



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**HİSTOPATOLOJİK OLARAK ŞİDDETLİ ATİPİ GÖSTEREN DİSPLASTİK
NEVÜS, ATİPİK SPİTZOİD LEZYON, ÖNEMİ BELİRSİZ YÜZEYEL ATİPİK
MELANOSİTİK PROLİFERASYON VE BELİRSİZ MALİN POTANSİYELE
SAHİP MELANOSİTİK TÜMÖR TANISI ALAN LEZYONLARIN
DERMATOSKOPIK BULGULARI**

Dr. Ceren UZUNDERE

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİSTOPATOLOJİK OLARAK ŞİDDETLİ ATİPİ GÖSTEREN DİSPLASTİK
NEVÜS, ATİPİK SPİTZOİD LEZYON, ÖNEMİ BELİRSİZ YÜZEYEL ATİPİK
MELANOSİTİK PROLİFERASYON VE BELİRSİZ MALİN POTANSİYELE
SAHİP MELANOSİTİK TÜMÖR TANISI ALAN LEZYONLARIN
DERMATOSKOPIK BULGULARI**

Dr. Ceren UZUNDERE

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY

ANKARA

2021

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Histopatolojik Olarak Şiddetli Atipi Gösteren Displastik Nevüs, Atipik Spitzoid Lezyon, Önemi Belirsiz Yüzeyel Atipik Melanositik Proliferasyon ve Belirsiz Malin Potansiyele Sahip Melanositik Tümör Tanısı Alan Lezyonların Dermatoskopik Bulguları” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 12 Eylül 2019 tarihinde, İ3-101-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr.Ceren Uzundere

Tarih: 24.05.2021

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Tez

ORJİJİNALLIK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Ceren Uzundere	Sınav tarihi: 24/05/ 2021
Anabilim/Bilim Dalı: Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bengü Nisa Akay	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR

Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Başkanı

Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY

Jüri Üyesi/Tez Danışmanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Güneş GÜR AKSOY

Jüri Üyesi

Ankara Şehir Hastanesi

Dermatoloji Bölümü

Eğitim Görevlisi

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, engin bilgisini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, insani değerleriyle örnek aldığım, tez konumun belirlenmesinden tezin son halini almasına kadar geçen sürecin her aşamasında desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanı hocam Prof. Dr. Bengü Nisa Akay'a,

Hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımlarıyla her daim rehber edineceğim, eğitim sürecimde ve yetişmemde büyük emekleri ve katkıları olan Anabilim Dalımız emekli öğretim üyelerinden Prof. Dr. Cengizhan Erdem'e ve başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Boyvat olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalının saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Seher Bostancı, Prof. Dr. Nihal Kundakçı, Prof. Dr. Hatice Erdi Şanlı, Prof. Dr. Pelin Koçyiğit'e, Uzm. Dr. İncilay Yıldızhan'a ve Uzm. Dr. Ayşe Öktem'e,

Yoğun iş yüküne rağmen, çalışmanın yürütülmesinde büyük katkıları olan ve desteğini esirgemeyen uzman görüşüyle çalışmaya özel bir değer katan Patoloji Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aylin Okçu Heper'e,

Çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin özverili ve güler yüzlü hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine,

Ailem oldukları için her daim şanslı hissettiğim, eğitimimin her aşamasında beni destekleyen canım annem, babam ve kardeşime,

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ceren UZUNDERE

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜNLÜK RAPORU	iii
KABUL ONAY SAYFASI	iv
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Epidemiyoloji	7
4.2. Risk Faktörleri	9
4.3. Patogenez	10
4.4. Klinik Özellikler	11
4.4.1. Yüzeyel Yayılan Melanoma	11
4.4.2. Nodüler Melanoma	11
4.4.3. Lentigo Malign Melanoma	12
4.4.4. Akral Lentiginöz Melanoma	12
4.4.5. Nadir Varyantlar	12
4.5. Dermatoskopi	13
4.5.1. Yöntem, Teknik Bilgiler ve Kullanım Alanları	13
4.5.2. Melanomada Dermatoskopik Bulgular	14
4.5.2.1. Gri veya Mavi Yapılar	18
4.5.2.2. Eksantrik Yapısız Alan	19
4.5.2.3. Kalın Retiküler veya Dallanan Çizgiler	19
4.5.2.4. Periferik Siyah Nokta veya Klodlar	19
4.5.2.5. Segmental Radyal Çizgiler veya Psödopodlar	19
4.5.2.6. Beyaz Çizgiler	20
4.5.2.7. Sırtlarda Paralel Çizgiler veya Tırnaklarda Paralel Kaotik Çizgiler	20
4.5.2.8. Polimorf Damarlar	20
4.5.2.9. Açılanan Çizgiler ve Poligonlar	20
4.5.3. Dijital Dermatoskopik Takip	22
4.6. Dermatopatoloji	22

4.7. Tedavi	25
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
5.1. Hasta Seçimi	29
5.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	29
5.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	29
5.2. Çalışma Planı.....	29
5.2.1. Dermatoskopik Değerlendirme	29
5.2.2. Dermatopatolojik Değerlendirme	30
6. BULGULAR	31
6.1. Demografik ve Klinik Bulgular.....	31
6.2. Dermatoskopik Değerlendirme	33
6.3. Dermatopatolojik Değerlendirme	42
7. TARTIŞMA.....	55
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
9. KAYNAKLAR.....	68
10. EKLER	77
EK 1. HASTALARININ DEMOGRAFİK BİLGİLERİ VE LEZYONLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ FORMU	77
EK 2. BORDERLİNE LEZYONLARIN DERMATOSKOPIK DEĞERLENDİRME FORMU	78
EK 3. LEZYONLARIN DERMATOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME FORMU MERKEZİMİZDEKİ TANI:.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIMP	: Atipik intraepidermal melanositik proliferasyon
AJCC	: Amerika Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
AJMH	: Atipik bileşke melanositik hiperplazi
BMT	: Borderline melanositik tümör
BHK	: Bazal hücreli karsinoma
BRAF	: V-Raf murine sarkoma viral onkogen homologu
BAP-1	: BRCA1 ile ilişkili protein 1
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
DN	: Displastik nevüs
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNIEMD	: De novo intraepidermal melanositik displazi
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
İHK	: İmmünohistokimya
JAK	: Janus kinaz
KGH	: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
KIT	: Tirozin kinaz reseptörü
NPD	: Non-polarize dermatoskop
NRAS	: Nöroblastoma RAS viral onkogen homologu
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MDM	: Minimal deviasyon melanomu
MELTUMP	: Belirsiz malign potansiyele sahip melanositik tümörler
miRNA	: Mikro ribonükleik asit
MİS	: Melanoma in situ
MPATH-Dx	: Melanocytic pathology assessment tool and hierarchy for diagnosis
UV	: Ultraviyole

PD	: Polarize dermatoskop
PD-1	: Programlanmış hücre ölümü-protein-1
PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
PMP	: Pagetoid melanositik proliferasyon
PUVA	: Psoralen ultraviyole A
SAMPUS	: Önemi belirsiz yüzeysel atipik melanositik proliferasyonlar
SHK	: Skuamöz hücreli karsinoma
SK	: Seboreik keratoz
STAT	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TERT	: Telomeraz reverse transkriptaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Beş temel eleman.	15
Şekil 4.2.	Çizgilerin beş olası paterni.	15
Şekil 4.3.	Diğer temel paternler.	16
Şekil 4.4.	Dermatoskopide renkler	16
Şekil 4.5.	Dermatoskopide damar paternleri.....	17
Şekil 6.1.	Lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	32
Şekil 6.2.	Klinik olarak çirkin ördek yavrusu; dermatoskopik olarak kaotik lezyonlar	33
Şekil 6.3.	Takiplerde ortaya çıkan gri yapılar ve kalın retiküler ağ yapısı içeren lezyonun makroskopik ve dermatoskopik görünümü	34
Şekil 6.4.	Dermatoskopik incelemede mavi-gri yapılar.....	36
Şekil 6.5.	Dermatoskopik incelemede radyal çizgiler veya psödopodlar.....	37
Şekil 6.6.	Dermatoskopik incelemede kalın retiküler çizgiler	38
Şekil 6.7.	Dermatoskopik incelemede beyaz çizgiler ve polimorf damarlar	39
Şekil 6.8.	Dermatoskopik incelemede açılı çizgiler ve periferik siyah noktalar	40
Şekil 6.9.	Dermatoskopik incelemede periferik düzensiz klodlar	41
Şekil 6.10.	Dermatoskopik incelemede sınır keskinliğinde kaos.....	42
Şekil 6.11.	Spitzoid lezyonların klinik ve dermatoskopik görüntülerinden örnekler	44
Şekil 6.12.	Akral lezyonların klinik ve dermatoskopik görüntüleri.....	46
Şekil 6.13.	Dermatoskopik takipte değişim, kaos içermeyen lezyonlar	49
Şekil 6.14.	Dermatoskopik takipte değişim.....	50
Şekil 6.15.	Dermatoskopik takipte değişim.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Melanomanın dermatopatolojik tanı kriterleri	23
Tablo 4.2. AJCC'ye göre Melanoma TNM Sınıflandırması	26
Tablo 4.3. AJCC'ye göre Melanoma Patolojik Evrenmesi	27
Tablo 6.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	32
Tablo 6.2. Dermatoskopik bulgulara göre ileri inceleme nedeni	34
Tablo 6.3. Lezyonlarda dermatoskopik olarak izlenen ipuçları	35
Tablo 6.4. Lezyonlarda periferik düzensiz klod varlığı ve yaşlara göre dağılımı.....	35
Tablo 6.5. Lezyonların dış merkez patoloğları tarafından değerlendirilme sonuçları.....	43
Tablo 6.6. Lezyonların ileri inceleme nedenleri ve dış merkez patoloğları tarafından ikincil değerlendirilme sonuçları.....	48
Tablo 6.7. Lezyonlarda bulunan ipuçları ve dış merkez patoloğlarının ikincil değerlendirme sonuçları.....	52
Tablo 6.8. Periferik düzensiz klod izlenen lezyonların dış merkez patoloğlarının ikincil değerlendirmesine göre dağılımı.....	54

1. TÜRKÇE ÖZET

Histopatolojik Olarak Şiddetli Atipi Gösteren Displastik Nevüs, Atipik Spitzoid Lezyon, Önemi Belirsiz Yüzeyel Atipik Melanositik Proliferasyon ve Belirsiz Malin Potansiyele Sahip Melanositik Tümör Tanısı Alan Lezyonların Dermatoskopik Bulguları

1.1. Amaç

Melanositlerin malign tümörü olan melanomanın en önemli yerleşim yeri deridir. Dermatopatolojik inceleme melanomanın tanısında altın standarttır. Ancak malign-benign ayrımının güç olduğu melanositik lezyonlar bulunmaktadır. Atipik melanositik proliferasyonlar adı verilen bu lezyonların yönetimi, uzman konsültasyonu ve klinik durumun gözden geçirilmesini gerektirir. Bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın temel amacı bu lezyonların dermatoskopik bulgularının incelenmesi ve farklı patoloğlar tarafından yeniden değerlendirilmesinin öneminin araştırılmasıdır.

1.2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2013 – Ocak 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 97 hastanın, melanoma şüphesi ile eksize edilen 122 lezyonu dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaların yaş, cinsiyet, kişisel ve ailesel melanoma öyküsü, solar hasar ve nevüs sayısı gibi özellikleri kaydedildi. Eksizyon öncesi dermatoskopik olarak fotoğraflanan lezyonlar, çalışma sürecinde 'Kaos ve İpuçları' algoritmasına göre iki farklı dermatolog tarafından bireysel ve birlikte olacak şekilde 2 kez değerlendirildi. Bu lezyonların patolojik görüntüleri dijital mikroskop ile melanositik lezyonlar açısından deneyimli iki farklı ülkeden, iki ayrı dermatopatolog tarafından yorumlandı.

1.3. Bulgular

Dermatoskopik incelemede lezyonların %54,1'inde kaos saptandı. Gri veya mavi yapılar %68,9 ile melanomaya dair en sık izlenen ipucuydu. Bunu sırasıyla segmental radyal çizgiler veya psödopodlar (%34,4), kalın retiküler veya dallanan çizgiler (%25,4), eksantrik yapısız alan (%15,6), beyaz çizgiler (%14,8), açılanan çizgiler veya poligonlar (13,9), periferik siyah noktalar veya klodlar (%13,1), polimorf damarlar (%9,8) ve sırtlarda paralel çizgiler (%0,8) izlemekteydi.

Dış merkez patoloğlarının incelemesinde atipik melanositik proliferasyonların %65,6'sı (n=80) nevüs, %3,3'ü (n=4) melanoma in situ (MİS), %3,3'ü (n=4) invaziv melanoma olarak değerlendirildi.

Patologlar arasında tanısal uyum %72,1 saptandı. Lezyonlar nevüs, melanoma olarak gruplandığında ise iki dış merkez patoloğu tanıları arasındaki uyum artarak %78,7 bulundu. Çalışmamızdaki araştırmacıların her ikisi de melanositik lezyonlarda deneyimli olmasına rağmen dış merkez patologlarının tanıları arasında %27,9 uyumsuzluk mevcuttu.

Dermatoskopik incelemede kaos bulunan lezyonlarda, melanoma her iki patoloğun değerlendirmesinde de fazla daha yüksek bulunmasına rağmen, sadece birinci patolog için istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki patolog için de istatistiksel olarak anlamlı bulunan melanoma ile ilişkili ortak tek ipucu beyaz çizgilerdi. Melanoma ile anlamlı olarak ilişkili diğer ipuçları, birinci ve ikinci patolog için sırasıyla eksantrik yapısız alan ve gri mavi yapılarıydı.

Dermatoskopik incelemede periferik düzensiz klodlar, çoğunluğu 18-35 yaş grubunda olmak üzere lezyonların %38,5'inde izlendi. Bu bulgunun izlendiği, 45 yaş altı hastaların neredeyse tamamında lezyonlar ikinci patolog tarafından nevüs olarak değerlendirildi. Diğer çalışmalarla benzer şekilde periferik klod varlığının düzensiz bile olsalar, genç yaşlarda melanomaya dair ipucundan ziyade büyüme paterni gösteren nevüslere ait dermatoskopik bir bulgu olarak düşünüldü. Dermatoskopik periferik klod varlığının, artan yaşlarda melanomayla istatistiksel anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterildi.

1.4. Sonuç

Çalışmamızda atipik melanositik proliferasyonların tanısal zorlukları ele alınmıştır. Bu lezyonların dermatopatolojik değerlendirilmesinde birden fazla görüş alınmasının ve dermatoskopik özelliklerinin önemi vurgulanmıştır. Sonuç olarak bu hastaların yönetimi, uzman konsültasyonu ve klinik durumun gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Dermatopatologlar arasındaki görüş farklılıkları dikkate alındığında bu lezyonlar, teşhis edilememiş MİS veya invaziv melanoma riski barındırmaktadır ve bu nedenle de tedavide güvenli cerrahi sınırlar sağlanarak re-eksizyon ihtiyacı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: atipik melanositik proliferasyonlar, displastik nevüs, Spitz nevüs, SAMPUS, dermoskopi, dermatoskopi, dermatopatoloji

2. ABSTRACT

Dermatoscopic Findings of Lesions Histopathologically Diagnosed with Dysplastic Nevus with Severe Atypia, Atypical Spitzoid Lesion, Superficial Atypical Melanocytic Proliferations of Uncertain Significance and Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential

2.1. Objective

Melanoma is a malignant tumor that arises from melanocytes and most commonly occurs in the skin. Dermatopathological examination is the gold standard method in the diagnosis of melanoma, but there exists a subset of melanocytic neoplasms that can be difficult to classify as benign or malignant based on conventional microscopic analysis. These lesions are often referred to as atypical melanocytic proliferations. The management of these lesions requires an expert consultation and review of the clinical situation. There are a limited number of studies on this subject. The main objective of our study is to investigate dermatoscopic findings of these lesions and to evaluate the importance of re-analysing of these sections by different pathologists.

2.2. Material and Methods

Our study included 122 lesions that excised with suspicion of melanoma from 97 patients who had visited the outpatient department of the Ankara University, Medicine Faculty, Department of Dermatology between January 2013 and January 2019. Clinical data including the patient's age, gender, personal and family history of melanoma, solar damage and total nevus count were recorded. "Chaos and Clues" method is used to evaluate the dermatoscopic features of the lesions. Two independent investigators both separately and together reviewed the dermatoscopic images of all selected lesions. The melanocytic lesions were assessed independently by two experienced dermatopathologists with digital microscope.

2.3. Results

According to "Chaos and Clues" algorithm chaos was present in 54.1% of the lesions. The most common clue to malignancy was gray or blue structures (68.9%) followed by segmental radial lines or pseudopods (34.4%), thick reticular or branched lines (25.4%), eccentric structureless area (15.6%), white lines (14.8%), opening lines or polygons (13.9%),

peripheral black dots or clods (13.1%), polymorphous vessels (9.8%) and acral parallel ridge pattern (0.8%).

The diagnosis after secondary review was nevus in 80 cases (65.7%), melanoma in situ (MIS) in 4 cases (3.3%) and invasive melanoma in 4 cases (3.3%). The concordance rate between both dermatopathologists was 72.1%. When the lesions were grouped as nevus and melanoma, the concordance rate increased to 78.7%. Although the researchers in our study was experienced dermatopathologists in melanocytic lesions, the rate of discordance was 27.9% between them.

