, malign melanomlarda ise değişik oranlarda boyanma saptandığını, yama şeklinde veya vakaların büyük çoğunluğunda diffüz boyanma paterni gösterdiklerini belirtmişlerdir (56).

Maria C Garrido-Ruiz ve arkadaşları spitz nevüs ve non-spitzoid malign melanomlarda HMB 45 ile yaptıkları çalışmalarında spitz nevüslerde %44, malign melanomlarda ise %99 oranında boyanma saptamışlar, malign melanom vakalarında diffüz boyanma paterninin spitz nevüslerden ayırıcı tanıda anlamlı olacağını ileri sürmüşlerdir (51).

Bergman R ve arkadaşları 29 adet bileşik spitz nevüs, 20 adet bileşik nevüs ve 22 adet primer kutanöz invaziv malign melanomdan oluşan serilerinde HMB 45 boyanma paternlerini değerlendirmişler, spitz nevüsler ile dermal nevüslerde benzer boyanmanın olduğunu ve epidermal komponentte daha belirgin boyanmanın bulunduğunu, malign melanomlarda ise farklı olarak dermal komponentte de boyanmanın şiddetli olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak atipik morfolojiye sahip 2 adet spitz nevüste de derin dermiste boyanma varlığını not etmişlerdir (53).

Lampert ve arkadaşları 48 adet benign ve malign melanositik lezyonda (16 benign nevüs, 18 displastik nevüs, 14 malign melanom) yaptıkları çalışmalarında HMB 45 boyanma paternlerine bakmışlar ve boyanma yüzdelerini sırasıyla %69, %100, %86 oranında bulmuşlardır. Malign melanomlar arasında negatif olan vakaların desmoplastik malign melanom (2 vaka) olduğunu vurgulayan araştırmacılar malign melanom vakalarında HMB 45'in displastik ve benign nevüslere göre daha heterojen boyandığını, ancak familyal displastik nevüslerde de benzer şekilde heterojen boyanma saptanabilmekle birlikte displastik nevüs ve benign nevüsler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (52).

Işın Soyuer ve arkadaşları 15 malign melanom vakasında HMB 45 ile yaptıkları çalışmalarında malign melanom olgularında diffüz boyanma paterninin izlenmesinin diğer melanositik lezyonlardan ayırımında oldukça sensitif olduğu ve ayrıca HMB 45'in pigment içermeyen lezyonlarda daha anlamlı olacağı sonucuna varmışlardır. Ayrıca bu olguların 8'inde epitelyal hücrelerin, 2'sinde içsi hücrelerin ve kalan 5'inde her iki hücre tipinin de hakim olduğunu saptamışlar, epitelyal hücrelerde HMB 45'in içsi hücrelerden daha fazla boyandığını ileri sürmüşlerdir (6).

Blessing K. Sanders ve arkadaşları melanositik lezyonlarda HMB 45 boyanmasını değerlendirmişler, bileşik nevüslerde %25 oranında boyanma saptarken, tüm atipik nevüslerde junctional komponentte boyanmanın bulunduğunu, malign melanomlarda ise daha diffüz boyanmanın olduğunu rapor etmişlerdir. Benign komponent bulunduran malign melanomlarda da bu alanlarda boyanmanın olmadığını, malign komponentte daha yoğun ve kuvvetli boyanmanın olduğunu belirtmişlerdir (57).

Steuhl Kp ve arkadaşları konjonktivanın melanositik lezyonları üzerinde yaptıkları bir çalışmada (10 adet melanosis, 19 adet nevüs, ve 34 adet malign

melanom) HMB 45 ile benign lezyonlarda epitelyal ve junctional, malign melanomlarda ise ek olarak subepitelyal boyanma saptamışlar, stimüle melanositlerde HMB 45 ile yüksek boyanma paternlerinin bulunduğunu ancak bunun benign ve malign lezyonları ayırmada anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (58).

Nesimi Büyükbabani ve arkadaşları ise benign nevüsler ve malign melanomlar ile yaptıkları çalışmalarında benign nevüslerde HMB 45 ile %71.42 oranında boyanmanın olduğunu, immünreaktivitenin özellikle intraepidermal ve junctional bölgede kuvvetli ve yaygın olup dermis derinlerinde bu reaktivitenin keskin bir şekilde azaldığını gözlemişlerdir. Ayrıca serideki melanom olgularının tümünde HMB 45 reaktivitesinin bulunduğunu, ancak bunların %24'ünde (6/25) reaktivitenin sadece junctional hücrelerde sınırlı olduğunu rapor etmişler, genellikle benign melanositik lezyonlarda görülen bu özelliğin malign melanositik lezyonlarda da korunabildiği sonucuna varmışlardır (9).

Uma Sundram ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında HMB 45 ile primer melanomların %77'sinde, metastatik melanomların %79'unda boyanma saptamışlar, bu iki grup arasında HMB 45 boyanmaları açısından anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (45). Nesimi Büyükbabani ve arkadaşları da benzer bir çalışmada; primer ve metastatik malign melanom vakalarının tamamında HMB 45 ile pozitif boyanma izlemişlerdir (9).

Bizim çalışmamızda melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlarda HMB 45 boyanma yüzdeleri sırasıyla %78, %75, %89 ve %95 bulundu. Bu lezyonlar arasında HMB 45 boyanmasında hem boyanma yüzdesi hem de skorlar açısından malign melanomlar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p=0.04$ ve $p<0.0001$). Skorlar açısından bakıldığında HMB-45 ile en yüksek skoru malign melanomlar alırken; bunu sırasıyla spitz nevüsler, displastik nevüsler ve melanositik nevüsler izledi, yani; HMB-45 boyası ile malign melanomlarda diffüz veya yama şeklinde, melanositik nevüslerde daha belirgin olmak üzere displastik nevüsler ve spitz nevüslerde ise matürasyona paralel olarak dermoepidermal bileşke ve lezyonun yüzeysel kısmında sınırlı, lezyonun derin kısımlarında azalan veya yok olan boyanma saptandı. Literatüre benzerlik gösteren bu bulgular yanı sıra malign melanom olguları kendi aralarında alt gruplara ayrıldığında olgular arasında anlamlı fark izlenmedi. En yüksek ortalama skoru lentigo malign melanomlar, sonrasında ise nodüler malign melanom olguları aldı.