In lesions with chaos on dermoscopic examination, although malignancy was found to be more in the evaluation of both pathologists, it was statistically significant only for the first pathologist. The only common clue associated with malignancy that was statistically significant for both pathologists was the white lines. Other clues that were statistically significantly associated with melanoma were the eccentric structureless area and gray-blue structures for the first and second pathologist, respectively.

Peripheral irregular clods were observed in 38.5% of the lesions, mostly in the 18-35 age group. Almost all lesions in patients under 45 years of age with peripheral irregular clods were found to be nevi in secondary pathologist evaluation. Similar to other studies, the presence of peripheral clods, even if they are irregular, was considered as a dermoscopic finding of nevi showing a growth pattern rather than a clue to malignancy at young ages. In the present study it was shown that the presence of dermoscopic peripheral clods was statistically significantly associated with malignancy at increasing age.

2.4. Conclusions

The diagnostic difficulties of atypical melanocytic proliferations were discussed in our study. In the dermatopathological evaluation of these lesions, the importance of obtaining more than one opinion and their dermoscopic features is emphasized.

The management of these lesions sometimes requires expert consultation and review of the clinical situation. Considering the differences of opinion among dermatopathologists, these lesions carry the risk of undiagnosed MIS or invasive melanoma and therefore, re-excision with safe surgical margins is required in the treatment.

Key Words: Atypical melanocytic proliferations, dysplastic nevus, SAMPUS, spitz nevus, dermatoscopy, dermoscopy, dermatopatholog

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Melanositlerin malign tümörü olan melanomanın en önemli yerleşim yeri deri olmakla beraber mukozalar, meninks, göz ve iç organlarda da görülebilir. Melanoma, metastaz potansiyeli nedeniyle deri kanserine bağlı ölümlerin %90'ından fazlasından sorumludur. İnsidansı son kırk yılda beş ile yedi kat artmakla birlikte mortalite oranları erken tanı nedeniyle artış göstermemektedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir (2). Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (3).

Melanomanın erken tespiti prognoz açısından önemlidir ve dermatopatolojik değerlendirmeye dayanır (4). Dermatopatolojik inceleme melanositik neoplazmaların tanısında altın standarttır ancak bazı lezyonlarda tanısal zorluklarla karşılaşmaktadır (5). Geleneksel mikroskopik analiz ile benign veya malign olarak sınıflandırılması zor olan melanositik neoplazmalara atipik melanositik proliferasyonlar denir. Atipik bir melanositik proliferasyonu değerlendirirken dermatopatolojik olarak kesin tanı koymak patolog açısından güç olabilir veya farklı patologlar arasında görüş birliği olmayabilir (4).

Dermatopatolojik özellikleri benign veya malign bir kategoriye uymayan lezyonların isimlendirilmesinde genel kabul görmüş bir terminoloji bulunmamaktadır. Literatürde 'atipik intraepidermal melanositik proliferasyon' (AIMP), intraepidermal ve dermal varyantlarla 'borderline melanositik tümör' (BMT), 'de novo intraepidermal melanositik displazi' (DNIEMD), 'atipik bileşke melanositik hiperplazi' (AJMH), 'pagetoid melanositik proliferasyon' (PMP) ve 'minimal deviasyon melanomu' (MDM) gibi çeşitli terimler kullanılmıştır (4). Elder ve Xu 2004'te atipik melanositik lezyonları risk değerlendirmesine dayalı olarak 'önemi belirsiz yüzeysel atipik melanositik proliferasyonlar' (SAMPUS) ve 'belirsiz malign potansiyele sahip melanositik tümörler' (MELTUMP) olmak üzere iki geniş kategoriye ayırmayı önermiştir. Birinci kategori olan SAMPUS, bileşke melanositik proliferasyonları ve tümörojenik proliferasyon veya mitotik aktivite olmaksızın epidermis ve papiller dermis ile sınırlı melanositik proliferasyonları içerir. Melanoma in situ (MİS) ile ayrımı güç olan bu lezyonların prognozu tam eksizyon ile mükemmeldir. MELTUMP ise dermiste tümör oluşturan melanositik proliferasyonlardan oluşur ve bu nedenle potansiyel olarak metastaz yapabilir. Artmış mitotik aktivite veya sitolojik atipi nedeniyle invaziv melanoma olasılığı dışlanamaz (6). Histolojik

özellikleri benign veya malign bir kategoriye uymayan atipik melanositik lezyonlar ve bu lezyonların yönetimi hakkında sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Patoloji raporlarını standartlaştırmak ve tedavileri basitleştirmek amacıyla 2014 yılında 'Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis' (MPATH-Dx) yayınlanmıştır. Bu yöntemle melanositik proliferasyonlar, dermatopatolojik olarak 7 kategoride sınıflandırılır. Sınıf 2 ile 4, "Değişken Sınıflandırma" grubunu yani belirsiz malignite potansiyeline sahip melanositik lezyonları içerir (7).

Atipik melanositik proliferasyonlar uzman konsültasyonu ve klinik durumun gözden geçirilmesini gerektiren bir yönetim gerektirir. Tanısal doğruluğun artırılması için immünohistokimya (İHK), sitogenetik çalışmalar ve gen ekspresyon analizi gibi yardımcı yöntemler kullanılabilir. Dermatoskopi, dermatopatoloji ve moleküler yöntemlerin bir arada kullanılması melanomanın tanısında yardımcıdır (4).

Bu çalışma ile temel olarak üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalında atipik melanositik proliferasyon tanısı konulan lezyonların dermatoskopik bulgularının araştırılması ve bu lezyonların melanoma açısından deneyimli Avusturalya ve Avusturya'dan iki farklı dermatopatolog tarafından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Melanoma, nöral krest kökenli pigment yapan özelleşmiş hücreler olan melanositlerin malign tümörüdür. En sık deride ortaya çıkmakla birlikte mukozalarda, üveada ve leptomeninkslerde görülebilir (1). Melanomanın tanı anındaki evresi prognozu belirler. Dermatoskopi, dermatopatoloji ve moleküler tanı yöntemleri melanomanın tanısında birlikte kullanılmaktadır (4).

4.1. Epidemiyoloji

Dünyada melanoma dışı deri kanseri hariç tüm primer malign kanserlerin yaklaşık %1.7'si ve tüm kanser ölümlerinin %0.7'si kutanöz melanoma vakalarıdır (8). Melanoma ayrıca genç yetişkinlerde en sık görülen kanser türlerinden birisidir. Bu nedenle, kaybedilen yaşam yılları açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde melanoma erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir (2).

Kutanöz melanoma insidansı ve mortalite oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Yeni Zelanda ve Avusturalya sırasıyla 100.000 kişide 35,8 ve 34,9 olmak üzere en yüksek insidansa sahip ülkelerdir. Kutanöz melanoma insidansı 1970'lerin başından beri artış göstermektedir. Melanoma insidansının yaş-kohort dönemi analizleri Avustralya, Yeni Zelanda, Norveç, İsveç, Birleşik Krallık ve ABD'nin beyaz nüfusunda 1982'den 2011'e kadar insidansın yılda yaklaşık %3 arttığını göstermiştir. Norveç, İsveç, Birleşik Krallık ve ABD'de en az 2022'ye kadar artması öngörülmektedir. Yeni Zelanda'da insidans artmakla birlikte artış eğilimi son 5 yılda azalma gösterirken, Avustralya'da ise melanoma insidansı 2005 yılından bu yana azalmaktadır (9). En yüksek mortalite sırasıyla Yeni Zelanda ve Avusturalya'dan 100.000 kişide 4,7 ve 4 olarak bildirilmiştir (10). Artan yaş ve erkek cinsiyet düşük sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (11). Melanoma insidansı ve ölüm oranları erkeklerde daha yüksektir. 65 yaş üzeri beyaz erkekler ise en yüksek melanoma insidansına ve en yüksek mortaliteye sahip gruptur(2). Melanoma nedeni ölümlerin neredeyse yarısı 50 yaşın üzerindeki beyaz erkeklerde meydana gelmektedir (12). 80 yaşın üzerindeki erkeklerde melanoma geliştirme riski bu yaş grubundaki kadınlara göre üç kat daha fazladır. Erkeklerde melanoma riskinin daha yüksek olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak güneşten korunmadaki davranışsal farklılıkların, deri tipinin, tümör biyolojisindeki farklılıkların buna sebep olabileceği öngörülmektedir (2, 13).

Ülkemizde melanoma ile ilişkili epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Türkiye Kanser Kayıt Merkezleri verilerine göre 2012-2016 yılları arasında ülkemizde kutanöz melanoma tanısı alan 3174 hasta bulunmaktadır. 2016 yılı kutanöz melanoma insidansı erkeklerde yılda 1,7/100,000 kişi, kadınlarda 1,2/100,000 kişi olarak saptanmıştır (14).

Vertikal tümör kalınlığı (Breslow derinliği), primer kutanöz melanomada en önemli lokal prognostik faktördür (1). Son birkaç dekatta melanomanın erken aşamada yakalanmasıyla ortalama tümör kalınlığı azalmıştır. Almanya'da ortalama tümör kalınlığı 1980'lerde 1,81 mm iken 2000'de 0,53 mm'ye düşmüştür (15). Daha ince tümörlerin teşhisine bağlı olarak insidans oranlarındaki artışa rağmen, mortalite oranları artmamıştır (1).

Ülkemizden 22 merkezli bir çalışmada melanoma için ortalama tanı yaşı 56,4 olarak saptanmıştır. Çalışmada lezyonların %43,5'inde Breslow kalınlığı 1-2 mm aralığında iken, % 12,5'inde Breslow kalınlığı 1mm'den ince bulunmuştur (16). Bir başka çok merkezli çalışmada 1574 kutanöz melanoma değerlendirilmiş, ortalama yaş 56,7 olarak bildirilmiştir. Vakaların %92'si invaziv melanoma, %8'i MİS tanısı almıştır (17). Baykal ve ark tek merkezli, 19 yıllık kayıtların değerlendirildiği çalışmasında primer kutanöz melanomaların %23,19'u MİS iken, invaziv melanomaların %30,9'unda Breslow kalınlığı 1 mm'den az olarak izlenmiştir (18). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın 1997-2016 yılları ve Anabilim Dalımızın 2007-2016 yılları arasındaki verilerinin incelendiği retrospektif çalışmada, yirmi ve on yıllık çalışma döneminde bu merkezlerde sırasıyla 239 ve 183 primer kutanöz melanoma tanısı konulduğu bildirilmiştir. Yıllık ortalama primer kutanöz melanoma insidansı bu merkezlerde sırasıyla 11,9 ve 18,3 olarak belirlenmiştir. Her iki merkezde de primer kutanöz melanoma tanısının yıllar içinde belirgin bir şekilde artması dikkati çekmiştir. Merkezimizde son on yıllık dönemde yıllık tanı sayısı (18,3) İstanbul Tıp Fakültesi'ndeki tanı sayısından (15,8) yüksek bulunmuştur. Ayrıca merkezimizde çalışma süresi boyunca ileri yaş gruplarının oranları (50-69 yaş ve 70 yaş üzeri) azalırken, diğer yaş gruplarının (0-24 yaş ve 25-49 yaş) oranları artmıştır. Bu farklılıkların Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde melanoma açısından riskli displastik nevüs (DN) ve konjenital nevüslü hastaların bilgisayarlı dermatoskopik takibi ve merkezimizin bu konudaki deneyimiyle ilgili olabileceği bildirilmiştir (19).

Atipik melanositik proliferasyonların insidansı, histopatolojik bir tanı kodu ve ortak bir terminoloji olmaması nedeniyle bilinmemektedir; ancak bu lezyonlar klinik pratikte nadir değildir (4). Nybakken ve ark., 400 intradermal nevüsü kapsayan retrospektif çalışmasında

lezyonların 25'i (%6,2) AJMH olarak değerlendirilmiştir (20). Atipik melanositik proliferasyonların kadınların alt ekstremitelerinde daha sık rastlandığı gözlenmiştir (21-23). Jessup ve ark., retrospektif çalışmasında histopatolojik olarak DNIEMD tanısı alan 263 lezyonun %82'sinin kadınlarda görüldüğü ve %71'inin alt ekstremitelerde izlendiği saptanmıştır (24).

4.2. Risk Faktörleri

Kutanöz melanoma için özellikle 35 yaşından önce güneş maruziyeti, güneş yanıkları, solaryum ve psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi gibi ultraviyole (UV) maruziyeti, melanositik veya DN varlığı, kişisel ve ailesel melanoma hikayesi, kızılık, açık saç ve göz rengi gibi fenotipik özellikler, deri tipi gibi belirlenmiş risk faktörleri vardır (8, 25). Ocak 2000-Temmuz 2014 tarihleri arasında 20 ülkeden 34 kılavuzun değerlendirildiği bir meta-analizde melanoma gelişimi için risk oluşturan durumlar çok sayıda melanositik nevüs ve DN varlığı, aile öyküsü, büyük konjenital nevüs ve Fitzpatrick I-II deri tipleri olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde melanoma gelişimi için en yüksek risk faktörleri ise Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) mutasyon taşıyıcılığı, 100'den fazla nevüs olması, 5'ten fazla atipik nevüs görülmesi, güçlü aile öyküsü (melanoma tanısı kesinleşen 2 veya 3 tane birinci derece akraba varlığı) ve kişisel melanoma öyküsüdür (26).

Total nevüs sayısının melanoma için risk oluşturmalarının yanında, ekstremitelerdeki nevüs sayısının fazlalığının tüm vücutta melanoma riskini artırdığı bildirilmiştir. Risk oranı 6-14 arası nevüs sayısında 2.76 iken; 15 ve üzerinde 2.79 olarak bulunmuştur (27).

Kutanöz malign melanomaların yaklaşık %60-70'inin UV radyasyona maruziyetten kaynaklandığı düşünülmektedir (28). Kümülatif UV radyasyon; DNA hasarına, oksidatif strese ve deride inflamasyona katkıda bulunur. Saç rengi, deri tipi, genetik özellikler ve bronzlaşma geçmişi gibi bir dizi faktör derinin UV radyasyonuna tepkisini belirler ve melanositlerde bu tepkinin düzensizliği melanoma yol açabilir (29).

Ultraviyole maruziyetiyle ilgili moleküler ve epidemiyolojik veriler iki farklı etiyolojik mekanizmayı desteklemektedir. Erken ve aralıklı güneş maruziyeti ve nevüse yatkınlık, v-Raf murine sarkoma viral onkogen homologu (BRAF) ilişkili yolak ile genç yaşta melanoma gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır. BRAF pozitif melanomalar, genellikle kronik güneş hasarının daha az olduğu yüzeysel yayılan melanomalarda ve gövde lokalizasyonunda

görülmektedir. Kronik güneş maruziyeti ise nevüs sayısından bağımsız olarak nöroblastoma RAS viral onkogen homoloğu(NRAS) mutasyonları ile karakterize melanomalara yol açar (8).

Kseroderma pigmentozum gibi DNA tamir defektiyle ilişkili hastalıklar ve edinsel veya iatrojenik immünsupresyon da melanoma için risk faktörleri arasında sayılabilir (1).

4.3. Patogenez

Melanositler, epidermis bazali, kıl folikülleri, mukoza, meninksler ve gözün koroidal tabakasında bulunabilen nöral krest hücreleridir. Melanositlerin malign dönüşümü, eksojen ve endojen tetikleyiciler, tümör ve immün ilişkili birçok faktörün etkileşimi sonucu meydana gelir (8).

Melanomada onkogenezis sıklıkla mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) sinyal yollarında yer alan BRAF, NRAS ve KIT gibi genleri etkileyerek başlar. Siklin D1'i kodlayan CCND1 gen amplifikasyonu, hem p16 hem de p14ARF'yi kodlayan CDKN2A'nın delesyonu veya mutasyonu ve/veya p53'ü kodlayan TP53 mutasyonu dahil olmak üzere ikincil genetik değişiklikler maligniteye ilerlemeyle sonuçlanır (30). Onkogenezin erken dönemlerinde telomer yıpranması nedeniyle genetik instabilite baskındır ancak zamanla telomeraz reverse transkriptaz (TERT) geninde mutasyonlar ile melanomalar sınırsız replikatif potansiyel kazanır (31).

Melanomanın kısmi veya tam regresyonu, vitiligo benzeri depigmentasyon veya halo nevüs gelişimi, immünsupresif kişilerde melanoma insidansının daha fazla olması gibi gözlemler, melanomanın immünojenik bir tümör olduğuna işaret etmektedir (1). Melanoma hücreleri, fizyolojik şartlarda aşırı immün yanıtı engelleyen, T lenfositler üzerinde negatif denetçi olarak görev yapan immün kontrol noktalarını güçlendirerek bağışıklık sisteminden kaçarlar. İnterferon, Janus-kinaz (JAK) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolu, programlanmış hücre ölümü protein 1 (PD-1) bağışıklık kontrol noktasının ana düzenleyicisidir. T lenfositler tarafından tümör antijeninin tanınması üzerine salınan interferonlar, melanoma hücrelerinin yüzeyinde PD-1 ligandlarının ekspresyonunu tetikler. Bu ligandların PD-1'e bağlanması, T lenfosit aktivitesinin baskılanmasına yol açar ve tümör karşıtı immün yanıtını inhibe eder (32). Tümör ilişkili antijenlerin ve sınıf-1 majör histokompatibilite komplekslerinin azaltılması, tümör büyüme faktörü β gibi inhibe edici faktörlerin salgılanması melanoma patogenezinde önemli diğer immünsupresif mekanizmalardır (33).