Malign melanom olguları iğsi ve epiteloid alt gruplara ayrıldığında olgular arasında anlamlı fark izlenmedi. Çok güvenilir olmamakla birlikte daha yüksek oranlarda boyanmanın lezyonun malign olması konusunda uyarıcı olduğu, ayrıca; boyanma patterlerinin melanositik lezyonların ayırımında öneminin bulunduğu, diffüz ve yama şeklinde, kuvvetli boyanmanın malignite, stratifiye, yüzeyde daha kuvvetli, derinlerde azalan kuvvette boyanmanın ise benignite lehine yorumlanmasının ayırıcı tanıda yardımcı olacağı sonucuna vardık.

Karsinogenezde önemli bir kros eşleşme proteini olan fascinin, yüksek dereceli çeşitli tümörlerde salınımının daha fazla olduğu, metastaz ve kötü prognozla ilişkisinin bulunduğu, ancak; melanositik lezyonlarda farklı bir role sahip olup benign lezyonlarda ekspresyonun malign lezyonlardan daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (10, 11). Yıldız ve arkadaşları 73 melanositik lezyonda yaptıkları bir çalışmada benign nevüslerin %95'inde, displastik nevüslerin %67'sinde, lentigo malignaların %25'inde, malign melanomların %28'inde ve metastatik malign melanomların %25'inde fascin ekspresyonu görmüşler, benign lezyonlarda boyanmanın diğerlerinden daha şiddetli olduğunu belirtmişlerdir. Malign melanomlar ile benign nevüsler arasında fascin ekspresyonları açısından benign lezyonlar lehine anlamlı fark olduğunu, ancak; malign melanom / displastik nevüsler ve displastik nevüs / benign nevüsler arasında anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (11). Yine Hong Wei Gao ve arkadaşları çalışmalarında melanositik nevüslerde fascin ile displastik nevüs ve melanomlardan daha yüksek boyanma skoru elde etmişler, fascin ekspresyonunun melanomda erken evrelerde bulunabileceğini, ancak transformasyonda anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (10). Goncharuk ve arkadaşları ise malign melanomları da içeren çeşitli deri kanserlerinde fascin ekspresyonunu araştırmışlar, malign melanom vakalarında fascinin fokal / yaygın ve zayıf / şiddetli arasında değişen heterojenlikte boyanma gösterdiğini saptamışlardır. Bu boyanmanın hücre tiplerine göre farklılıklar içerdiğini, epiteloid hücrelerde zayıf boyanma bulunurken iğsi morfolojideki hücrelerden oluşan malign melanomlarda daha şiddetli boyanmanın olduğunu rapor etmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda fascin boyası ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak malign melanomlar lehine anlamlı fark saptandı ($p=0.037$). Malign melanom olgularından sonra en yüksek skoru sırasıyla dermal nevüs ve displastik nevüsler alırken spitz nevüslerde hiç boyanmanın olmadığı dikkati çekti. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ortalama fascin skoru iğsi hücreli malign melanomlarda epiteloid hücreli malign melanomlardan çok

daha yüksek saptandı (sırasıyla 1,85 ve 0,33) ve anlamsızlığın nedeninin öncelikle vaka sayısının azlığı olabileceği düşünöldü. Literatürden farklı olarak fascin ekspresyonun malign melanomlarda daha fazla olmasının bir nedeninin; diğör çalışmalarında malign melanom hücre tiplerinin belirtilmemesi, çalışmamıza dahil edilen iğsi hücreli malign melanom vakalarının yüzdesinin diğör çalışmalardan daha yüksek olabileceği ve bunun malign melanom skorumuzu yükseltebileceği düşünöldü. Diğör nedeninin ise; melanositik nevüs sayısının malign melanomlara oranla çok az olduğu ve bunun istatistik ile ortalama skoru etkilemiş olabileceği düşünöldü ve bu bulguların daha orantılı sayılarla yapılacak bir araştırma ile desteklenmesi sonucuna varıldı. Ayrıca İngilizce literatürde spitz nevüslerde fascin boyanması ile ilgili bir bilgiye ulaşamadı ve spitz nevüslerde fascin ekspresyonunun hiç bulunmaması nedeniyle özellikle iğsi hücreli malign melanomlarla ayırıcı tanısı yapılamayan spitz nevüs olgularında fascin ekspresyonunun malign melanom lehinde yardımcı olabileceği, bunun olgu sayısının daha fazla olduğu ve atipik spitzoid tümörlerin de bulunduğu bir çalışma ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Hong Wei Gao ve arkadaşları displastik nevüs, akrall malign melanom, nonakrall malign melanom ve metastatik malign melanomlardan oluşun melanositik lezyonlarda yaptıkları çalışmalarında bu lezyonlar arasında fascin boyanması açısından anlamlı fark olmadığını saptamışlardır (10). Bizim çalışmamızda da fascin ekspresyonları ile malign melanom alttipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,136$).

Goncharuk ve arkadaşları fascin boyanmaları ile metastatik malign melanom ve primer malign melanomlar arasında istatistik olarak primer malign melanomlar lehine anlamlı fark olduğunu bulmuşlar (12), Yıldız ve arkadaşları ise bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da metastatik ve primer malign melanomlar arasında fascin ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hücre siklus düzenleyicilerinden olan Siklin D1 ekspresyonunun çeşitli tümörlerde evre ve derecelerine bağılı olarak farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (13). Literatürde melanositik lezyonlarda Siklin D1 ekspresyonları açısından farklı sonuçlar elde edilen pek çok çalışma bulunmaktadır (13, 14, 51, 60-63). Bunların birçoğunda malign melanomlarda Siklin D1 ekspresyonunun melanositik nevüs,

spitz nevüs ve displastik nevüsler gibi diğer melanositik lezyonlardan daha yüksek olduğu rapor edilmiş ve Siklin D1'in malign melanoma progresyonda öneminin bulunduğu ileri sürülmüştür. Buna ek olarak Siklin D1 ekspresyonunun malign melanomlardan sonra displastik nevüslerle spitz nevüslerde, en az olarak da melanositik nevüslerde bulunduğu belirtilmiştir (14, 60-65). Ewanowich ve arkadaşları çalışmalarında bu lezyonlarda benzer bulguları elde etmişler, ancak; melanositik nevüslerde Siklin D1 ekspresyonunun hiç bulunmadığını, bu lezyonların ayırıcı tanısında Siklin D1 ekspresyonlarının kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (61). Farklı olarak Maria C. Garrido-Ruiz ve arkadaşları spitz nevüslerde Siklin D1 ekspresyonunun malign melanomlardan daha fazla olduğunu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını rapor etmişlerdir (51). Bunların tersine Georgiava ve arkadaşları ise primer malign melanom, metastatik malign melanom ve melanositik nevüslerde yaptıkları çalışmalarında bu lezyonların hepsinde benzer şekilde zayıf boyanmanın olduğunu ve Siklin D1 ekspresyonu açısından aralarında anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir (62). Bizim çalışmamızda incelediğimiz tüm melanositik lezyon türlerinde boyanma olduğu görüldü. Siklin D1 ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı ($p < 0.0001$) ancak en yüksek ortalama skor ve en yüksek boyanma olan olgu yüzdesinin melanositik nevüsler olduğu; bunu spitz nevüs, malign melanom ve displastik nevüslerin takip ettiği dikkati çekti. Siklin D1'in melanositik lezyonlarda ayırıcı tanıda kullanılmasının anlamlı olmadığı ve malign melanom progresyonunda öneminin bulunmadığı sonucuna varıldı.

Siklin D1 boyanmalarının tamamına yakını nükleer boyanma olarak rapor edilirken Alekseenko ve arkadaşları ile Florenes ve arkadaşları nükleer boyanmaya daha az oranda sitoplazmik boyanmanın da eşlik ettiğinin belirtmişlerdir (14, 66). Bazı araştırmacılar çalışmalarında bileşik nevüslerde Siklin D1 ekspresyonunun, nevomelanositlerin proliferatif aktivitesinin daha fazla olması nedeniyle dermoepidermal bileşkede daha yüksek oranda olduğunu rapor etmişler (14, 63-65), malign melanomlarda ise diffüz ve uniform Siklin D1 boyanma paterni saptamışlardır (14, 60, 64, 65, 67). Benzer şekilde spitz nevüslerde zonal paternde yani papiller dermiste retiküler dermisten daha fazla boyanmanın olduğu saptanmış, malign melanomlarla ayırımında bu boyanma paterninin kullanılabileceğini ileri sürülmüştür (60, 61, 67). Displastik nevüslerde de Siklin D1 ile matürasyona paralel olarak retiküler dermise oranla, dermoepidermal bileşke ve papiller dermiste daha yoğun boyanmanın olduğunu bulunmuştur (61, 63). Mario C. Garrido-Ruiz ve arkadaşları

ise farklı olarak malign melanomlarda Siklin D1 ile yüzeyde derinden daha fazla boyanma olduğunu ve spitz nevüslerde diffüz boyanma gördüklerini rapor etmişlerdir (51) Bizim çalışmamızda; melanositik lezyonlarda boyanma genel olarak nükleer iken özellikle melanositik nevüslerde olmak üzere nükleer boyanmaya sitoplazmik Siklin D1 boyanmasının eşlik ettiği görüldü. Ayrıca; genel literatür bilgilerine benzer şekilde melanositik nevüsler, spitz nevüsler ve displastik nevüslerde zonal boyanma paterninin olduğu, dermoepidermal bileşkede daha yüksek oranlarda boyanma varken lezyonun derinlerine inildikçe bu boyanmanın azaldığı veya ortadan kalktığı saptandı. Malign melanomlarda ise daha diffüz nükleer boyanma dikkati çekti. Lezyonlar arasında Siklin D1 ekspresyonları açısından fark saptanmasa da bu boyanma paternlerinin bu lezyonlarla malign melanomlar arasında ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Literatürde malign melanom alttipleri arasında Siklin D1 ekspresyonları açısından değişiklik olup olmadığı özellikle nodüler malign melanom ve yüzeyel yayılan malign melanom olgularında araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. (14, 66, 68, 69). Florenes ve Sa gibi bazı araştırmacılar bu lezyonlar arasında Siklin D1'in yüzeyel yayılan malign melanomlarda daha fazla eksprese edildiğini rapor etmişlerdir (66, 68). Diğer araştırmacılar ise yüzeyel yayılan malign melanom ile nodüler malign melanom arasında Siklin D1 boyanmaları açısından fark olmadığını belirtmişlerdir (14, 69). Bizim çalışmamızda malign melanom alttipleri arasında Siklin D1 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.583$). Ancak skorlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde en yüksek ortalama skorun nodüler tip malign melanomlarda bulunduğu (0,86), bunu sırasıyla mukozal / visseral malign melanom (0,67), akral malign melanom (0,57), metastatik malign melanom (0,44), yüzeyel yayılan malign melanom (0,20) ve lentigo malign melanomların (0,00) izlediği görüldü. Bu lezyonların değerlendirilmesi ve ayırımlarında Siklin D1 boyanmasının yardımcı olmayacağı sonucuna varıldı.

Florenes ve arkadaşları primer melanomlarda Siklin D1 ile boyanmanın metastatik melanomlardan daha fazla olduğunu belirtmişler ve bunların boyanma yüzdelerini sırasıyla %62 ve %29 olarak saptamışlardır (66). Ramirez ve arkadaşları ile Georgiova ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında Siklin D1 ekspresyonları açısından primer melanomlarla, metastatik melanomlar arasında fark bulunmadığını ve metastatik fenotip gelişiminde bunun rolü olmadığını ileri sürmüşlerdir (62, 64). Bizim çalışmamızda da primer malign melanomlar ve metastatik malign melanomlar

arasında Siklin D1 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ve melanomlarda metastazın gelişiminde rolü olmadığı sonucuna varıldı.