4.4. Klinik Özellikler

1960'lara kadar melanoma, erken evrelerde tanınamayan daha çok metastatik ve fatal büyük siyah bir nodül olarak kabul edilen bir neoplazma idi (1). Dermatoskopi gibi invaziv olmayan tanısal metotların gelişimi ile birlikte bugün için erken evrelerde yakalanan bir tümör haline gelmiştir.

Çoğu melanoma, epidermis ile sınırlı yüzeysel tümörler olarak ortaya çıkar. Yatay veya radyal büyüme fazı olarak bilinen bu aşamada, melanoma çoğunlukla tek başına cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Dermise infiltre olan melanomaların ise vertikal büyüme fazında olduğu ve metastatik potansiyele sahip olduğu kabul edilir.

Primer kutanöz melanomanın büyüme paternleri ve morfolojik özellikleri göz önünde bulundurularak yüzeysel yayılan melanoma, nodüler melanoma, lentigo malign melanoma ve akral lentiginöz melanoma olmak üzere dört ana alt tipi tanımlanmıştır (34). Aynı zamanda klinik özellikleri ve/veya histolojik bulgularıyla daha nadir izlenen amelanotik melanoma, spitzoid melanoma, desmoplastik melanoma gibi alt tipler de mevcuttur (1).

4.4.1. Yüzeysel Yayılan Melanoma

Tüm melanomaların yaklaşık %70'ini oluşturan en sık alt tiptir (35). Melanomaların yaklaşık üçte ikisi de novo ortaya çıkmaktadır ancak yüzeysel yayılan melanoma, önceden var olan nevüs ile ilişkili olma olasılığı en yüksek olan melanoma alt tipidir (36). Herhangi bir anatomik bölgede ortaya çıkabilmekle beraber erkeklerde en sık sırtta, kadınlarda ise en sık alt ekstremitelerde ve sırtta görülmektedir. Yüzeysel yayılan melanoma tipik olarak düzensiz sınırlı, alacalı renklerde bir makül olarak başlar (1).

4.4.2. Nodüler Melanoma

Nodüler melanoma en sık görülen ikinci kutanöz melanoma türüdür ve tüm melanomaların %15-30'unu oluşturur. En sık gövde, baş ve boyunda görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmektedir. Klinikte genellikle iyi sınırlı ve simetrik, hızla büyüyen nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Mavi-siyah, hipopigmente veya amelanotik olarak izlenebilir. Ülser veya kanama görülebilir (1). Yüzeysel yayılan ve lentigo malign melanomaların çoğu tanı anında 1 mm'den daha az kalınlıkta iken, çoğu nodüler melanoma tanı anında 2

mm'den daha kalındır. Benzer şekilde, kalınlığı 2 mm'den fazla olan melanomaların %50'den fazlası nodüler alt tiptir (37).

4.4.3. Lentigo Malign Melanoma

Lentigo malign melanoma, kutanöz melanomaların yaklaşık %10'unu oluşturur. En sık yüzde olmak üzere kronik güneş hasarının olduğu deride gelişir. Genellikle yavaş büyüyen, asimetrik, renk değişimi ve düzensiz kenarların izlendiği kahverengi ile siyah bir makül şeklindedir. Lentigo maligna adı verilen bir in situ melanoma şeklindeki öncü lezyondan gelişir (1). Lentigo maligna lezyonlarının %5'inin invaziv melanomaya ilerlediği tahmin edilmektedir (38).

4.4.4. Akral Lentiginöz Melanoma

Akral lentiginöz melanoma nispeten nadir bir kutanöz melanoma türüdür ve tüm melanomaların %5'inden azını oluşturur (1). Bununla birlikte, koyu deri tipli bireyler arasında (Afrikalı Amerikalılarda %60-72 ve Asyalılarda % 29 -46) en sık görülen melanoma türüdür (39). Daha çok palmar, plantar ve subungual alanda ortaya çıkar. Tipik olarak renk farklılığı ve düzensiz sınırları olan asimetrik bir makül olarak izlenir. Siğil, nasır, tinea pedis, gibi benign hastalıkları taklit eden amelanotik veya hipomelanotik lezyonlar olarak da ortaya çıkabilir (1).

Subungual melanoma, tırnak matriksinden kaynaklanır el veya ayak tırnağında longitudinal, kahverengi veya siyah bir bant şeklinde kendini gösterir. Onikomikoz veya paronişi gibi durumları da taklit edebilir ve bu da tanıda gecikmeye neden olur (40).

Akral lezyonların iyi huylu lezyonlardan ve travmatik deri değişikliklerinden klinik olarak ayırt etmenin zorluğu ve akral bölgelerdeki ameliyatla ilişkili morbidite nedeniyle biyopsi için eşiğin yüksek tutulması nedeniyle tanıda gecikme gözlenebilir (1).

4.4.5. Nadir Varyantlar

Klinik olarak belirgin pigmenti olmayan melanomalara, amelanotik adı verilir. Melanomanın yukarıda tartışılan dört alt tipinin hepsi, amelanotik olarak ortaya çıkabilir ancak en sık nodüler ve desmoplastik alt tiplerde gözlenir. Klinik olarak genellikle iyi sınırlı, pembe veya kırmızı makül, papül veya nodül olarak ortaya çıkan amelanotik melanomalar pigmentli lezyonlardan daha az görülmesi ve melanomaların %2-10'unu oluşturmalarına rağmen tanısız zorluklara yol açması nedeniyle önemlidir (41).

Spitzoid melanoma hem klinik hem de histolojik olarak Spitz tümörlerine benzeyen bir melanoma alt tipidir (42). Bu lezyonlar amelanotik veya kahverengi, siyah, mavi renkte büyüyen papül veya nodüller olarak ortaya çıkar. Bu varyant genellikle epiteloit melanositlerden oluşan simetrik dermal nodül gibi Spitz nevüsü düşündüren histolojik özellikler gösterir ancak melanositlerde maturasyon izlenmez. Melanoma tanısına işaret eden diğer önemli ipuçları, dermisteki atipik melanositler ve lezyon tabanında yer alan mitotik şekillerdir. Spitzoid melanomaların atipik Spitz nevüslerden ayrımı oldukça zor olabilmekte ek moleküler testlere rağmen tanıda sorun yaşanabilmektedir (1).

Nevoid melanomalar klinik ve histolojik olarak benign dermal nevüslerle karıştırılan, metastatik potansiyele sahip bir melanoma varyantıdır. Klinikte genç yetişkinlerin gövdesinde veya proksimal ekstremitelerinde verrüköz veya kubbe şeklindeki nodüller olarak görülür. Histolojik olarak belirgin bir intraepidermal bileşen içermemesi ve oldukça hafif bir dermal bileşene sahip olması nedeniyle dermal nevüse benzemektedir. Nevoid melanomayı dermal nevüslerden ayıran en önemli özellik ise lezyonun tabanında izlenen çok sayıda mitoz varlığıdır (43, 44).

Desmoplastik melanoma, melanomanın nadir fakat histolojik ve klinik olarak farklı bir varyantıdır. Yavaş büyüyen plak, nodül veya skar benzeri lezyon olarak ortaya çıkar ve genellikle amelanotiktir. Yaşlılarda kronik güneş hasarının bulunduğu bölgelerde yerleşir. Klinik olarak skar, benign lezyonlar veya melanoma dışı deri kanserlerine benzeyebilir bu nedenle daha geç tanı alır (45, 46). Lenf nodu metastazı nadirdir. Ancak tümör oldukça infiltratif ve lokal agresiftir (1).

4.5. Dermatoskopi

4.5.1. Yöntem, Teknik Bilgiler ve Kullanım Alanları

Dermatoskopi, pigmentli deri lezyonlarının çıplak gözle değerlendirilmesinde önemli ek morfolojik ayrıntıları göstererek olası tanının konulabilmesini kolaylaştıran, basit ve invaziv olmayan bir inceleme yöntemidir. Epidermis, dermoepidermal bileşke ve yüzeysel dermisteki renk ve yapıların değerlendirilmesine olanak verir. Makroskopik klinik dermatoloji ile mikroskopik dermatopatoloji arasında bir köprü görevi görür (47).

Dermatoskopi ağırlıklı olarak pigmentli deri lezyonlarının incelenmesinde kullanılır. Melanositik nevüs ve melanoma gibi melanositik proliferasyonların yanı sıra, benign veya malign epitelyal neoplaziler, hemanjiomalar ve vasküler malformasyonlar gibi non-melanositik

lezyonlar da değerlendirme kapsamındadır. Temelde dermatoskopi, epidermis veya üst dermisteki pigmentli veya vasküler yapıların daha iyi çözünürlüğünün sağlanmasının, ayırıcı tanının çözümlenmesine yardımcı olabileceği durumlarda endikedir (47).

Dermatoskopinin farklı kullanım alanları için çeşitli terimler kullanılmaktadır. Baş-saçlı deri lezyonlarında kullanımı için 'trikoskopi', tırnak ve tırnak yatağında 'onikoskopi', inflamatuvar dermatozlarda 'inflamoskopi', kutanöz enfeksiyon ve enfestasyonda 'entemodermoskopi' olarak da adlandırılmaktadır.

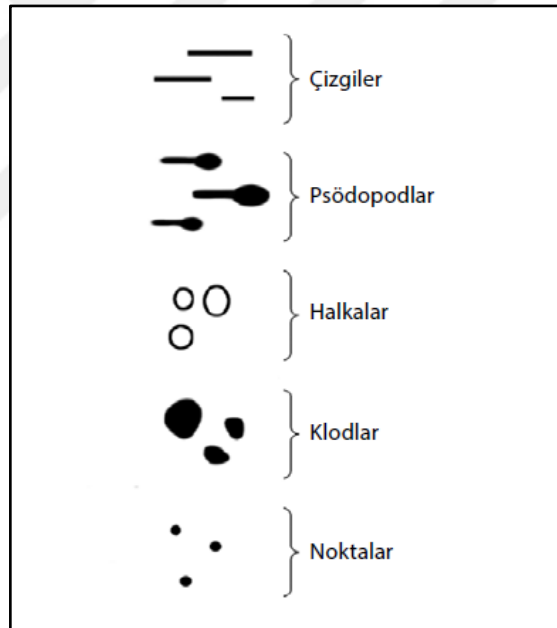
Dermatoskopik değerlendirme gereksiz biyopsi işlemlerini de azaltmaktadır. Dermatoskopik değerlendirmeyle eksizyon kararı verilen benign/malign pigmentli lezyon oranının, çıplak gözle yapılan değerlendirmeye göre belirgin azaldığı gösterilmiştir (48).

Polarize dermatoskop (PD) ve non-polarize dermatoskop (NPD), farklı ışık kaynaklarını kullanır. Klinik uygulamaya sokulan ilk el tipi dermatoskoplara non-polarizedir ve dermatoskopik yapıların, paternlerin ve teşhis algoritmalarının neredeyse tamamı NPD gözlemlerine dayanmaktadır (49). NPD, deri ile doğrudan temas gerektirir ve pürüzsüz bir yüzey sağlanmasıyla stratum korneumun altındaki yapıların incelenmesi için temas sıvısı gerektirmektedir. Bunun aksine, PD temas gerektirmez; bunun yerine, birbirine dik olarak yerleştirilmiş iki polarizasyon filtresi kullanır. Bu polarize filtreler, dermatoskopun derinin daha derin katmanlarından geri saçılan ışığı yakalamasına ve derin yapıların daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar. Parlak beyaz çizgiler PD ile, beyaz klodlar, gri noktalar ve mavi yapısız alanlar NPD ile daha belirgin görülür (50). Deriye temas gerektirmediği için PD ile vasküler yapılar daha iyi seçilebilmektedir (51).

4.5.2. Melanomada Dermatoskopik Bulgular

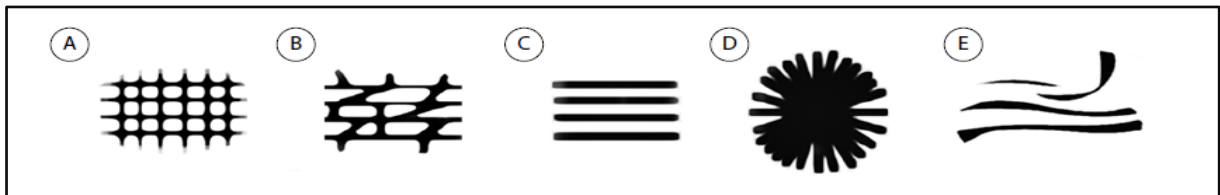
Rona Mackie tarafından 1971 yılında melanoma tanısında dermatoskopinin yeriyle ilgili ilk önemli makale yayınlanmıştır (52). Pehamberger ve arkadaşları tarafından 1987'de geliştirilen patern analizi ise pigmentli deri lezyonlarının dermatoskopik bulgularını tanımlayan ilk yöntemdir (53). Patern analizinde dermatoskopik yapıların değerlendirilmesi araştırmacının kararına bağlıdır ve deneyim gerektirmektedir. Bu nedenle araştırmacıların doğru tanı koymasını kolaylaştırmak için Stolz'un ABCD kuralı (54), Argenziano'nun 7 nokta kontrol listesi (55), Menzies yöntemi (56), 3 nokta kontrol listesi (57) ve CASH algoritması (58) gibi çeşitli skorum sistemleri geliştirilmiştir (47).

Deri lezyonları sonsuz çeşitliliğine sahip olmalarına karşın, mümkün olan en doğru tanıyı koyabilmek için yeterli tanımlar, çizgiler, psödopodlar, halkalar, klodlar ve noktalar olarak beş temel eleman kullanılarak anlatılabilir (Şekil 2.1). Her temel eleman bir paternin parçası olabilir, ancak bir patern oluşturmak için aynı temel elemanın birden çok sayıda bulunması gereklidir. Bu temel eleman kümelenmeleri, pigmentli lezyonun önemli bir bölümünü kapsamalıdır. Çizgi paterni retiküler, dallanan, paralel, radyal ve eğik olmak üzere tanısıl öneme sahip beş tipte sınıflandırılır (Şekil 2.2). Radyal çizgi paterni her zaman bir başka paternle birlikte bulunur. Diğer tüm çizgi paternleri tek başına bulunabilirler. Çizgilere ek olarak diğer temel elemanlardan herhangi birisinin kümelenmesi de patern oluşturabilir. Radyal çizgi paterni gibi, psödopod paterni de her zaman diğer bir patern ile birlikte bulunur. Temel elemanların bulunmadığı ya da patern oluşturmayacak kadar az sayıda olduğu alanlardaki patern “yapısız” olarak adlandırılır. Yapısız, özelliksiz anlamına gelmez, sadece baskın temel eleman bulunmadığını anlatır (47) (Şekil 2.3).



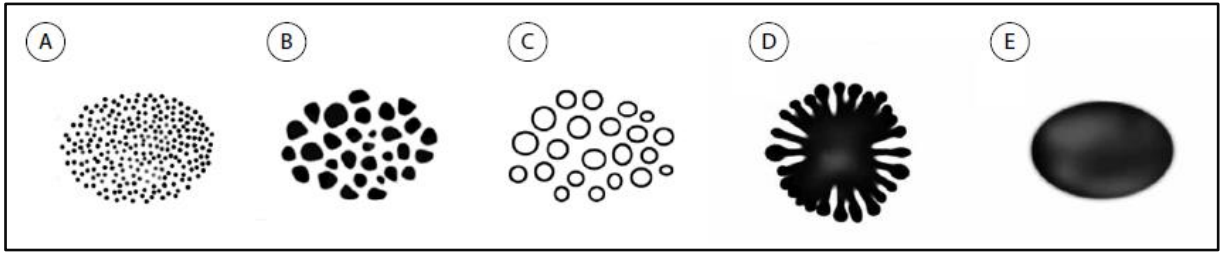
Şekil 4.1. Beş temel eleman

H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.