Birçok tümörde malign transformasyon ile ilişkili olduğu düşünülen ve DNA replikasyonunu devam ettirmek için gerekli bir serin treonin kinaz olan CDC 7'nin melanomun malignleşme sürecinde ve progresyonunda önemli bir rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15, 70). Literatürde melanositik lezyonlarda tek immünohistokimyasal çalışma olan Loren E. Clarke ve arkadaşları bu çalışmada bazı melanositik lezyonlarda (nodüler malign melanom, yüzeysel yayılan malign melanoma, melanoma in situ, atipik spitz tümör, spitz nevüs, displastik nevüs, melanositik nevüsleri içeren) ve normal deride CDC 7 ekspresyonunu değerlendirmişler, toplam 99 lezyondan 60'ında CDC 7 ile immünreaksiyon saptamışlardır. Ayrıca CDC 7 ile normal deride de bazal keratinositlerde boyanma olduğunu belirtmişlerdir. En fazla CDC 7 ekspresyonunu nodüler melanom, yüzeysel yayılan melanom ve atipik spitz nevüslerde saptamışlar, in situ melanomlarda orta decerede ekspresyon olduğunu, spitz nevüs, displastik nevüs ve normal nevüslerde ise en az ekspresyonun bulunduğunu belirtmişlerdir. Ekspresyon skorlarını en yüksek nodüler tip malign melanomlar olmak üzere sırası ile 3.67, 2.44, 2.78, 0.86, 0.70, 0.56 ve 0.42 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak invaziv melanomlar ile displastik nevüsler arasında CDC 7 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu, ancak; invaziv melanomlar-atipik spitz tümörler ve displastik nevüsler-melanositik nevüsler arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir. Böylece CDC 7'nin malign melanoma transformasyonda rol oynadığı sonucuna varmışlardır (15). Bizim çalışmamızda CDC 7 ile melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.006$). Literatüre benzer şekilde CDC 7 ile en yüksek ortalama skor malign melanomlarda izlenirken; bunu sırasıyla spitz nevüs, displastik nevüs ve dermal nevüsler izledi (sırasıyla skor:2.45, skor:0.75, skor:0.60, skor:0.00). Malign melanom alttipleri arasında CDC7 boyanması açısından anlamlı fark saptanmadı, ancak; benzer şekilde alt tipler arasında en yüksek skoru nodüler tip malign melanomlar aldı (skor: 3.88). En düşük skoru alan malign melanom alttipinin yüzeysel yayılan malign melanom olduğu, bu skorun bile (skor: 1.80) displastik ve spitz nevüs skorlarından çok daha fazla olduğu dikkati çekti. Sonuç olarak; CDC 7'nin malign melanoma transformasyon ve progresyonda önemli olduğu, boyanma yoğunluklarının farklılığı ve özellikle dermal nevüslerde hiç boyanmanın olmaması

nedeniyle diğer melanositik lezyonlardan ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Birçok malignenside tümör derecesi, metastaz ve azalmış sağ kalım ile korole olduğu bilinen survivin antiapoptotik bir proteindir (10, 18, 71). Kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmekte ve bu açıdan pek çok araştırmaya konu olmaktadır. Deride de psöriazis, epitelyal ve melanositik tümörlerde salındığı kabul edilmektedir (71). Normal deride interfoliküler epidermiste bazal keratinositlerde eksprese edilirken suprabazal keratinosit ve normal melanositlerde ekspresyonu yoktur (16, 48, 71-74). Melanositik lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynuyor olabileceği ve bu lezyonların biyolojik davranışının, belki de potansiyel terapötik ajanların belirlenmesi için bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (71, 74).

Benign ve malign melanositik tümörlerde survivin ekspresyonları için farklı sonuçlar rapor edilmekte, genel olarak proliferatif melanositik lezyonlarda güçlü survivin ekspresyonlarının melanomun ortaya çıkması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (71). Grossmann ve arkadaşları malign melanomların %93'ü ve melanom hücre kültürlerinin tamamında survivin ekspresyonunun var olduğunu saptamışlardır (48). Maria C Garrido-Ruiz ve arkadaşları spitz nevüs ve non-spitzoid melanomlar ile yaptıkları ve malign melanoma progresyonda survivinin anlamlı olduğu sonucuna vardıkları çalışmalarında; spitz nevüslerin hiçbirinde boyanmanın olmadığı ve melanomların %69'unda boyanma saptadıklarını rapor etmişlerdir (51). Farklı olarak Chiodino ve arkadaşları ise; malign melanomlarda invaziv seviyelerde daha şiddetli ekspresyonun bulunmasına rağmen hem benign hem de malign melanositik lezyonlarda survivin immünreaktivitesinin olduğunu ve bu iki grup lezyon arasında survivin ekspresyonları açısından fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir lezyonda survivin ekspresyonları ile proliferasyon, apoptoz, sitolojik atipi ve diferansiasyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır (73). Nasr ve arkadaşları ise benign melanositik lezyonlarda hiç boyanma saptanmazken malign melanomlarda %67 oranında boyanmanın olduğunu rapor etmişler, ancak; bu boyanmanın yüzdelerinin çok az (%0-15 arası, ortalama %7) olduğu için benign ve malign melanositik lezyonların ayırımında kullanılabilecek bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (18).

Florell ve arkadaşları 6 alt gruba ayırdıkları benign melanositik lezyonda in situ hibridizasyon ile yaptıkları çalışmalarında tüm lezyonlarda survivin

ekspresyonunun var olduğunu, en kuvvetli olarak displastik nevüslerde saptandığını rapor etmişlerdir (47). Bastian ve arkadaşları ise dermal nevüs, bileşik nevüs ve spitz nevüslerde yaptıkları çalışmalarında bu lezyonlarda survivin ekspresyonları açısından anlamlı fark olmadığını, normal melanosit kültürlerinde anlamlı survivin boyanması göremediklerini belirtmişlerdir (75).

Daha önceleri benign ve malign melanositik lezyonlarda sitoplazmik survivin boyanmasının olmadığı rapor edilirken son yıllarda melanositik neoplazilerde survivinin sitoplazmik ekspresyonunun da varlığı tanımlanmıştır (10, 16, 46, 48, 71, 72). Piras ve arkadaşları ile Grossmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sadece sitoplazmik survivin boyanması saptarlarken; Nasr ve arkadaşları sadece nükleer survivin boyanması; Hong Wei Gao ve arkadaşları, McKenzie ve arkadaşları, Vetter ve arkadaşları ile Ding ve arkadaşları ise değişen oranlarda sitoplazmik ve nükleer survivin boyanması saptadıklarını rapor etmişlerdir (48, 76). Hong Wei Gao ve arkadaşları benign ve malign melanositik lezyonlardan oluşan geniş bir seride sitoplazmik ve nükleer survivin boyanmasını değerlendirmişler, sitoplazmik survivin boyanmasının dermal nevüs ve displastik nevüslerde benzer oranda ve malign melanomlardan daha fazla, nükleer survivin boyanmasının ise malign melanomlarda anlamlı olarak fazla olduğunu saptamışlar, survivin seviyelerindeki değişikliklerin melanom patogenezinde erken durumlarda görüldüğü, melanom progresyonunda anlamsız olduğu ve displastik nevüs / melanositik nevüs / malign melanom ayırımında kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (10). McKenzie ve arkadaşları da benzer şekilde displastik nevüslerde sitoplazmik, malign melanomlarda nükleer boyanmanın daha anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir (16). Ayrıca diğer birkaç çalışmada belirtilene benzer şekilde nükleer survivin ekspresyonu ile rekürrens ve kötü sağ kalım arasında sıkı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (10, 48, 71). Vetter ve arkadaşları, 112 melanositik lezyonda yaptıkları çalışmalarında tüm lezyonlarda boyanmanın sıklığı, yaygınlığı ve sellüler lokalizasyonunun değişkenlik gösterdiğini, nükleer ve sitoplazmik boyanmanın her lezyonda olabileceğini, ancak; nükleer boyanmada boyanan hücre yüzdesinin malign melanomlarda diğer lezyonlardan daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (46). Ding ve arkadaşları da melanositik lezyonlarda sitoplazmik ve nükleer survivin boyanma paternlerini değerlendirdikleri çalışmalarında; benign melanositik lezyonlar ve melanomlar arasında sitoplazmik survivin ekspresyonu ile anlamlı fark bulamamışlar, nükleer boyanmanın malign melanomlarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlar, ayrıca; malign melanom alttipleri ve metastatik / primer

malign melanom arasında sitoplazmik veya nükleer boyanmalar arasında fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (72). Nasr ve arkadaşları ise farklı olarak yaptıkları çalışmalarında 18 adet malign melanomda %67 oranında sadece nükleer boyanmanın olduğunu, diğer melanositik lezyonlarda nükleer veya sitoplazmik bir boyanmanın bulunmadığını rapor etmişlerdir (18).

Biz de çalışmamızda melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanom olarak 4 ana gruba ayırdığımız melanositik lezyonlarda survivin ile hem nükleer ve hem de sitoplazmik boyanmayı değerlendirdik. Sitoplazmik survivin boyanmasında en yüksek ortalama skoru literatür bilgilerine benzer şekilde displastik nevüsler alırken sırasıyla bunu spitz nevüs, malign melanom ve melanositik nevüsler izledi (ortalama skorlar sırasıyla 136, 124.9, 100.78 ve 90.00). Nükleer survivin boyanmasında ise en yüksek ortalama skoru yine literatür bilgilerine benzer şekilde malign melanomlar alırken sırasıyla bunu displastik nevüs, melanositik nevüs ve spitz nevüsler izledi (ortalama skorlar sırasıyla 0.61, 0.548, 0.500 ve 0.488). Ancak gruplar arasında hem sitoplazmik hem de nükleer survivin boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.674$ ve $p=0.605$). Malign melanom alttipleri ve primer / metastatik malign melanom olguları arasında sitoplazmik ve nükleer survivin boyanmaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Teknik nedenlerden dolayı çalışılan vaka sayısı az olduğu için net yorum yapılamamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da malign melanomlarda nükleer, diğer melanositik lezyonlarda sitoplazmik survivin pozitifliğinin daha fazla olmasının bu lezyonları ayırmada faydalı olabileceği, ancak bu bulgunun vaka sayısının daha fazla olduğu bir çalışma ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Melanositik lezyonlarda, tedavi ve prognozları değişiklikler gösteren özellikle premalign lezyonların ve malign melanomun ayırt edilmesinin güç olduğu durumlarda yaş, lokalizasyon, dermoskopik bulgular, mikroskopi ve immünohistokimyasal verilerin hep birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Ancak yine de ayırımın yapılamadığı lezyonlar için ek immünohistokimyasal çalışmalar veya moleküler tekniklere ihtiyaç olabilmektedir.

HMB 45 malign melanomlarda diğer melanositik lezyonlardan daha yaygın ve kuvvetli boyanma göstermekte olup; melanositik lezyonlarda matürasyona paralel yüzeyde daha belirgin, derinde daha zayıf boyanma ve malign melanomlarda diffüz veya yama şeklinde boyanma görülmektedir. Bu farklı boyanma patternlerinin ve malign lezyonlardaki daha kuvvetli boyanmanın melanositik lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceği, ancak; tek başına değil, diğer bulgularla ve bir panel içinde ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Fascin boyası ile malign melanomlar lehine anlamlı boyanma saptanmış olup ($p=0.037$), iğsi hücreli malign melanomlarda fascin ile ortalama skorun (1.85) epitelooid hücreli malign melanomlardan (0.33) daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde benign lezyonlar lehine anlamlı olduğu belirtilen bu belirtecin bizim çalışmamızda malign melanomlarda daha fazla skora sahip olmasının nedeninin; malign melanom olgularımızın iğsi hücrelerden daha zengin bir gruptan oluşuyor olabileceği ve kıyaslamada kullanılan melanositik nevüs olgularının sayıca azlığı olduğu düşünülmüş olup bu bulguların daha orantılı ve daha fazla sayıda olgu ile planlanacak bir çalışma ile araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca; fascin boyası ile spitz nevüslerde hiç boyanmanın olmaması, özellikle ayırıcı tanı zorluğu yaşanan iğsi hücreli malign melanomlarla ayırıcı tanıda kullanılabileceğini düşündürmüştü, ancak bu bulgunun da olgu sayısının daha fazla olduğu atipik spitzoid tümörleri de bulunduran bir araştırma ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Siklin D1 ile tüm melanositik lezyonlarda boyanmanın olabileceği saptanmış olup bu boyanmanın büyük oranda nükleer, kısmen de sitoplazmik olduğu görülmüştür. Melanositik nevüs, spitz nevüs, displastik nevüs ve malign melanomlar arasında Siklin D1 ekspresyonları açısından literatür bilgilerinden farklı olarak melanositik nevüsler lehine anlamlı fark elde edilmiş, malign melanomlarda diffüz

boyanma saptanırken diğer lezyonlarda matürasyona paralel zonal boyanma paterni dikkati çekmiştir. Melanositik lezyonların ayırıcı tanısında Siklin D1 ekspresyonlarının boyanma yüzdelerinin yardımcı olmayacağı, boyanma patternlerinin farklı olması nedeniyle bir panel içinde kullanılabileceği, ancak güvenilir bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır.

CDC 7 ile en yüksek skor anlamlı olarak malign melanomlarda saptanmış olup, CDC 7'nin malign melanom transformasyon ve progresyonundan önemli olduğu, özellikle tanı zorluğu yaşanan melanositik lezyonlardan ayırımında bu belirtecin bir panel içinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Malign melanomlarda nükleer, diğer melanositik lezyonlarda sitoplazmik survivin boyanmasının daha belirgin olduğu, teknik nedenlerden dolayı çalışılan vaka sayısı az olduğu için net yorum yapılamamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu boyanma patternlerinin bu lezyonları ayırmada faydalı olabileceği, ancak bu bulgunun vaka sayısının daha fazla olduğu bir çalışma ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Benign ve malign arasında geniş bir spektrumda dağılan melanositik lezyonların klinik ve morfolojik kriterleri tanımlanmış olmasına rağmen bazı vakalarda ayırıcı tanı zorlukları yaşanmakta, klinik, dermoskopik ve histopatolojik değerlendirmeye ek olarak immünohistokimyasal ve genetik çalışmalar gibi bazı yardımcı yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, biyolojik davranışları farklılıklar gösteren melanositik lezyonlarda, özellikle ayırıcı tanı zorluğu yaşanan olgularda mevcut immünohistokimyasal çalışmalara ek olarak yardımcı olabilecek immünohistokimyasal belirteçleri kullanmak ve bir panel oluşturmaya çalışmaktır.