Şekil 4.2. Çizgilerin beş olası paterni

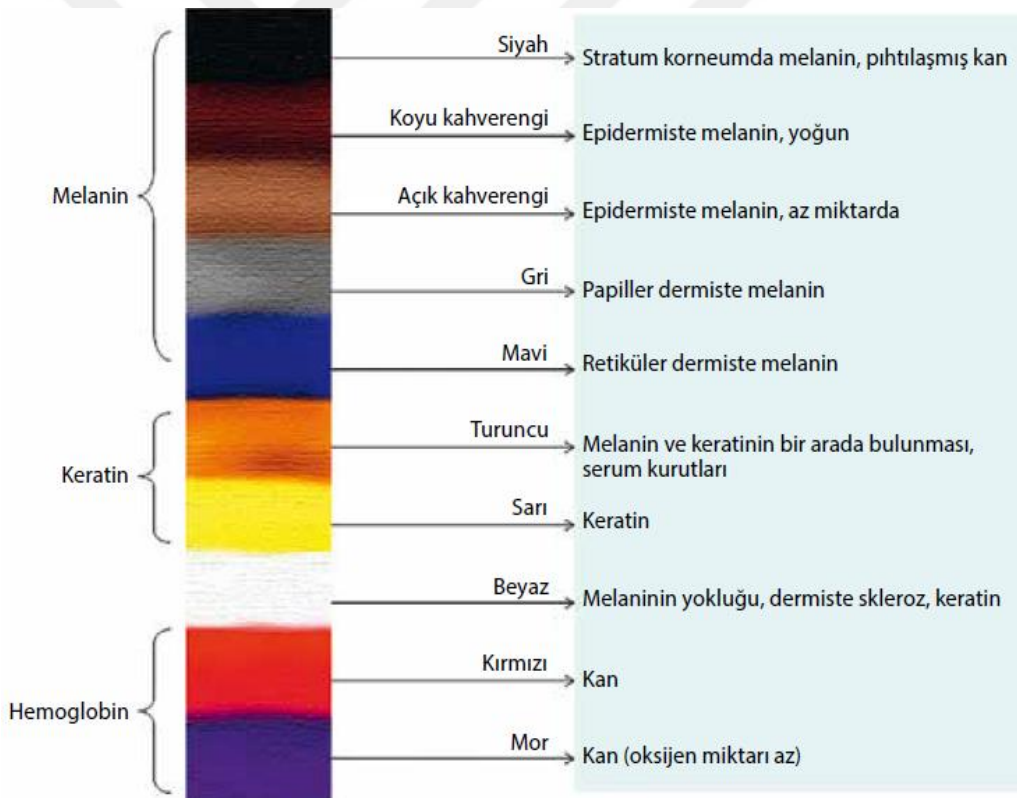
A, retiküler; B, dallanan; C, paralel; D, radyal; E, eğik - H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.



Şekil 4.3. Diğer temel paternler

A, Nokta paterni; B, Klod paterni; C, Halka paterni; D, Psödopod paterni. E, Yapisız - H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

Pigmentli lezyon sadece paterni ile değil rengi ile de nitelendirilir. Melanin en önemli pigmenttir. Bulunduğu deri katmanına bağlı olarak siyah, kahverengi, gri ya da mavi renkte görünebilir (Şekil 2.4) Ayrıca, gözlenen renk melaninin yoğunluğuna ve epidermisin kalınlığına bağlı olarak da değişir. Epidermisin bazal katmanında yoğun melanin birikimi koyu kahverengi ya da siyaha yakın görünebilirken, daha az yoğun birikim, açık kahverengine yol açar (47).

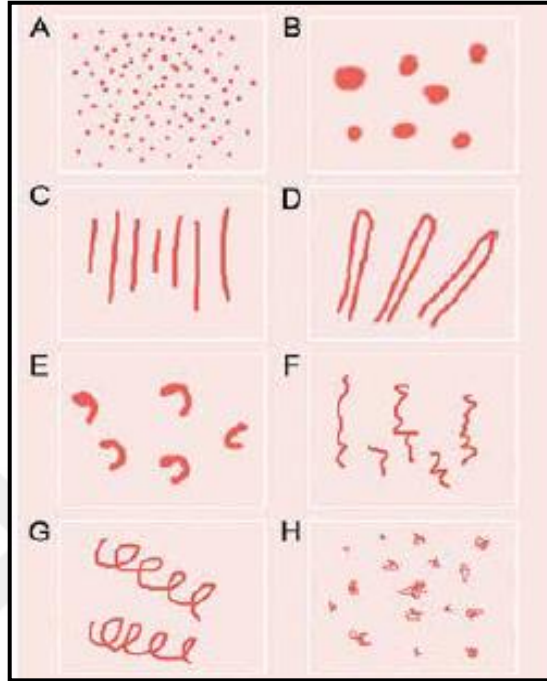


Şekil 4.4. Dermatoskopide renkler

H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

Kan damarları içerdikleri hemoglobin nedeniyle dermatoskopik incelemede görülebilirler. Damar paterninin analizi genellikle tanı için ek bir ipucu işlevini görür. Damarlar tarafından oluşturulan paternler, melanin tarafından oluşturulan paternlere göre daha az spesifiktir. Revize patern analizinde kan damarları, pigmentli yapılar için kullanılan geometrik

temel elemanlar aracılığıyla tanımlanabilirler. Üç temel damar elemanı; nokta, klod ve çizgi damarlardır. Çizgi damarlar; şekilsel farklılıklarına göre ilmek, kavisli, kıvrımlı, sarmal ve yumak damarlar olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.5). Bir lezyonda tek bir damar tipi hakimse monomorf, birden fazla damar tipi baskınsa polimorf damarlar olarak tanımlanır (47).



Şekil 4.5. Dermatoskopide damar paternleri

Nokta damarlar (A), klod damarlar (B), çizgi damarlar (C-G); düz damarlar (C), ilmik damarlar (D), kavisli damarlar (E), kıvrımlı damarlar (F), sarmal damarlar (G), yumak damarlar (H) - H. Kittler'in Dermatoskopi kitabı Türkçe çevirisinden alınmıştır.

Kırmızı bayrak, bir lezyonu şüpheli olarak işaretleyerek algoritmik değerlendirmeyi gerektiren özelliktir. Hasta endişesi, klinik olarak paterni bozan lezyon ya da dermatoskopik tarama sırasında izlenebilen kaos, dermatoskopik değişime dair ipuçları bu özelliklerdendir (47).

Dermatoskopik inceleme yapılmadan hastanın endişesi olan hiçbir lezyon göz ardı edilmemelidir (59). Hastanın endişesi varsa lezyon şüpheli olarak kabul edilmeli ve analitik değerlendirme yapılmalıdır (47). İzole, daha büyük veya hastanın genel melanositik lezyon paternine uymayan lezyonları dikkatli inceleme gerektirir (60). Bu özellik daha önce dermatoskopik çirkin ördek yavrusu işareti olarak tanımlanmıştır (61).

Periferik klodlar, radyal çizgiler ve psödopodların tümü dermatoskopik olarak değişen lezyona dair ipuçlarıdır. Periferik klodlar, adolesan dönemde endişeye neden olmayabilir, ancak değişime dair herhangi bir ipucu bulunması, yetişkin yaşta lezyonu şüpheli yapar.

Yetişkin yaşta periferik klodlar hasta bağlamında değerlendirilmelidir ancak segmental radyal çizgiler veya psödopodlar her yaşta kırmızı bayrak olarak kabul edilmelidir (47).

‘Kaos ve İpuçları’ maligniteyi saptamak için tüm pigmentli deri lezyonlarına uygulanan bir yöntemdir. Kaos ve ipuçları algoritmasının yapısı ve günlük pratikte kullanımı basittir. Lezyonları tanımlamak için kullanılan yöntem ve dil revize edilmiş patern analizi için geliştirilenle aynıdır (60). Kaos, lezyondaki yapıların paternleri veya renkleri tarafından oluşan asimetri olarak tanımlanır. Tam bir simetri biyolojik olarak nadir olduğundan, geometrik simetriden bir miktar sapma olabilir (60).

Pigmente lezyonlar ilk önce kaos varlığı açısından değerlendirilir ve kaos varsa, maligniteye yönelik dokuz ipucunun herhangi biri veya daha fazlası için incelenir. İpucu varlığında patern analizi ile seboeik keratozun (SK) kesin teşhisi yapılamıyorsa eksizyon biyopsisi düşünülür. Eğer patern analizi uygulanarak kesin SK tanısı konur ve biyopsi gereksinimi dışlanırsa algoritmanın spesifitesi artmaktadır. SK’dan skuamöz hücreli karsinomalar (SHK) gelişebilir ve tüm maligniteler SK’larla yan yana bulunabilir bu nedenle sadece kesin kriterleri olan lezyonlar biyopsiden dışlanmalıdır. Gri ya da mavi yapılar ve polimorf damarlar gibi ipuçları SK’larda da bulunur. Patern analizi bu ipuçlarının dikkate alınmasını ve ağırlıklarının değerlendirilmesini içerir (47).

Kaotik olmayan lezyonlar için eksizyon biyopsisinin düşünüldüğü istisnai durumlar; yetişkinde değişen herhangi bir lezyon, bilinen benign bir lezyonun morfolojisinden yoksun nodüler veya yeni çıkan küçük (<6 mm) lezyon, bilinen benign bir morfolojiye sahip olmayan pigmentli halka veya gri renk içeren baş veya boyunda herhangi bir lezyon ve akral bölgede paralel sırt paterninin gözlenmesidir.

4.5.2.1. Gri veya Mavi Yapılar

Kaotik bir lezyondaki bu ipucu hem melanositik hem de melanositik olmayan malignitelerde izlenebilir. Gri renk, yüzeysel dermiste melanin ile ilişkilidir ve melanositlerde, keratinositlerde veya melanofajlarda melanin inkontinansı olarak görülebilir. Gri renk, maligniteye en duyarlı ipucudur ve çoğu in situ melanomada, birçok pigmentli bazal hücreli karsinomada (BHK) ve pigmentli SHK’larda görülür.

Mavi renk, en yaygın olarak yuvalanmış melanositlerde veya BHK tümör hücre yuvalarında olmak üzere derin dermisteki pigment ile ilişkilidir (47).

4.5.2.2. Eksantrik Yapısız Alan

Eksantrik yapısız alan bir patern olarak kabul edilebilmesi için lezyonun yeterli bir bölümünü kaplamalıdır. Deri rengi dışında siyah, kahverengi, gri ya da mavi gibi melanin renklerinden herhangi biri, beyaz ya da pembe olabilir. Melanin renklerindeyse malign melanositlerin kaotik davranışıyla üretilmiş olabilir, pembe ise tümör dokusunun yüksek metabolik talebinden kaynaklanan artan kan akışından ve beyaz ise regresyon sonrası fibrozis ile ilişkili olabilir. Bu ipucu hem melanositik hem de melanositik olmayan malignitelerde görülebilir (47).

4.5.2.3. Kalın Retiküler veya Dallanan Çizgiler

Çizgilerin kalın olarak adlandırabilmesi için, çevreledikleri boşluklardan daha kalın olmaları gerekmektedir. Bir ya da iki kalın çizginin varlığı ipucu olarak kabul edilmemelidir. Genellikle lezyon üzerinde eşit yayılmak yerine odaksal olarak yer alırlar. Retiküler çizgilerin varlığı BHK veya SHK ihtimalini ortadan kaldırdığı için melanoma özgüdür. Akantotik rete sırtlarına bağlı olarak SK'larda kalın retiküler çizgiler oluşabilir ancak bu çizgiler lezyonun tamamında yaygın olarak bulunur ve SK için başka ipuçlarının olması beklenir (47).

4.5.2.4. Periferik Siyah Nokta veya Klodlar

Siyah noktalar ve klodlar, yüzeysel epidermiste melanin kümeleşmesi sonucu oluşur. Santral siyah noktalar nevüslerde sıklıkla izlenir. Ancak periferde yerleştiklerinde melanin yüklü melanositlerin pagetoid yayılımına bağlı olabilir ve melanomadan şüphe gerektirir. Bu ipucu pigmentli BHK veya pigmentli Bowen hastalığında beklenmez (60).

4.5.2.5. Segmental Radyal Çizgiler veya Psödopodlar

Hızlı yatay büyüme gösteren lezyonlarda radyal çizgiler ve psödopodlar görülür. Periferik psödopodlar ya da radyal çizgiler lezyonda çepeçevre yerleşmesi Reed nevüsü düşündürür, ancak periferik ve segmental iseler malignite ipuçlarıdır. Radyal çizgiler segmental olarak oluştuğunda melanoma, pigmentli Bowen hastalığı veya pigmentli BHK'dan şüphelenilmelidir. Radyal çizgiler santral bir nokta ya da klod ile birleşiyorlarsa pigmentli BHK için spesifikler. Segmental psödopodlar melanoma için oldukça spesifiktir, bu bulgu Bowen hastalığında izlendiğinde genelde lezyona skuam eşlik eder, retiküler çizgiler izlenmez (47, 60).

4.5.2.6. Beyaz Çizgiler

Beyaz kabul edilebilmeleri ve dolayısıyla da malignite ipucu olabilmeleri için, çizgiler çevredeki normal deriden belirgin olarak daha açık renkte olmalıdır. Beyaz çizgiler dermal fibrozise işaret ederler. PD'ye özgü olan beyaz çizgiler olabileceği gibi hem polarize hem de NPD ile görülen beyaz çizgiler olabilir. PD'ye spesifik olanlar, birbirine dik ancak kesişmeyen düz parlak beyaz çizgilerdir. NPD ile bu çizgiler beyaz retiküler çizgiler olarak görülebilir. PD'ye spesifik beyaz çizgiler BHK'da sık görülürken melanomada görülmeleri nadir değildir. Bunların dışında dermatofibroma ve Spitz nevüslerde rastlanabilir. Diğer nevüs tiplerinde veya SK'da lezyon üzerinde travma ya da irritasyon yok ise beyaz çizgilerin görülmesi beklenmez (47).

4.5.2.7. Sırtlarda Paralel Çizgiler veya Tırnaklarda Paralel Kaotik Çizgiler

Akral pigment lezyonların tipik dermatoskopik paterni, olukları ve sırtları takip eden paralel çizgilerdir. Sırtlar üzerinde yoğunlaşan melanin pigmenti, kaos yokluğunda bile melanoma için bir ipucudur. Bu ipucu yalnızca akral derideki pigment lezyonlar için geçerliken paralel sırt paterni olmayan akral lezyonlarda diğer sekiz ipucu hala geçerlidir.

Pigmentin sırtlarda mı yoksa oluklarda mı bulunduğu değerlendirilmesi lezyonun kenarlarında sıklıkla daha kolaydır. Tırnaklarda ise değişik genişlik, aralık ve renkte paralel kaotik çizgiler tırnak matriksinden köken alan melanoma için ipucudur (47, 60).

4.5.2.8. Polimorf Damarlar

Birden çok sayıda damar paterni görüldüğünde damarlar polimorf olarak nitelendirilir. Kaotik pigment lezyonlarda polimorf damarlar malignite için ipucudur (60). Sıklıkla BHK ve melanomalarda görülür. Polimorf damarlar nokta damarları da içeriyorlarsa melanoma olasılığı BHK olasılığından daha fazladır (47).

4.5.2.9. Açılan Çizgiler ve Poligonlar

Açılı çizgiler, belli bir açıyla birleşen ancak kesişmeyen düz çizgilerdir. Bu çizgiler birleşerek poligonu oluşturabilir. Kaotik bir lezyondaki bu çizgiler, melanoma için önemli bir ipucudur, nadiren pigmentli BHK'da görülebilir (47).

'Kaos ve İpuçları' yöntemiyle 463 pigmentli deri lezyonun incelendiği bir araştırmada malignitenin tanısında yöntemin sensitivitesi %90,6 ve spesifitesi %62,7 olarak saptanmıştır. Seride çoğunluğu in situ olmak üzere melanomalarda sensitivite %79,3'tür (62). Sensitiviteyi

artırmak amacıyla, kaotik olmasa bile yetişkinde değişen lezyonlar, bilinen benign lezyonun morfolojisinden yoksun nodüler veya küçük (<6 mm) lezyonlar, bilinen benign bir morfolojiye sahip olmayan pigmentli halka veya gri renk içeren baş boyun lezyonları ve akral paralel sırt paternine sahip lezyonlar eksizyon açısından değerlendirilmelidir (47).

Hastanın değişim öyküsü vermesi, izlemdeki lezyonun değişimi veya periferik klodlar, radyal çizgiler, psödopodlar gibi değişimi gösteren dermatoskopik özelliklerin bulunması lezyonun ileri incelenmesini gerektirir (47). Retiküler veya homojen merkezi olan bir lezyonda periferik klodların varlığı benign nevüs paternlerinden biri olarak kabul edilir. Bu patern, aktif yatay büyüme fazındaki nevüslerle ilişkilendirilmiştir (63). Zalaudek ve arkadaşları, periferik klod içeren nevüslerin en çok 11-20 yaşındaki bireyler arasında görüldüğünü ve sonrasında prevelansında hızlı bir düşüşle birlikte 60 yaşından sonra görülmediğini bildirmişlerdir (64). Periferik klod içeren lezyonlarda melanoma sıklığı ise çeşitli çalışmalarda %0-28 arasında bildirilmiştir. Reiter ve arkadaşlarının periferik klod paterninin gözlendiği nevüs ve melanoma dair çalışmasında ileri yaş ve ekstremitelerdeki lokalizasyonu melanoma ile ilişkili bulunmuştur. Atipik özellikte yani şekil, renk, boyut farklılığı olan ve/veya asimetrik dağılmış periferik klodların melanoma açısından riskli olduğu bildirilmiştir (65).

Malignite ipuçlarından herhangi birine sahip nodüler veya yeni ortaya çıkan küçük bir lezyon kaotik olmasa bile ileri değerlendirme gerektirir. Küçük lezyon olarak ABCD yönteminde belirtilen 6 mm'den küçük lezyonlar kabul edilmiştir (47).

Pigmentli halka veya gri renk içeren baş boyunda herhangi bir lezyon ileri değerlendirme gerektirir. Bu bölgelerdeki erken melanomalar muhtemelen çok sayıda kıl folikülünün fiziksel bariyer etkisiyle simetrik olabilmektedir (47). Yüzdeki düz pigmentli lezyonlarda yapılan bir çalışmada, gri yapıların varlığının melanoma için %95,8 sensitivite ve % 30,5 spesifiteye; gri halkaların ise % 54,2 sensitivite ve % 83,3 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (66).

Akral alanlardaki erken melanomaların çok sayıda ekrin kanalın fiziksel bariyer etkisiyle simetrik olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle kaosu yokluğunda dahi paralel sırt paterni olan herhangi bir lezyon eksizyon açısından değerlendirilmelidir (47).

Sınır keskinliğini kaosu olarak adlandırılan lezyon sınırlarının asimetrik olarak bazı kenarlarda keskinken bazı kenarlarda kademeli olması malignite için destekleyici bir bulgudur (67).

4.5.3. Dijital Dermatoskopik Takip

Melanoma mortalitesini azaltmanın tek yolu erken tanı olmakla birlikte erken melanomalar nevüsleri taklit edebilmesi nedeniyle tanıda zorluklar oluşmaktadır. Çok sayıda nevüs olan hastalarda tüm nevüslerin eksizyonu mümkün değildir, ancak bu hastalarda melanoma gelişme riski önemli ölçüde yüksektir ve uzun süreli izlem gerektirir (68). Dijital dermatoskopik takip; melanositik lezyonların dermatoskopik görüntülerinin karşılaştırılmasına ve böylelikle başlangıçta özelliiksiz bir melanomanın erken tanısına fırsat sağlar. Ayrıca günlük pratikte dijital dermatoskopi takibinin, tek başına dermatoskopi kullanımına kıyasla gereksiz eksizyonlarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (69). Dijital dermatoskop kullanılarak bir sürveyans programının parçası olarak teşhis edilen melanomalar ile bir melanoma ünitesine sevk sonrası teşhis edilen melanomaların karşılaştırıldığı bir çalışmada dijital dermatoskopi ile MİS ve metastatik olmayan invaziv melanomaların tanısında artış sağladığını ortaya koymuştur (70). Riskli hastalarda dijital dermatoskop takibinin ince ve in situ melanomaların tespitini arttırdığı meta-analizlerle de doğrulanmıştır (71).

4.6. Dermatopatoloji

Dermatopatoloji, melanoma tanısı için altın standarttır. Benign ile malign melanositik proliferasyonların ayrımı için Tablo 2.1’de gösterilen bazı dermatopatolojik kriterler oluşturulmuş olsa da bir kısım melanositik lezyon, tanı açısından güçlük oluşturmaya devam etmektedir.

Melanomaların çoğunun nevüslerden ayrımı için güvenilir parametreler bulunmasına rağmen, deneyimli patoloğlar bile yalnızca ışık mikroskopik parametrelere dayalı kesin bir tanı koyamayabilir. Melanoma tanısı için kullanılan birçok morfolojik özelliğin sensitive, spesifitesi düşüktür ve subjektif değerlendirmeye dayanır (4).

Tablo 4.1. Melanomanın dermatopatolojik tanı kriterleri (72)

MELANOMANIN DERMATOPATOLOJİK TANI KRİTERLERİ
Yapısal Patern
•Asimetri •İntraepidermal melanositik komponentin belirsiz sınırlanması •Düzensiz tümör tabanı (nevroid melanoma hariç) •Melanosit maturasyonun görülmemesi •Epidermisin içindeki melanosit yuvalarının birbirine eşit uzaklıkta olmaması •Değişik boyut ve şekillerde melanosit yuvaları •Bitişik melanosit yuvaları •Melanositlerin dermoepidermal bileşke üzerinde dağılması •Epidermiste tek tek dağılan melanositlerin, melanosit yuvalarından daha baskın oluşu •Bazı yuvalardaki melanositlerin birbirine bağlı olmayışı •Melanositlerin adneksiyal epitelyuma ilerlemesi •Dermisteki melanosit tabakaları •Lezyon tabanındaki yuvaların genellikle daha büyük oluşu
Sitomorfoloji
•Atipik melanositler (pleomorfik nükleus) •Mitotik figürler •Nekrotik melanositler
Diğer özellikler
•Regresyon bulguları •Aktinik elastoz •Tümör hücrelerinde "tozlu" melanin •Melaninin uniform dağılmayışı •Lezyon tabanındaki plazma hücreleri

DN 1991 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından farklı bir histolojik antite olarak tanımlanmıştır. İki majör kriteri bulunur. Bunlar atipik melanositlerin dermal bileşenin en az 3 rete periferine uzanan bazal proliferasyon ve lentijinöz veya epiteloid hücre paterninde proliferasyon bulunmasıdır. Dört tane de minör kriteri vardır. Bunlar; lamellar/konsantrik eozinofilik fibrozis, neovaskülarizasyon, inflamatuvar yanıt ve rete sırtlarının füzyonudur. Tanı için iki majör kriter ve en az iki minör kriter gereklidir (73). Daha sonra nükleus boyutuna, morfolojisine, nükleolus belirginliğine ve bazal keratinositlere göre hücre çapı değerlendirilerek sitolojik atipinin hafif, orta, şiddetli şeklinde derecelendirmesi önerilmiştir (74). Sitolojik atipinin derecelendirmesi oldukça subjektiftir ve patologlar arasında farklılıklar görülebilir (75). Şiddetli atipi içeren DN, yanlış teşhis edilmiş bir MİS riski barındırmaktadır (76).

Spitz nevüs, epiteloid ve/veya iğsi belirgin nükleollü nevoid melanositlerden oluşmaktadır. Jonksiyonel, bileşik veya dermal olabilir. Genelde epidermal hiperplazi ve epidermis ile melanosit yuvaları arasında yarıklar izlenir. Epidermal eozinofilik globüller olan Kamino cisimcikleri bulunur. Epiderminin üst katmanlarında, en sık lezyonun merkezinde olmak üzere melanositlerin pagetoid yayılımı olabilir, ancak iyi biçimlenmiş yuvalar baskındır. Dermal maturasyon vardır. Düşük dereceli nükleer pleomorfizm tipiktir; ancak yüksek şiddetli sitolojik atipi yoktur. Jonksiyonel mitozlar seyrek değildir; ancak dermal mitozlar şüphe uyandırmalıdır. Şiddetli sitolojik atipi, artmış pagetoid yayılım ve yapısal olarak DN ile örtüşen lezyonlar ise atipik Spitz nevüs olarak adlandırılırlar. Atipik Spitz nevüsler sıradan Spitz nevüsü anımsatan bazı özellikler göstermekle beraber melanoma ile örtüşen histolojik özellikleri nedeniyle endişe oluşturabilirler (77).

Elder ve Xu 2004'te atipik melanositik lezyonları SAMPUS ve MELTUMP olmak üzere iki geniş kategoriye ayırmayı önermiştir. Birinci kategori olan SAMPUS; bileşke melanositik proliferasyonları ve tümörojenik proliferasyon veya mitotik aktivite olmaksızın, epidermis ve papiller dermis ile sınırlı melanositik proliferasyonları içerir. Dermoepidermal bileşkenin üzerinde birkaç atipik melanosit bulunan, ortalamanın üzerinde sitolojik atipi veya mitoz içeren DN, Spitz nevüs, pigmente iğsi hücre nevüsleri bu grupta değerlendirilebilir. Bu tür lezyonlarda MİS olasılığını dışlamak zor hatta imkansız olabilir. İkinci kategori olan MELTUMP ise dermiste tümör oluşturan melanositik proliferasyonlardan oluşur ve bu nedenle potansiyel olarak metastaz yapabilir. Bu tür lezyonlara örnek olarak atipik Spitz nevüsler, derin penetran nevüsler verilebilir. Burada artan mitotik aktivite veya sitolojik atipi nedeniyle, invaziv melanoma olasılığı dışlanamaz (6).

Işık mikroskopi değerlendirmesindeki kısıtlılıklar nedeniyle tanısal doğruluğun artırılması için IHK, sitogenetik çalışmalar (karşılaştırmalı genomik hibridizasyon [KGH], floresan in situ hibridizasyon [FISH]) ve gen ekspresyon analizi gibi yardımcı yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (4).

Melanosit diferansiyasyon antijenleri ile IHK inceleme melanositlerin tanınmasını kolaylaştırır, özellikle lezyonel melanositleri görmenin zor olduğu durumlarda yararlıdır. Bununla birlikte, diferansiyasyon belirteçleri benign ve malign hücreleri ayırt etmez. Ki-67, p16 veya R21 gibi biyobelirteçlerin sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Bu nedenle mevcut IHK yöntemlerinin atipik melanositik nevüsleri melanomalardan ayırt etmek için sınırlı değeri vardır (4).

KGH, kanserli lezyonlarda kromozomal değişiklikleri tanımlar (4). Melanomada bulunan en sık kromozomal anormallikler 9q ve 10'daki kayıplar ile 7'deki kazançlardır (78). Bu tekniğin melanoma için tahmini sensitivitesi %80 ve spesifitesi % 90'dır (79).

Çoğu melanomada 11q ve 6p kopya sayısında artış olduğundan 4 probu FISH testi 6p25, 6q23, 11q13 ve sentromer 6 üzerindeki genleri hedefleyerek yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılmıştır (4). Histolojik malign benign ayrımı belirsiz melanositik tümörlerde histopatolojik özellikler ve FISH'in birlikte kullanımının sensitivite ve spesifiteyi arttırdığı gösterilmiştir (80). Melanomalarda sıklıkla homozigot 9p21 (CDKN2A) delesyonu bulunur. Benign nevüslerde 9p21 delesyonu bulunabilir ancak nevüslerde homozigot delesyonlar nadirdir (4). Sensitivite ve spesifiteyi artırmak için ilk 4 prob setine 9p21 dahil 4 yeni prob eklenmesi ile genişletilmiş FISH paneli geliştirilmiştir (81).

Gen ekspresyon analizi, miRNA ve BRCA1 ile ilişkili protein 1 (BAP-1) gibi biyobelirteçlerin atipik melanositik lezyonların tanısında kullanılmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar günümüzde halen devam etmektedir (4).

4.7. Tedavi

Melanoma tanısı sonrası tedavi planı histolojik sınıflandırma ve risk hesaplamasına dayanmaktadır. Evreleme, tümör kalınlığı (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz varlığı (M) ile belirlenir. Breslow'a göre, prognozu belirleyen en önemli kriter tümör kalınlığıdır. Ülserasyon bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir ve T evrelemesine dahil edilmiştir. Amerika Ortak Kanseri Komitesi (AJCC), 2017'de melanoma evrelemesini güncellemiştir. T1 tümörlerde alt grupta 0,8 mm eşik değerinin kullanılmasının mitozla kıyaslandığında sağ kalım açısından daha anlamlı olduğu anlaşıldığından, mitotik aktivite AJCC'nin 8. versiyonunda evreleme kriterlerinden çıkarılmıştır (82, 83).

Tablo 4.2. AJCC'ye göre Melanoma TNM Sınıflandırması (83)

T
T1 a <0.8 mm ülserasyon yok b <0.8 mm ülserasyon var 0.8–1 mm ülserasyon var/yok
T2 a >1–2 mm, ülserasyon yok b >1–2 mm, ülserasyon var
T3 a >2–4 mm, ülserasyon yok b >2–4 mm ülserasyon var
T4 a >4 mm, ülserasyon yok b >4 mm, ülserasyon var
N
N0 metastatik lenf nodu yok N1a–c 1 metastatik lenf nodu ya da Lenf nodu metastazı olmaksızın in-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz N2a–c 2-3 metastatik lenf nodu ya da Lenf nodu metastazı olmaksızın in-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz N3a–c ≥ 4 metastatik lenf nodu ya da ≥ 2 metastatik lenf nodu ve in-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz ya da pake oluşturmuş lenf nodu ve/veya in-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz
M
M0 Uzak metastaz yok M1 a deriye uzak metastaz b akciğere uzak metastaz c uzak metastaz (MSS hariç) d MSS metastazı

Tablo 4.3. AJJC'ye göre Melanoma Patolojik Evrenlenmesi (83)

	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a,T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T2b,T3a	N0	M0
Evre 2B	T3b, T4a, T4b	N0	M0
Evre 2C	T0	N1b,N1c	M0
Evre 3A	T1a–b,T2a	N1a, N2a	M0
Evre 3B	T0	N2b,N2c,N3b,N3c	M0
Evre 3B	T1a–b,T2a	N1b–c, N2b	M0
Evre 3B	T2b,T3a	N1a–N2b	M0
Evre 3C	T1a–T3a	N2c, N3a–c	M0
Evre 3C	T3b–T4a	Herhangi N $\geq$ N1	M0
Evre 3C	T4b	N1a–N2c	M0
Evre 3D	T4b	N3a–c	M0
Evre 4	Herhangi T ve Tis	Herhangi N	M1

Lokalize hastalığın primer tedavisi, Breslow kalınlığına bağlı olarak farklı güvenlik sınırları olan geniş lokal eksizyondur. Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (NCCN) kılavuzunda MİS için 0,5-1 cm, kalınlığı $\leq 1,0$ mm olan tümörler için 1,0 cm, $> 1,0$ -2 mm olanlar için 1-2 cm, $> 2,0$ -4 mm ve > 4 mm olanlar içinse 2,0 cm cerrahi sınır önerilir. Çalışmalarda geniş cerrahi sınır ile lokal eksizyonun, lokal nükslerde azalma sağlamasına rağmen genel sağ kalım üzerine olumlu etkisini gösterilmemiştir (84).

Atipik melanositik proliferasyonların malign potansiyeli bilinmemekte ve nasıl eksize edileceklerine dair kanıta dayalı cerrahi kılavuzlar bulunmamaktadır. En doğru tanıyı elde etmek için, mümkünse lezyonun tamamının dermatopatolojik inceleme için örneklenmesi önerilir. Bazen çok büyük lezyonlarda kozmetik veya anatomik nedenlerle lezyonun total çıkarılması güç olabilir. Örneğin; yüzde lentigo maligna melanoma şüphesi taşıyan büyük pigmentli bir lezyonla karşılaşıldığında dermatoskopinin ya da konfokal mikroskopinin yardımıyla farklı bölgelerden çoklu biyopsiler yapılabilir.

Tedavinin planlanması için patoloji raporu mümkün olduğunca kesin olmalıdır. Gerekğinde bir başka patoloğun görüşü alınmalıdır. İkinci görüş, tanısal doğruluğun artırılmasında, özellikle malign potansiyeli belirsiz melanositik tümörler ve atipik spitzoid

lezyonlar için klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. İkinci görüşlerin doğru teşhisini ne ölçüde etkilediği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır (4).

Patoloji raporlarını standardize etmek ve tedavileri basitleştirmek için 2014 yılında MPATH-Dx raporlama şeması yayınlandı. Bu şemanın oluşturulma amacı mamografi ile meme kanseri taramasında daha önce tutarsız olan terimleri standardize eden BI-RADS (Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi) ile benzerlik gösterir. Melanositik proliferasyonlar, dermatopatolojik olarak 7 kategoriden oluşan bir hiyerarşiye göre sınıflandırılır. Kategori 3; şiddetli atipi içeren DN, atipik Spitz tümörler, malign potansiyeli belirsiz melanositik lezyonlar ve MİS'i kapsar ve lokal tümör progresyon olasılığı yüksek lezyonlar şeklinde tanımlanır. Bu lezyonların gerçek riski açısından güvenilir nicel veriler olmamasına rağmen, daha fazla müdahale ihtiyacı olduğu kabul edilir. Lezyonların en az 5 mm ancak 1 cm'den küçük olacak şekilde re-eksizyonu önerilir (7).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2013 – Ocak 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 42 kadın, 55 erkek olmak üzere 97 hastanın, melanoma şüphesi ile eksize edilen 122 lezyonu dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve lezyonların dermatoskopik ve dermatopatolojik verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul karar no: İ3-101-19).

5.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 18 yaşın üstünde olmak
- Dermatopatolojik özellikleri benign veya malign bir kategoriye uymayan, şiddetli atipi içeren DN, atipik spitzoid tümör, SAMPUS, MELTUMP tanısı almak
- Yazılı onamı alınmış olmak

5.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak

5.2. Çalışma Planı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde ayaktan takip ve tedavi edilen; klinik ve dermatoskopik özellikleriyle melanoma şüphesi uyandırması nedeniyle eksize edilen ve dermatopatolojik özellikleri benign veya malign bir kategoriye uymayan şiddetli atipi, atipik spitzoid tümör, SAMPUS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ailesel ve bireysel melanoma öyküsü, solar hasar varlığı, vücuttaki toplam nevüs sayısı kaydedildi.

5.2.1. Dermatoskopik Değerlendirme

Lezyonların dermatoskopik değerlendirmesi DermLite DL3N (3 GEN, LLC, Dana Point, CA, USA), DermLite DL4 (3 GEN, LLC, Dana Point, CA, USA), Heine Delta 20T (Heine optotechnik,

Herrsching, Germany) polarize ışık dermatoskoplari ile yapıldı. Takipli lezyonların makroskopik ve dermatoskopik görüntülenmesinde ayrıca dijital dermoskop (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany) kullanıldı. Lezyonların klinik ve dermatoskop birleştirici aparat kullanılarak elde edilen dermatoskopik görüntüleri Nikon 1 AW1 11-27,5 mm lensli (Nikon Corp., Tokyo, Japan) fotoğraf makinası ile kaydedildi. Bu fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra dermatoskopik bulgular 'Kaos ve İpuçları' algoritması kullanılarak analiz edildi. Dermatoskopik değerlendirme, çalışmayı yürüten iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı ve birlikte olmak üzere farklı zamanlarda 3 kez yapıldı.