Çalışmamızda; 2006-2012 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan 9 adet melanositik nevüs, 12 adet spitz nevüs, 26 adet displastik nevüs ve 60 adet malign melanom olmak üzere toplam 107 melanositik lezyona immünohistokimyasal olarak HMB 45, fascin, Siklin D1, CDC 7 ve survivin boyaları uygulandı. HMB 45 ile malign melanomlarda daha fazla olmak üzere tüm melanositik lezyonlarda sitoplazmik boyanma saptandı ($p<0.0001$). Bu boyanmanın malign melanomlarda diffüz veya yama şeklinde, diğer melanositik lezyonlarda ise matürasyona paralel olarak yüzeyde daha belirgin, lezyonun derinlerine doğru azalan şekilde olduğu dikkati çekti. Fascin ile yine malign melanomlarda daha fazla olan sitoplazmik bir boyanma saptandı ($p=0.037$). Tüm melanositik lezyonlarda değişen derecelerde boyanma saptanırken, spitz nevüslerde hiç boyanmanın olmadığı dikkati çekti. Siklin D1 ile melanositik nevüslerde daha şiddetli olan, nükleer belirgin, sitoplazmik ve nükleer boyanma izlendi ($p<0.0001$). Boyanma patterninin HMB 45'de olduğu gibi malign melanomlarda daha diffüz, diğer melanositik lezyonlarda matürasyona paralel olduğu saptandı. CDC 7 ile malign melanomlarda diğer melanositik lezyonlardan anlamlı ölçüde şiddetli ve yaygın nükleer boyanma saptandı ($p=0.006$) ve melanositik nevüslerde hiç boyanma izlenmedi. Survivin boyası ile displastik nevüslerde daha çok sitoplazmik ve malign melanomlarda daha çok nükleer olmak üzere tüm melanositik lezyonlarda değişen derecelerde sitoplazmik ve nükleer boyanma görüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda; boyanma yaygınlığı açısından çok anlamlı olmasa da boyanma patternlerindeki farklılıklar nedeniyle öncelikle HMB 45 olmak

üzere HMB 45 ve Siklin D1'in, malign melanoma transformasyon ve progresyonda önemli olduğu düşünölen ve belirgin boyanma gösteren CDC 7'nin ayırıcı tanı zorluğu yaşanan melanositik lezyonlarda panele eklenebileceği sonucuna varıldı. Fascin ve survivinin de ayırıcı tanıda faydalı olabileceği, ancak yeterli olgu sayısı ile planlanacak bir alışma ile desteklenmesi gerektiği düşünöldü.



8. ABSTRACT

Although clinical and morphologic criteria for melanocytic lesions ranging between benign and malign types across a broad spectrum has been defined, it is challenging to reach a diagnosis in particular cases, so in addition to clinical, dermoscopic and histopathological examinations, certain supplementary methods such as immunohistochemical and genetic studies are needed. In this study we aimed to evaluate certain immunohistochemical markers that have potential to prove useful beyond current markers and to construct a panel of markers, in melanocytic lesions which differ with regard to biological behaviour, and in lesions where a differential diagnosis is particularly challenging.

In our study we applied a range of immunohistochemical markers involving HMB 45, fascin, cyclin D1, CDC7 and survivin to a total of 107 melanocytic lesions diagnosed in Department of Pathology, School of Medicine, University of Kocaeli in Turkey between years 2006 and 2012. Lesions consisted of 9 melanocytic nevi, 12 spitz nevi, 26 dysplastic nevi and 60 malign melanomas. We observed a cytoplasmic staining pattern in all melanocytic lesions, particularly with HMB 45 in malign melanomas ($p < 0,0001$). It has been noticed that in malign melanomas staining pattern was diffuse or patchy, and in other melanocytic lesions in accordance with maturation, it was more pronounced at periphery, waning in intensity towards the center of lesion. There was a cytoplasmic staining pattern with fascin, predominantly in malign melanoma lesions ($p = 0,037$). Whereas all melanocytic lesions are observed to be stained in varying degrees, there was no staining at all in spitz nevi. Staining pattern with cyclin D1 was cytoplasmic and nuclear with nuclear staining more pronounced, especially in melanocytic nevi ($p < 0,0001$). As with HMB 45, it was observed that in malign melanomas staining pattern was diffuse, and in other melanocytic lesions it varied in relation to maturation. Compared with other melanocytic lesions, in malign melanomas it was found that treatment with CDC 7 resulted in a significantly intense and diffuse nuclear staining ($p = 0,006$) and there was no staining in melanocytic nevi. Survivin was found to result in a cytoplasmic and nuclear pattern in all melanocytic lesions but pattern was predominantly cytoplasmic in dysplastic nevi and largely nuclear in malign melanomas.

In summary; in our study we conclude that although the pattern of staining bears no significance with regard to diagnosis, based on variations in staining, cyclin D1 and in particular HMB 45 may be added to a panel of diagnostic markers in melanocytic lesions where differential diagnosis is problematic. It is considered that fascin and survivin too might prove useful in diagnosis but further studies with sufficient number of samples would be required to support this.