5.2.2. Dermatopatolojik Değerlendirme

Dermatoskopik inceleme sonucu melanoma ön tanısıyla eksize edilen ve üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda şiddetli atipi gösteren DN, atipik spitzoid tümör, SAMPUS gibi atipik melanositik proliferasyon tanısı konulan lezyonların slaytları Pannoramic 250 Flash III (3DHitech, Budapest, Hungary) ile taratıldı. CaseViewer (3DHitech, Budapest, Hungary) dijital mikroskop aracılığıyla melanoma açısından deneyimli Avusturya ve Avustralya'dan iki farklı dermatopatolog tarafından tekrar değerlendirildi.

5.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS11.5 versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile hesaplandı. Sürekli değişkenlerin dağılımı ile kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya patoloji sonucu benign veya malign bir kategoriye uymayan şiddetli atipi gösteren DN, SAMPUS, atipik spitzoid tümör tanısı alan 122 lezyon dahil edildi. Bu lezyonlar 42 kadın, 55 erkek olmak üzere 97 hastadan eksize edilmişti. Hastaların 16'sının aynı veya farklı kontrol muayenelerinde eksize edilen birden fazla lezyonu mevcuttu. Çalışma kapsamında lezyonların tümü dermatoskopik özellikleri açısından tekrar incelendi ve melanositik lezyonlar açısından deneyimli iki ayrı dermatopatolog tarafından dijital mikroskop ile tekrar değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması $37,04 \pm 14,19$ idi. Çalışma hastalarının %18,3'ünün (n=18) kendisinde, %10,3'ünün (n=10) ise birinci derece akrabalarında melanoma öyküsü bulunmaktaydı. Çalışmamızda hastalar vücutlarındaki toplam nevüs sayısına göre 4 gruba ayrıldı. Bu gruplarda <25 nevüse sahip hastalar az, 25 ile 50 arasında nevüslü hastalar orta, <50 ile 100 nevüslü hastalar çok ve >100 nevüslü hastalar çok fazla nevüs sayısına sahip olarak sınıflandırılmış olup grupların dağılımı Tablo 6.1.'de gösterilmiştir. Dermatolojik muayenede hastaların %54,6'sında (n=53) solar hasara ait bulgular saptandı.

Hastaların n=55'i (%56,7) lezyonları eksize edildiği sırada dijital dermatoskopi takibi altındaydı, n=17'si (%25,8) ise lezyonlarının eksizyonu sonrasında takibe alındı. Çalışmamızda yer alıp dijital dermatoskopik takip altında olan hastaların %27,7'sinde (n=15) kişisel, %12,7'sinde (n=7) ise ailesel melanoma öyküsü bulunmaktaydı. Bu hastaların ikisinde hem kişisel hem ailesel melanoma öyküsü mevcuttu.

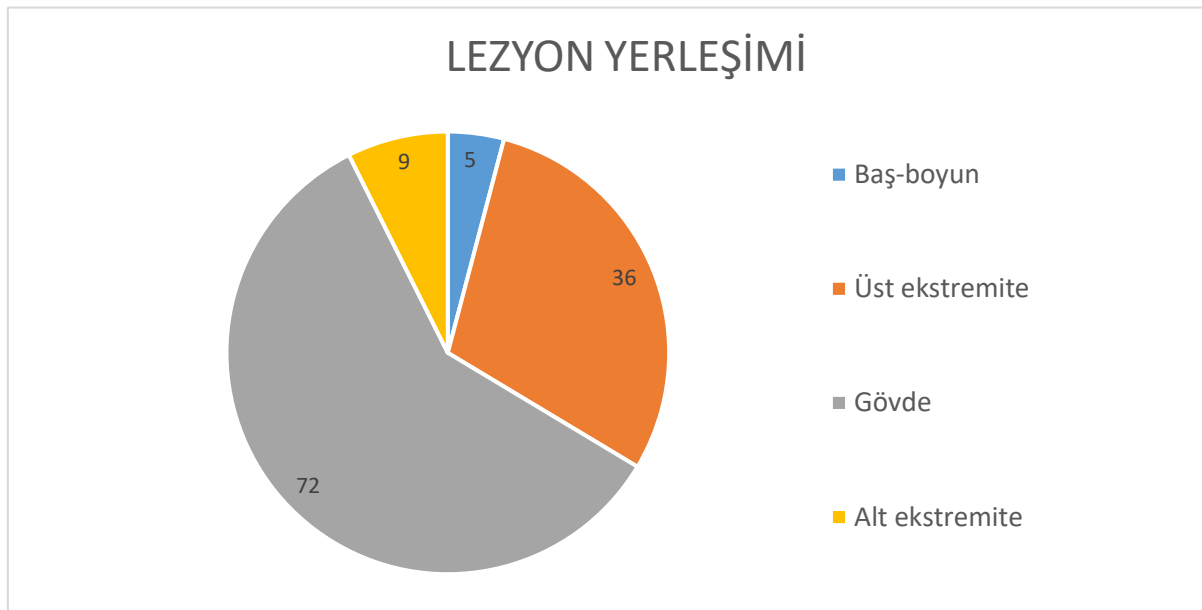
Hastalardan eksize edilen 122 lezyonun n=45'i (%36,8) daha önce dijital dermatoskopi ile fotoğraflanıp ortalama $12 \pm 10,41$ ay olmak üzere takip edilen lezyonlardı. Ayrıca n=32 (%26,2) lezyon, dijital dermatoskopik takibi yapılan hastalara ait olup ilk fark edildiğinde, takip edilmeksizin eksize edilmişti. Dijital dermatoskopik takip sonucu eksizyon kararı verilen lezyonların %42,2'sinde (n=19) dermatoskopik olarak kaos izlenirken, %57,7'sinde kaosa rastlanmamış ancak takipte değişim göstermesi nedeniyle eksize edilmiştir.

Çalışmadaki lezyonların ortalama boyutu $4,05(\pm 3,45) \times 3,17(\pm 2,53)$ mm olarak hesaplandı. En küçük boyutlu lezyon 1,0x1,0 mm iken, en büyük lezyon 20,0x29,0 mm olarak ölçüldü (Şekil 6.2).

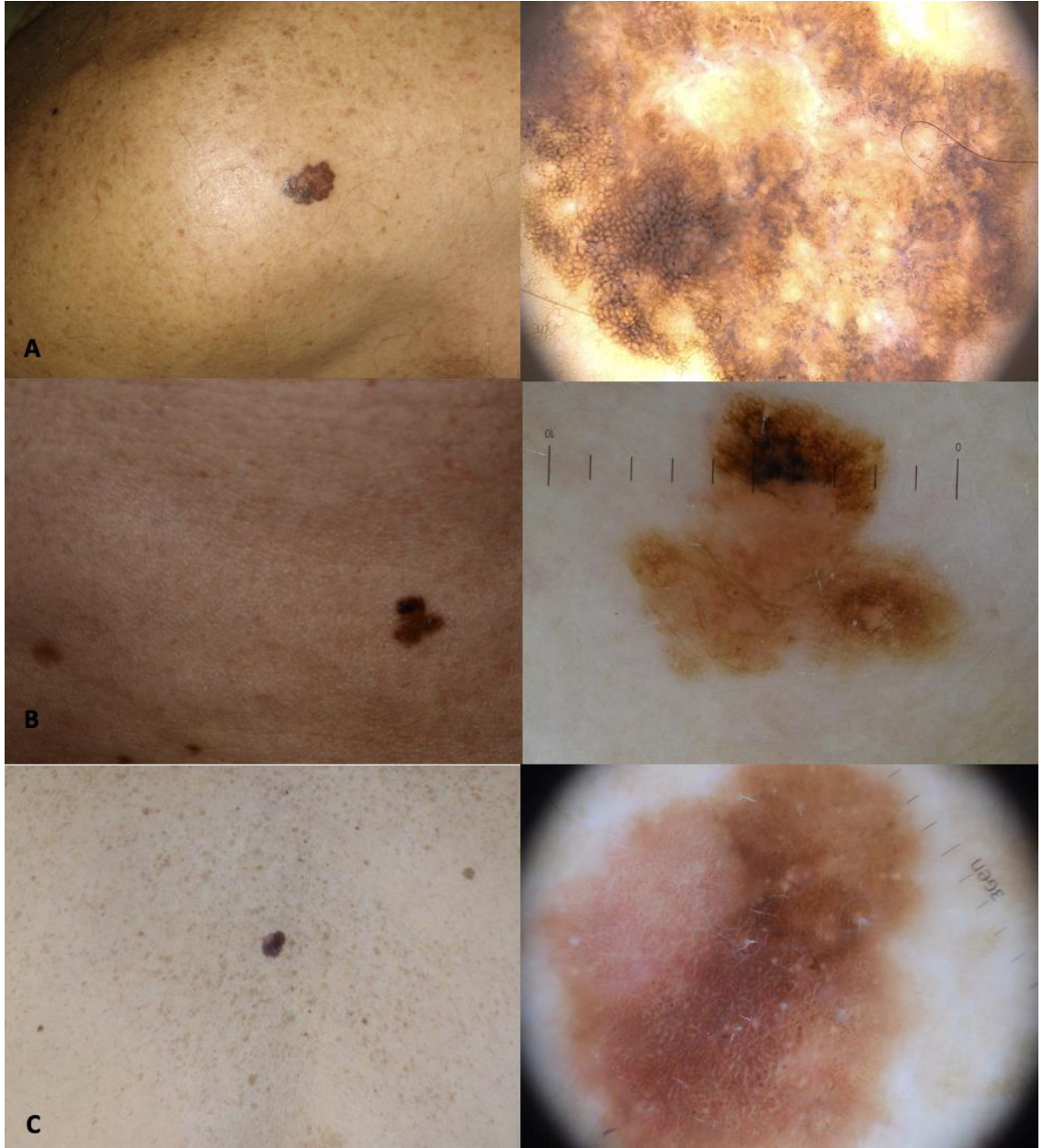
Tablo 6.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	n/yıl	%/SD
Ort. yaş	37,04 yıl	$\pm 14,19$
Cinsiyet		
Kadın	42	%43,3
Erkek	55	%56,7
Melanoma öyküsü	18	%18,3
Ailede melanoma öyküsü	10	%10,3
Solar hasar	51	%54,6
Nevüs sayısı		
Az	21	%21,6
Orta	38	%39,2
Çok	32	%33
Çok fazla	6	%6,2

Lezyonların yerleşimi en sık %62,3 (n=76) ile gövdeydi. Bunu sırasıyla %26,2 (n=32) üst ekstremité, %7,4 (n=9) alt ekstremité ve %4,1 (n=5) baş-boyun bölgesi izlemekteydi. Lezyonların %2,4'ü (n=3) ise akrál bölgede yer almaktaydı.



Şekil 6.1. Lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımı



Şekil 6.2. Klinik olarak çirkin ördek yavrusu; dermatoskopik olarak kaotik lezyonlar

A: Solar hasarlı deride, sağ omuzda, 20,0x29,0 mm boyutlarında, dermatoskopik olarak gri yapıların, beyaz çizgilerin, kalın retiküler çizgilerin ve çevrede siyah noktaların izlendiği kaotik lezyon **B:** Abdomende 6,9x7,8 mm boyutlarında, dermatoskopik olarak eksantrik yapısız alan, gri renk, periferik radyal çizgiler ve kalın retiküler çizgilerin izlendiği kaotik lezyon **C:** Solar hasarlı deride, sırtta 12,0x14,0 mm boyutlarında; eksantrik yapısız alan, periferik radyal çizgiler, kalın retiküler çizgiler, polimorf damarların izlendiği kaotik lezyon

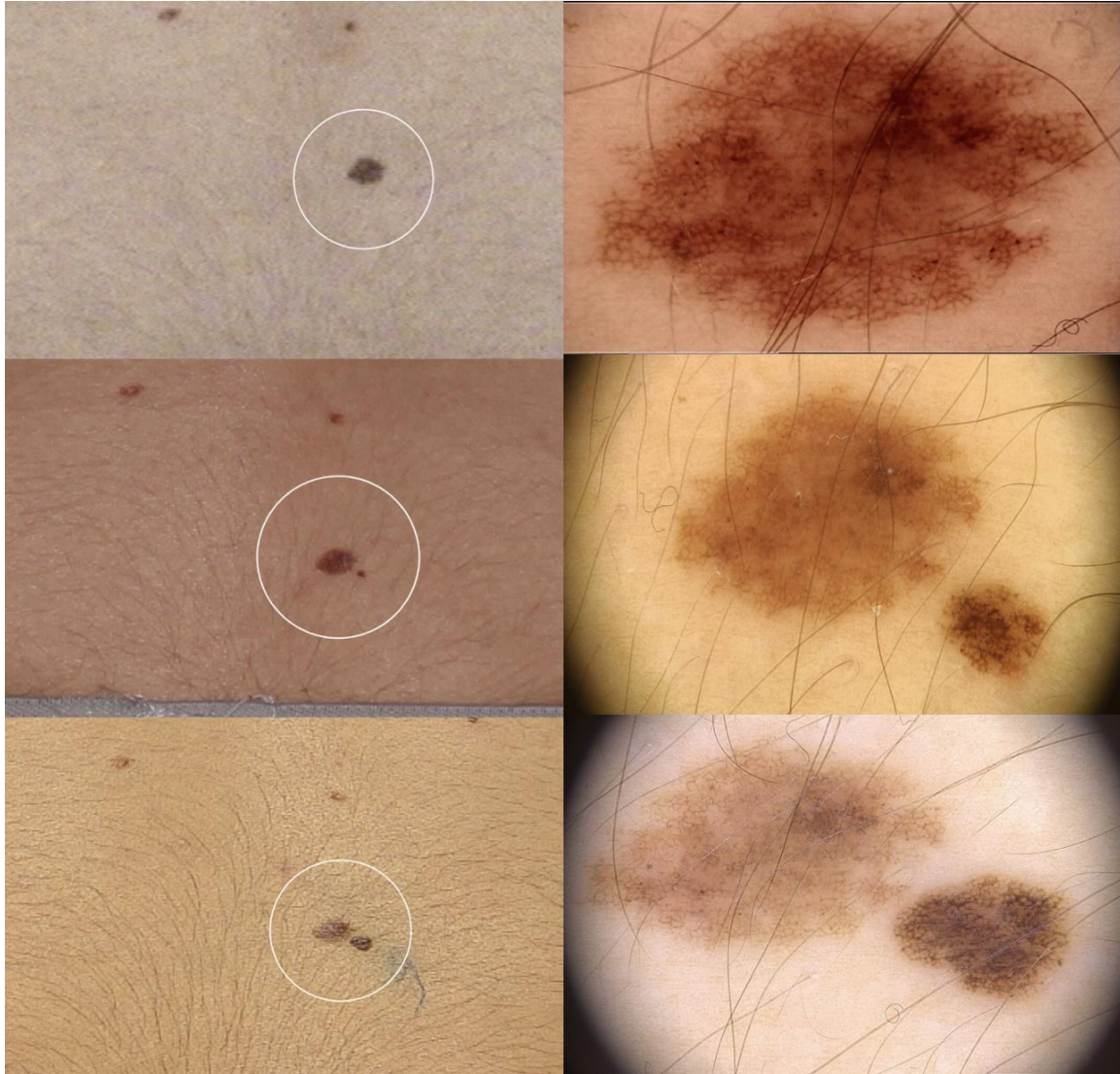
6.2. Dermaloskopik Değerlendirme

Dermatopatolojik olarak benign malign ayrımı yapılamayan 122 melanositik lezyon 'Kaos ve İpuçları' algoritmasına göre incelenmiştir (47). Lezyonlarda kaos varlığı ve kaos yokluğunda ileri inceleme sebepleri Tablo 6.2'de gösterilmiştir. Lezyonların %54,1'inde dermatoskopik incelenmede kaos saptanmıştır. Kaotik lezyonların %28,8'i takipteki lezyonlarda gelişmişken, %22,7'si takipteki hastalarda yeni gelişen lezyonlardır. Eksize edilen lezyonların %45,9'unda

ise dermatoskopik olarak kaos izlenmemiştir. Kaotik olmayan lezyonların ipuçları açısından değerlendirilme nedenleri Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Dermatoskopik bulgulara göre ileri inceleme nedeni

	n	%
Kaos varlığı	66	54,1
Takipte değişen lezyon	19	28,7
Takipte yeni gelişen	15	22,7
Kaos yokluğunda ileri inceleme nedeni	56	45,9
Yetişkinde değişen lezyon	25	44,6
Nodüler veya küçük (<6 mm) lezyon	29	51,7
Pigmentli halka veya gri renk içeren baş boyun lezyonları	1	1,7
Akral paralel sırt paternine sahip lezyonlar	1	1,7



Şekil 6.3. Takiplerde ortaya çıkan gri yapılar ve kalın retiküler ağ yapısı içeren lezyonun makroskopik ve dermatoskopik görünümü

İleri inceleme gerektiren lezyonların değerlendirilmesinde gri veya mavi yapılar %68,9 (n=84) ile maligniteye dair dokuz ipucundan en sık izlenen olmuştur (Şekil 6.4). Bunu sırasıyla segmental radyal çizgiler veya psödopodlar (Şekil 6.5), kalın retiküler veya dallanan çizgiler (Şekil 6.6), eksantrik yapısız alan, beyaz çizgiler (Şekil 6.7), açılan çizgiler veya poligonlar (Şekil 6.8), periferik siyah noktalar veya klodlar (Şekil 6.8), polimorf damarlar (Şekil 6.7) izlemiştir. Eksize edilen lezyonların üç tanesi akral bölgede bulunmaktayken bunların sadece birinde yani tüm lezyonların %0,8'inde sırtlarda paralel çizgiler izlenmiştir.

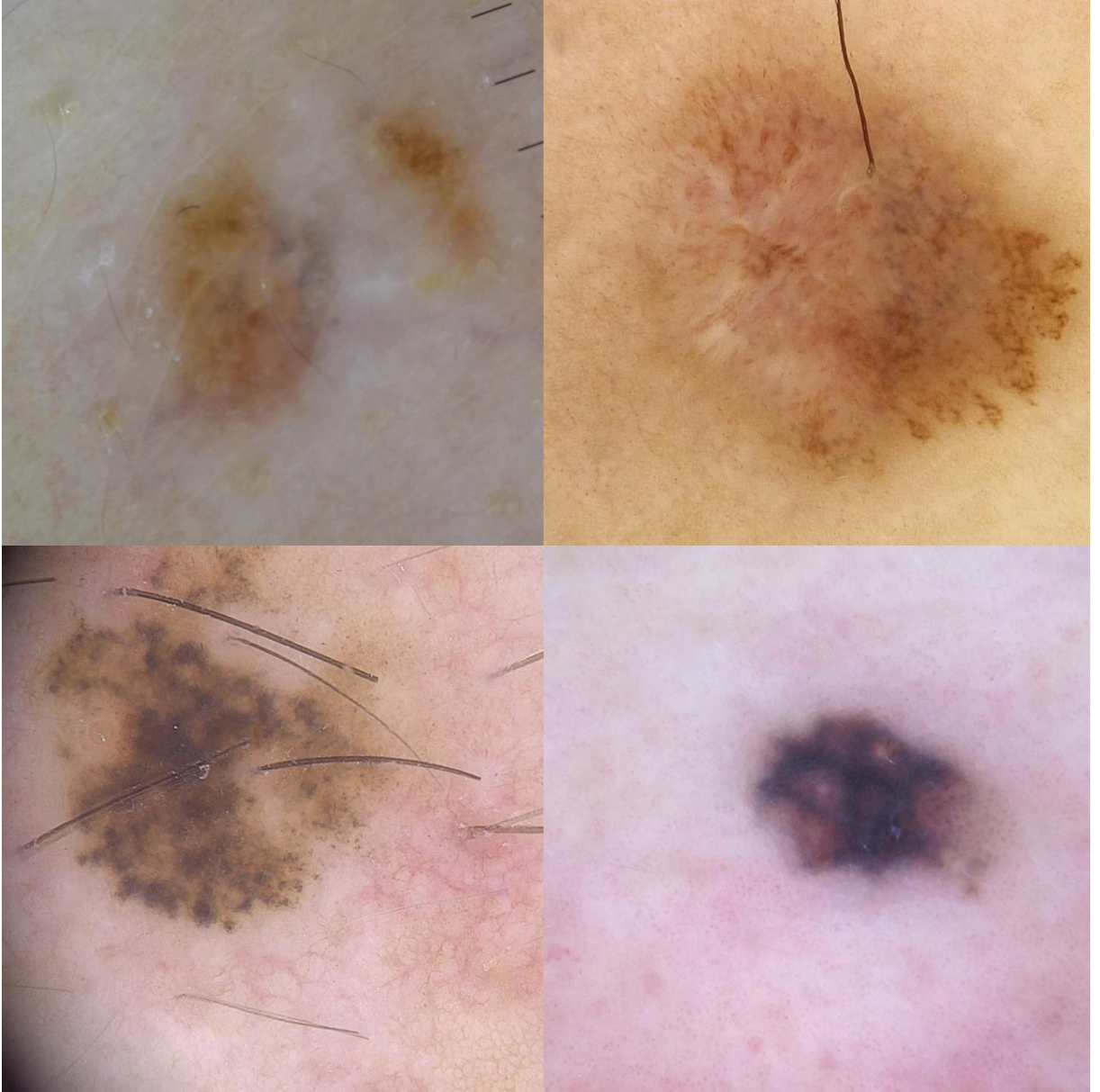
Tablo 6.3. Lezyonlarda dermatoskopik olarak izlenen ipuçları

	n	%
Gri veya mavi yapılar	84	68,9
Segmental radyal çizgiler veya psödopodlar	42	34,4
Kalın retiküler veya dallanan çizgiler	31	25,4
Eksantrik yapısız alan	19	15,6
Beyaz çizgiler	18	14,8
Açılan çizgiler veya poligonlar	17	13,9
Periferik siyah noktalar veya klodlar	16	13,1
Polimorf damarlar	12	9,8
Sırtlarda paralel çizgiler veya tırnaklarda paralel kaotik çizgiler	1	0,8

Malignite ipuçları açısından yapılan dermatoskopik incelemede bir lezyonda en fazla beş ipucu bulunduğu görülmüştür. Lezyonların %8,22'sinde (n=10) dört, %21,3'ünde (n=26) üç, %36,1'inde (n=44) iki, %23,8'inde ise (n=29) tek ipucu izlenmiştir. Lezyonların %9,8'sinde (n=12) ise melanoma açısından kaos ve ipucu bulunmamaktaydı. Bu lezyonlar 7'si erişkinde yeni gelişen, 5'i ise takipte değişen ve tümünde lezyon periferinde düzensiz klod bulunması nedeniyle eksize edilmiştir (Şekil 6.9). Çalışmamızda periferik düzensiz klod; farklı şekil, büyüklük ve renkte, segmental klodlar olarak tanımlanmış ve tüm lezyonların 47'sinde (%38,5) izlenmiştir. Periferik düzensiz klod içeren lezyonların eksize edildiği yaş grubuna göre dağılımları Tablo 6.4'te gösterilmiştir.

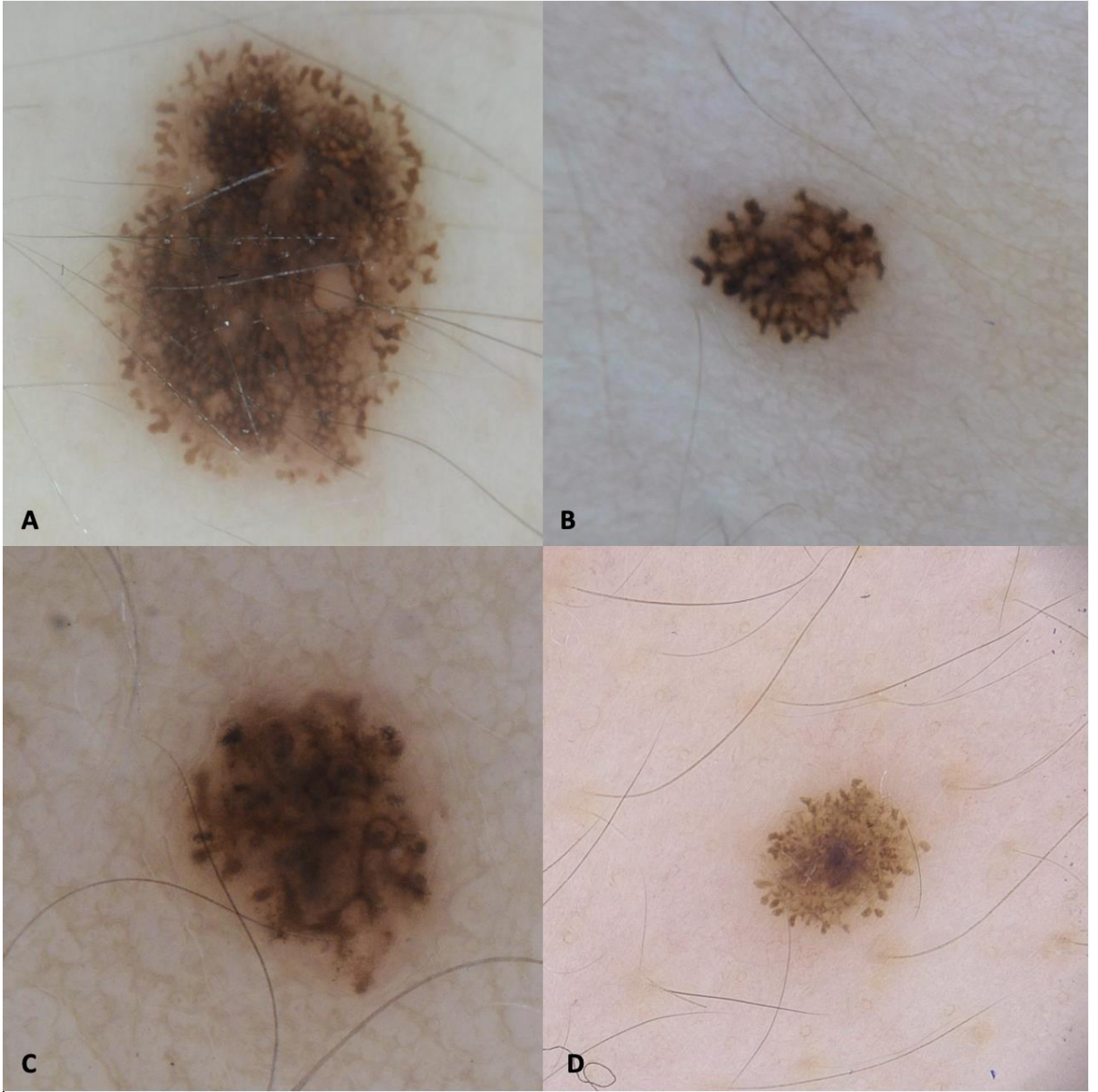
Tablo 6.4. Lezyonlarda periferik düzensiz klod varlığı ve yaşlara göre dağılımı

	n	%
Periferik düzensiz klod	47	
18-35 yaş	34	72,3
36-44 yaş	2	4,2
≥45 yaş	11	23,4



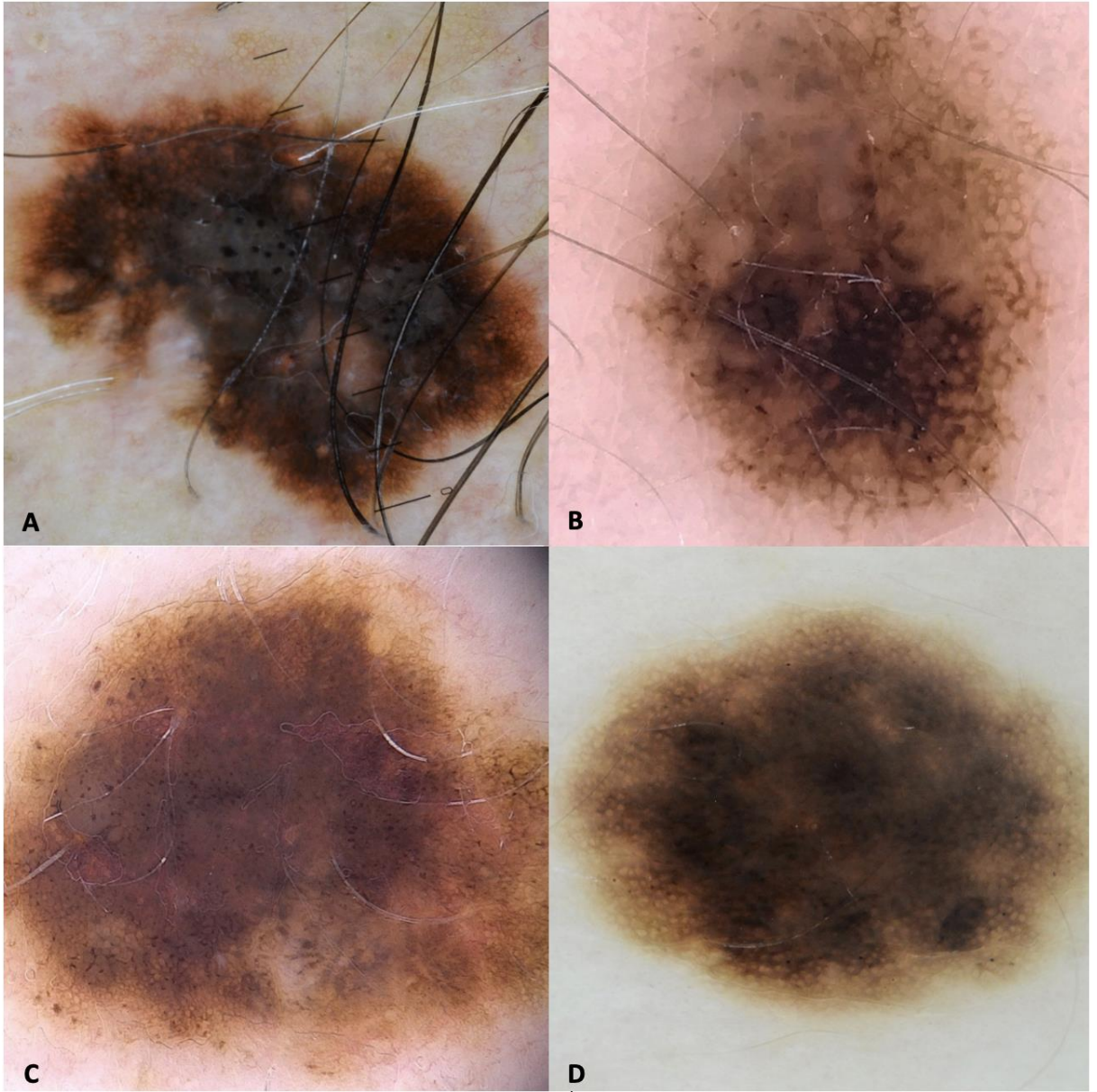
Şekil 6.4. Dermatoskopik incelemede mavi-gri yapılar

A: Eksantrik beyaz ve açık kahverengi yapısız alanlar ile gri nokta ve çizgilerin izlendiği kaotik lezyon **B:** Gri, kahverengi ve beyaz çizgiler ile polimorf damarlar içeren kaotik lezyon **C:** Gri nokta ve klodlardan oluşan kaotik lezyon **D:** Mavi-gri renkli eksantrik yapısız alan, polimorf damarlar



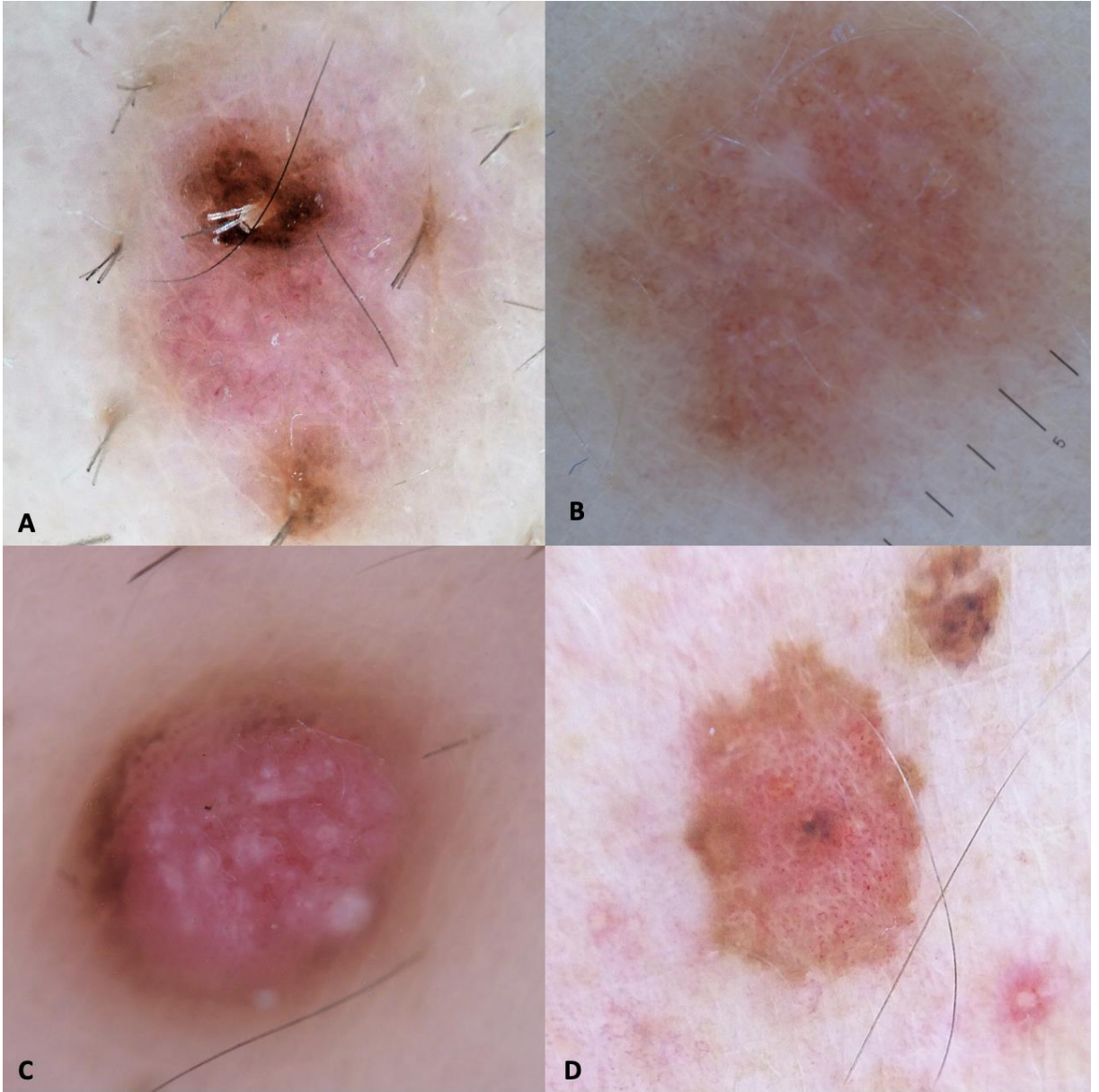
Şekil 6.5. Dermatoskopik incelemede radyal çizgiler veya psödopodlar