9. KAYNAKLAR

- 1- Elder DE, Johnson B, Elentsas R. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In: Lever's histopathology of the skin, ninth editidion, 2005, pp: 706-815
- 2- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, et al. Melanocytic tumors. In World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Skin Tumours, IARCPress Lyon, 2006, pp: 50-121
- 3- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The skin. In Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, seventh edition, Lipincott Williams& Wilkins, 2004. pp: 1230-1237
- 4- McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorders of pigmentation, Melanocytic nevi, and Melanoma. In Pathology of the Skin with Clinical Correlation, Volume 2, third edition, Elsevier, 2005. pp: 993-1023, pp: 1241-1357
- 5- Rosai J. Sıkn. In Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, ninth edition, Mosby, 2004. pp:154-179
- 6- Soyuer I, Kondaş O, Tekin Y, et al. Malign melanomlarda S100 ve HMB 45 ile yapılan immünhistokimyasal bir çalışma. Ankara Patoloji Bülteni, 1997; 14 (2): 25-28
- 7- Close LG, Goepfert H, Ballantyne AJ, et al. Malignant melanoma of the scalp. Laryngoscope. 1979 Aug;89(8):1189-1196
- 8- Rothberg BEG, Moeder CB, Kluger H, et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. Mod Pathol. 2008 Sept; 21(9): 1121–1129
- 9-..Büyükbabani N. Nevomelanositer Lezyonlarda Değişik Diferansiasyon Antijenlerinin Duyarlılık ve Özgüllüğünün: Mart 1, Melan A, Tirozinaz ve HMB 45 in S100 ve NK1C3 ile Karşılaştırılması. Türk Patoloji Dergisi 2002; 18 (1-2): 3-14
- 10- Gao HW, Yu CP, Lee HS, et al. Fascin, cortactin and survivin expression of melanocytic neoplasms and association with clinicopathological parameters and anatomic locations in Chinese people. Eur J Dermatol 2010; 20 (3): 293-301
- 11- Yıldız L, Kefeli M, Aydın O, et al. Fascin expression in melanocytic lesions of the skin. Eur J Dermatol 2009; 19 (5): 445-50

- 12- Goncharuk VN, Ross JS, Carlson JA. Actin-binding protein fascin expression in skin neoplasia. *J Cutan Pathol*. 2002 Aug; 29(7): 430-438
- 13- Karim RZ, Li W, Sanki A, et al. Reduced p16 and Increased Cyclin D1 and pRb Expression Are Correlated With Progression in Cutaneous Melanocytic Tumors. *Surgical Pathology* 2009; 17(5): 361-367
- 14- Alekseenko A, Wojas-Pelc A, Lis GJ. Cyclin D1 and D3 expression in melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 545–550
- 15- Clarke LE, Fountaine TJ, Hennessy J, et al. Cdc7 expression in melanomas, Spitz tumors and melanocytic nevi. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 433–438
- 16- McKenzie JA, Grossman D. Role of the Apoptotic and Mitotic Regulator Survivin in Melanoma. *Anticancer Research* 2012; 32: 397-404
- 17- Thomas J, Liu T, Cotter MA, et al. Melanocyte Expression of Survivin Promotes Development and Metastasis of UV Induced Melanoma. *Cancer Res*. 2007 Jun; 67(11): 5172-5178
- 18- Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and Survivin Immunoreactivity in Benign and Malignant Melanocytic Lesions. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 117–122
- 19- Yaar M, Park HY. Melanocytes: a window into the nervous system. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar; 132(3 Pt 2): 835-845.
- 20- Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutat Res*. 2005 Apr 1; 571(1-2): 121-132.
- 21- Evans MJ, Gray ES, Blessing K. Histopathological Features of Acral Melanocytic Nevi in Children: Study of 21 Cases. *Pediatric and Developmental Pathology* 1998; 1(5): 388-392
- 22- Mills SE, Carter D, Greenson JK, et al. Melanocytic lesions. In Stenberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, Volume I, Lipincot Williams & Wilkins, 2004. pp: 89-111
- 23- David MD, Orlow SJ, Provost N. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: Review of cases in the New York University

registry and the world literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 36(3): 409–416

24-Weidner N, Cote JR, Suster S, et al. Tumors of the skin. In *Modern Surgical Pathology, Volume 2*, Elsevier Science (USA), 2003. pp: sayfa 2001-2014

25- Kim DH, Park HS, Paik SH, et al. Four cases of lobulated intradermal nevus: a sign of aging melanocytic nevus. *Ann Dermatol* 2011 Feb; 23(1): 115-118.

26- Zembowicz A, Phadke PA. Blue Nevi and Variants An Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135: 327–336

27- Zayour M, Bologna JL, Lazova R. Multiple Spitz nevi: a clinicopathologic study of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Sep; 67(3): 451-458

28- Urso C. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution. *Cancer*. 2010 Jan 1; 116(1): 258

29- Jang YH, Lee JY, Kim MR, et al. Acral pigmented spitz nevus that clinically mimicked acral lentiginous malignant melanoma. *Ann Dermatol*. 2011 May; 23(2): 246-249

30- Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, et al. The spectrum of Spitz nevi: a clinicopathologic study of 83 cases. *Arch Dermatol*. 2005 Nov; 141(11):1381-7.

31- Hafiji J, Rytina E, Burrows NP. The spectrum of spitzoid tumours: A clinical study. *Australas J Dermatol*. 2012 Aug; 53(3):211-215

32- Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, et al. The “dysplastic” nevus. *Clinics in Dermatology*, 2009; 27(1): 103-115

33- Farber MJ, Heilman ER, Friedman RJ. Dysplastic nevi. *Dermatol Clin*. 2012 Jul; 30(3):389-404

34- Scalvenzi M, Palmisano F, Cacciapuoti S, et al. Giant congenital melanocytic naevus with proliferative nodules mimicking congenital malignant melanoma: a case report and review of the literature of congenital melanoma. *Case Rep Dermatol Med*. 2013; 47: 363-365

- 35- Terando A, Sabel MS, Sondak VK. Melanoma: adjuvant therapy and other treatment options. *Curr Treat Options Oncol*. 2003 Jun; 4(3): 187-199.
- 36- Redondo P. Update on melanoma: incidence, development and biological aspects. *An Sist Sanit Navar* 2000 Jan-Apr; 23(1): 67-84.
- 37- Ingraffea A. Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013 Feb; 21(1): 33-42
- 38- Guérin S, Dupuy A, Anderson H, et al. Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2003 Nov; 39(16): 2379-2386
- 39-Pozo L, Diaz-Cano SJ. Tumor screening and biology in malignant melanomas. *Arch Dermatol*. 2000 Jul; 136(7): 934-935
- 40- Close LG, Goepfert H, Ballantyne AJ, et al. Malignant melanoma of the scalp. *The Laryngoscope* 1979; 89(8): 1189-1196
- 41- Kayhan B, Turan N, Özaslan E, et al. A rare entity in the rectum: Malignant melanoma. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (4): 273-275
- 42- Arslan M, Gökçe G, Pişkin MM, et al. Malignant melanoma of the glans penis and male urethra. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2006; 59: 86-88
- 43- Elagöz Ş, Arıcı DS, Aker H. Amelanotic malignant melanoma of the vagina. *Turkish Journal of Cancer* 2000; 30(3): 126-130
- 44- Akoz I, Ayas S, Eren S, et al. Synchronous cervical and vulvar malignant melanomas: metastasis or multifocality of the disease? A case report and review of the literature. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16 (2): 917-921
- 44- Sekulic A, Haluska P, Miller AJ, et al. Malignant Melanoma in The 21 st Century: The Emerging Molecular Landscape 2008; 83(7):825-846
- 45- Sundram U, Harvell JD, Rouse RV, et al. Expression of the B-Cell Proliferation Marker MUM1 by Melanocytic Lesions and Comparison with S100, gp100 (HMB45), and MelanA. *Mod Pathol* 2003; 16(8): 802–810
- 46- Vetter CS, Müller-Blech K, Schrama D. Cytoplasmic and nuclear expression of survivin in melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 26–30

- 47- Florell SR, Bowen AR, Hanks AN, et al. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in a spectrum of melanocytic nevi. *J Cutan Pathol.* 2005 Jan; 32(1): 45–49
- 48- Grossman D, McNiff JM, Li F, et al. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1076-1081
- 49- Miteva M, Lazova R. Spitz Nevus and Atypical Spitzoid Neoplasm. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2010; 29(3): 165–173
- 50- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, et al. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987; 17(3): 459–468
- 51- Garrido-Ruiz MC, Requena L, Ortiz P, et al. The immunohistochemical profile of Spitz nevi and conventional (non-Spitzoid) melanomas: a baseline study. *Modern Pathology* 2010; 23: 1215–1224
- 52- Lampert A, Thomine E, Lauret P, Hemet J. Comparative study of HMB-45 monoclonal antibody uptake on various benign and malignant melanocytic lesions. *Ann Pathol.* 1993; 13(2): 100-107
- 53- Bergman R, Dromi R, Trau H, et al. The pattern of HMB-45 antibody staining in compound Spitz nevi. *Am J Dermatopathol.* 1995 Dec; 17(6): 542-546
- 54- Smoller BR, McNutt NS, Hsu A. HMB-45 staining of dysplastic nevi. Support for a spectrum of progression toward melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1989 Aug; 13(8): 680-684
- 55- Ahmed I, Piepkorn M, Goldgar DE, et al. HMB-45 staining of dysplastic melanocytic nevi in melanoma risk groups. *J Cutan Pathol.* 1991 Aug; 18(4): 257-260
- 56- Clarkson KS, Sturdge IC, Molyneux AJ. The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: a comparison of the novel T311 antibody (anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (anti-melan-A). *J Clin Pathol.* 2001 Mar; 54(3): 196-200

- 57- Blessing K, Sanders DS, Grant JJ. Comparison of immunohistochemical staining of the novel antibody melan-A with S100 protein and HMB-45 in malignant melanoma and melanoma variants. *Histopathology*. 1998 Feb; 32(2): 139-146
- 58- Steuhl KP, Rohrbach JM, Knorr M, Thiel HJ. Significance, specificity, and ultrastructural localization of HMB-45 antigen in pigmented ocular tumors. *Ophthalmology*. 1993 Feb; 100(2): 208-15
- 59- Babacan A, Lebe B. Displastik Nevüslerde Atipi Derecesinin Dermal Fibroplazi İle İlişkisi. *Türk Patoloji Dergisi* 2012;28(1) 17-23
- 60- Nagasaka T, Lai R, Medeiros LJ, et al. Cyclin D1 overexpression in Spitz nevi: an immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1999 Apr; 21(2): 115-120
- 61- Ewanowich C, Brynes RK, Medeiros LJ, et al. Cyclin D1 Expression in Dysplastic Nevi An Immunohistochemical Study. *Arch Pathol Lab Med* 2001 Feb; 125: 208-210
- 62- Georgieva J, Sinha P, Schadendorf D. Expression of cyclins and cyclin dependent kinases in human benign and malignant melanocytic lesions. *J Clin Pathol* 2001; 54: 229–235
- 63- Moretti A, Borriello A, Monno F, et al. Cell division cycle control in embryonal and alveolar rhabdomyosarcomas. *Eur J Cancer*. 2002 Nov; 38(17): 2290-2299
- 64- Ramirez JA, Guitart J, Rao MS, et al. Cyclin D1 expression in melanocytic lesions of the skin. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005; 9: 185– 188
- 65- Lebe B, Pabuçcuoğlu U, Özer E. The Significance of Ki-67 Proliferative Index and Cyclin D1 Expression of Dysplastic Nevi in the Biologic Spectrum of Melanocytic Lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(2): 160-164
- 66- Flørenes VA, Faye RS, Mælandsmo GM, et al. Levels of Cyclin D1 and D3 in Malignant Melanoma: Deregulated Cyclin D3 Expression Is Associated with Poor Clinical Outcome in Superficial Melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3614-3620

- 67- George E, Polissar NL, Wick M. Immunohistochemical Evaluation of p16INK4A, E-Cadherin, and Cyclin D1 Expression in Melanoma and Spitz Tumors. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 370-379
- 68- De Sá BC, Fugimori ML, Ribeiro Kde C, et al. Proteins involved in pRb and p53 pathways are differentially expressed in thin and thick superficial spreading melanomas. *Melanoma Res* 2009 Jun; 19(3): 135-141
- 69- Sauter ER, Yeo UC, Von Stemm A, et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma. *Cancer Res.* 2002 Jun 1; 62(11): 3200-3206
- 70- Kaufmann WK, Nevis KR, Qu P, et al. Defective cell cycle checkpoint functions in melanoma are associated with altered patterns of gene expression. *J Invest Dermatol* 2008 Jan; 128(1): 175-187
- 71- Bongiovanni L, Müller EJ, Salda LD. Survivin in skin pathologies. *Experimental Dermatology*, 2011; 20: 457–463
- 72- Ding Y, Prieto VG, Zhang PS, et al. Nuclear expression of the antiapoptotic protein survivin in malignant melanoma. *Cancer.* 2006 Mar 1;106(5):1123-1129.
- 73- Chiodino C, Cesinaro AM, Ottani D, et al. Communication: expression of the novel inhibitor of apoptosis survivin in normal and neoplastic skin. *J Invest Dermatol.* 1999 Sep; 113(3): 415-418.
- 74- Zhang H. Survivin protein in UVB induced apoptosis of melanoma cells and in melanoma progression. *Oncol Rep.* 2005 Jun; 13(6): 1121-1126.
- 75- Bastian BC. Understanding the progression of melanocytic neoplasia using genomic analysis: from fields to cancer. *Oncogene* 2003; 22(20): 3081–3086
- 76- Piras F, Murtas D, Minerba L, et al. Nuclear survivin is associated with disease recurrence and poor survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Histopathology* 2007 Jun; 50(7): 835-842