A: Segmental periferik psödopodlar, kalın retiküler çizgiler ve periferik düzensiz klodların izlendiği belirgin kaotik lezyon **B:** Çevrede siyah klodlar, segmental periferik psödopodlar ve radyal çizgilerin izlendiği kaotik lezyon **C:** Gri halka ve klodlar, periferik segmental psödopodlar, çevrede siyah nokta ve klodlar ile açılı çizgilerin eşlik ettiği kaotik lezyon **D:** Periferik düzensiz klod ve segmental psödopodların izlendiği kaotik olmayan lezyon



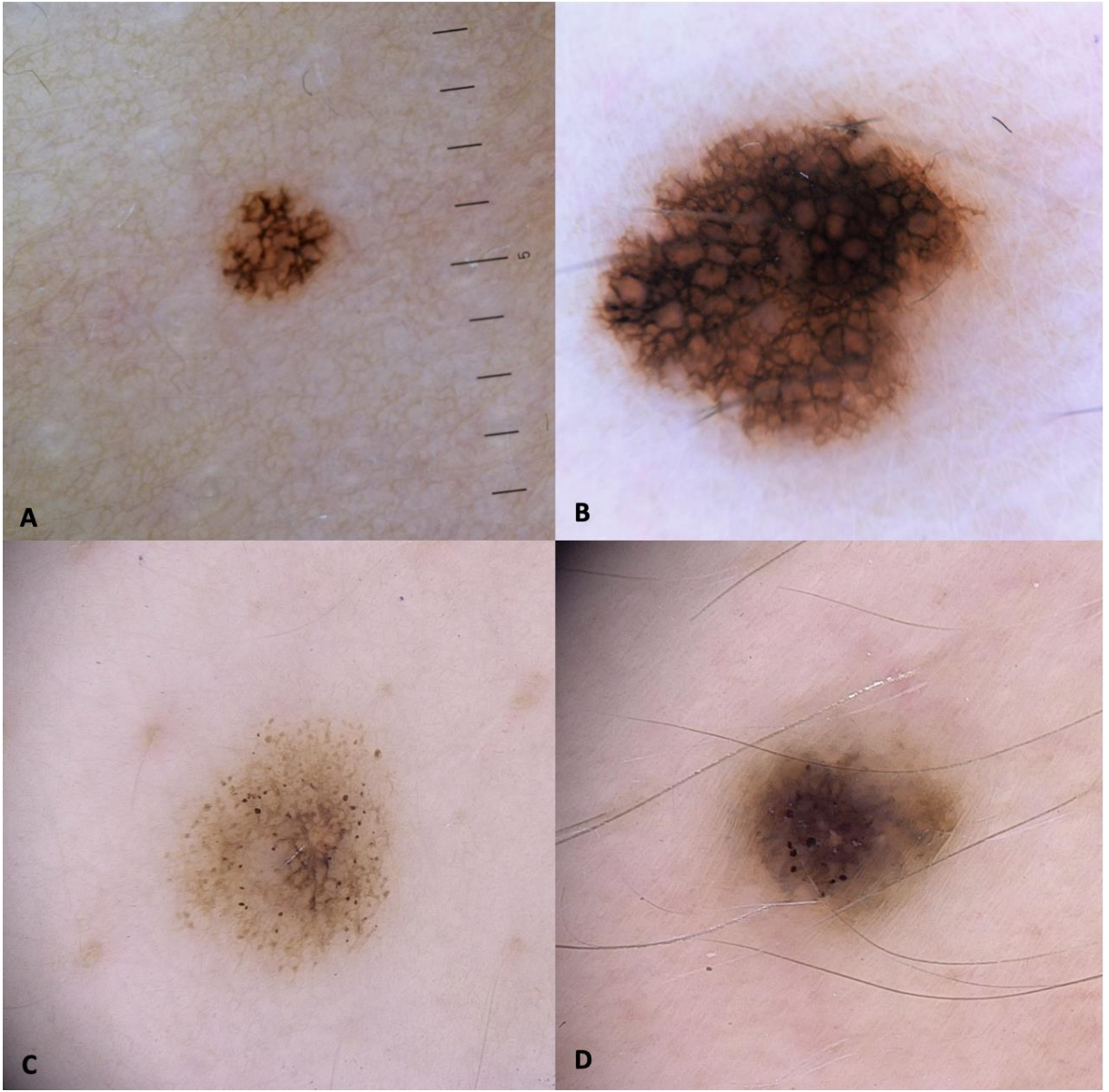
Şekil 6.6. Dermatoskopik incelemede kalın retiküler çizgiler

A: Gri-siyah eksantrik yapısız alan, kalın retiküler çizgilerden oluşan kaotik lezyon **B:** Gri eksantrik yapısız alan ve kalın retiküler çizgilerin izlendiği kaotik lezyon **C:** Kahverengi eksantrik yapısız alan, gri çizgi ve noktalar, kalın retiküler çizgilerden oluşan kaotik lezyon **D:** Merkezde gri renkte yapısız alan, kalın retikülerden oluşan belirgin kaosun izlenmediği lezyon



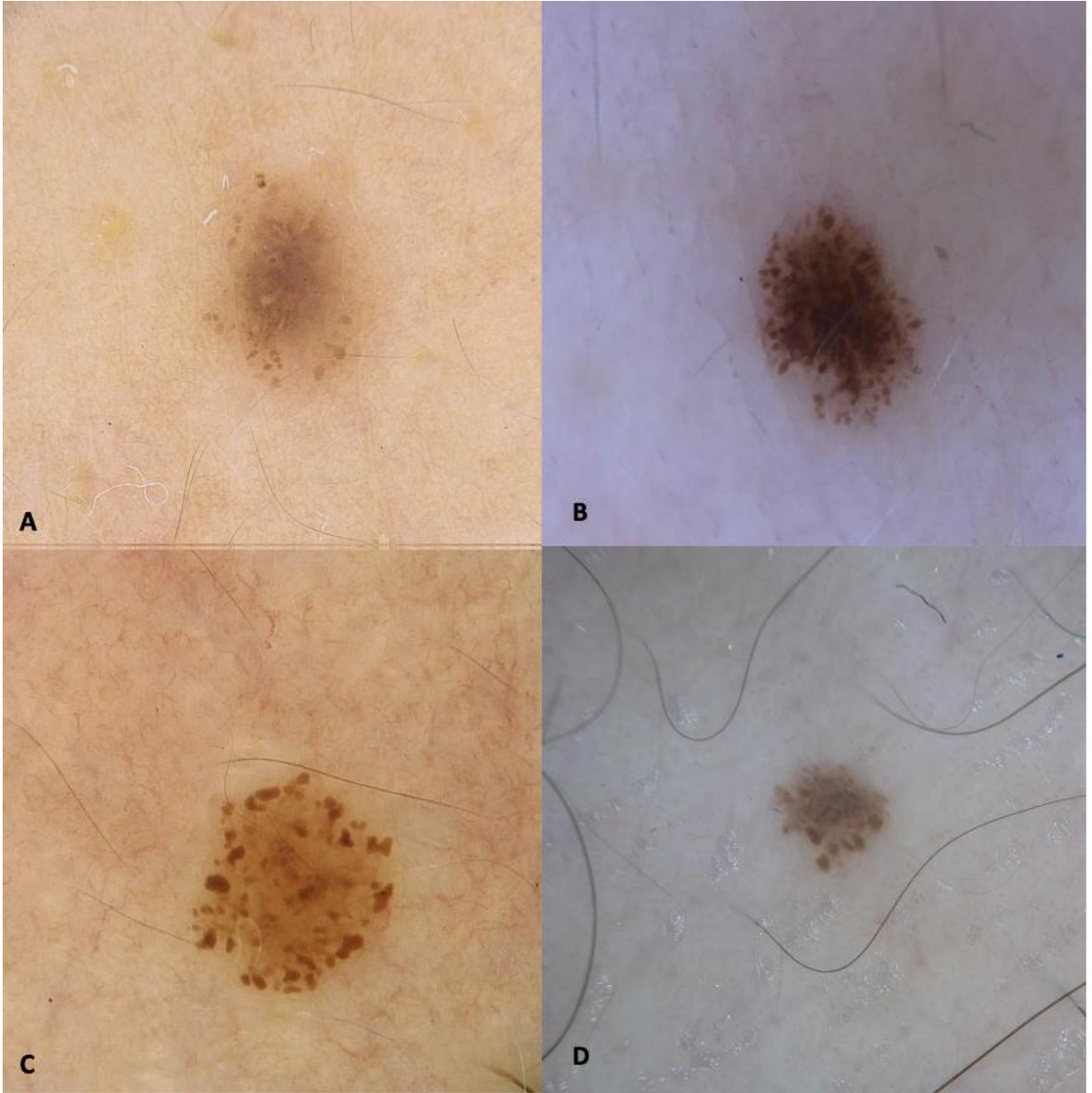
Şekil 6.7. Dermatoskopik incelemede beyaz çizgiler ve polimorf damarlar

A: Beyaz çizgiler, polimorf damarlar ve kahverengi eksantrik yapısız alanın izlendiği kaotik lezyon **B:** Beyaz çizgiler ve polimorf damarların görüldüğü belirgin kaotik izlenmediği lezyon **C:** Eksantrik kahverengi yapısız alan, beyaz çizgiler ve polimorf damarları içeren kaotik nodüler lezyon **D:** Gri yapılar, beyaz çizgiler ve polimorf damarların izlendiği kaotik lezyon



Şekil 6.8. Dermatoskopik incelemede açılı çizgiler ve periferik siyah noktalar

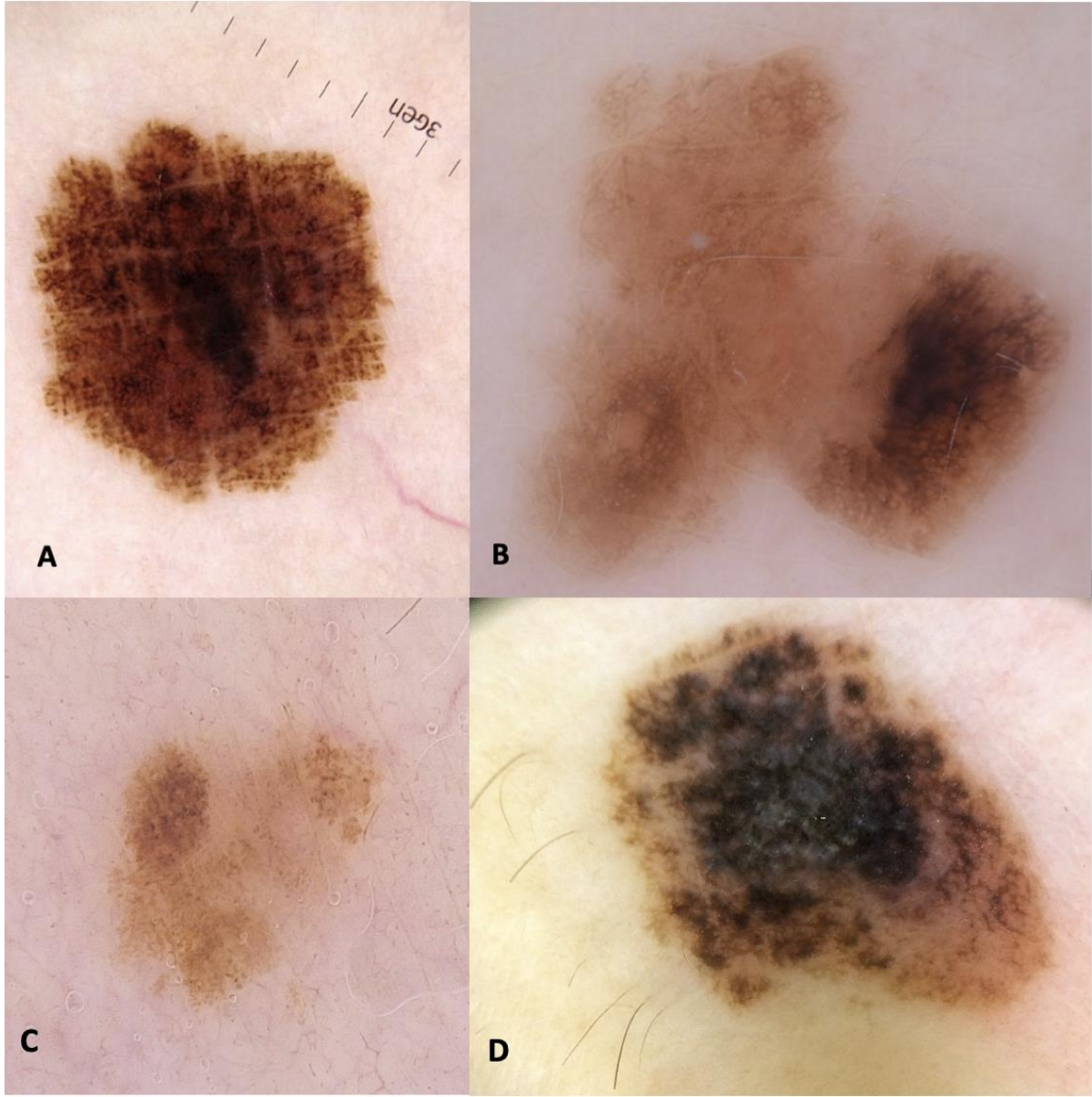
A: Gri çizgiler, segmental periferik radyal çizgiler ve poligonlar izlenen kaotik lezyon **B:** Gri, kahverengi periferik radyal çizgiler, poligonlar içeren kaotik lezyon **C:** Gri poligonlar, çevrede siyah noktaların izlendiği kaotik lezyon **D:** Gri-mavi eksantrik yapısız alan ve çevrede siyah noktaların izlendiği kaotik lezyon



Şekil 6.9. Dermatoskopik incelemede periferik düzensiz klodlar

A: Gri renk ve beyaz çizgilerin eşlik ettiği lezyonun tamamını çevrelemeyen değişik boyut ve şekilde klodların izlendiği kaotik lezyon **B:** Belirgin kaosu izlenmediği, farklı boyutta klodların izlendiği erişkinde takiplerde değişen lezyon **C:** Belirgin kaosu izlenmediği, farklı boyutta ve şekilde klodlar tarafından çevrelenen erişkinde yeni gelişen lezyon **D:** Periferik eksantrik klodlar ve gri mavi rengin izlendiği kaotik olmayan lezyon

Lezyon sınırlarının asimetrik olarak bazı kenarlarda keskin izlenirken bazı kenarlarda kademeli olması malignite için destekleyici bir bulgudur ve çalışmamızda dermatoskopik değerlendirmede bu bulgunun izlendiği lezyonlar gösterilmiştir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10. Dermatoskopik incelemede sınır keskinliğinde kaos

A: Kalın retiküler çizgiler ve gri rengin izlendiği patoloğların ikisinin de melanoma olarak değerlendirdiği kaotik lezyon **B:** Eksantrik yapısız alan, gri renk, periferik radyal çizgiler ve kalın retiküler çizgilerin izlendiği birinci patoloğun MİS, diğerinin melanoma olarak değerlendirdiği kaotik lezyon **C:** Eksantrik yapısız alanın görüldüğü, birinci patoloğun MİS, diğerinin konjenital nevüs olarak değerlendirdiği kaotik lezyon **D:** Gri renk, koyu kahverengi, siyah eksantrik yapısız alanın izlendiği birinci patoloğun melanoma, diğerinin MİS olarak değerlendirdiği lezyon

6.3. Dermatopatolojik Değerlendirme

Çalışmamızda toplam 122 lezyonun, üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'ndaki incelemesinde %50'si (n=61) şiddetli atipiyeye sahip DN, %41'i (n=50) SAMPUS, %9'u (n=11)

atipik spitzoid tümör olarak raporlanmıştır. MELTUMP şeklinde raporlanan lezyon yer almamaktadır. Bu lezyonların dış merkez patologlarından ilki tarafından yeniden değerlendirilmesinde %73,8'i (n=90) nevüs olarak raporlanırken , %8,2'si (n=10) MİS, %13,9'u (n=17) ise invaziv melanoma olmak üzere %22,1'i (n=27) melanoma olarak yorumlanmıştır. Birinci patolog tarafından lezyonların %4,1'inde (n=5) ise malign benign ayrımı yapılamamıştır. Dış merkez patologlarının ikincisi ise lezyonların %77,9'unu (n=95) nevüs, %14,8'i (n=18) MİS ve %5,7'si (n=7) invaziv melanoma olmak üzere %20,5'ini (n=25) melanoma olarak değerlendirmiştir. Lezyonların %1,6'sında (n=2) ikinci patolog tarafından malign benign ayrımı yapılamamıştır.

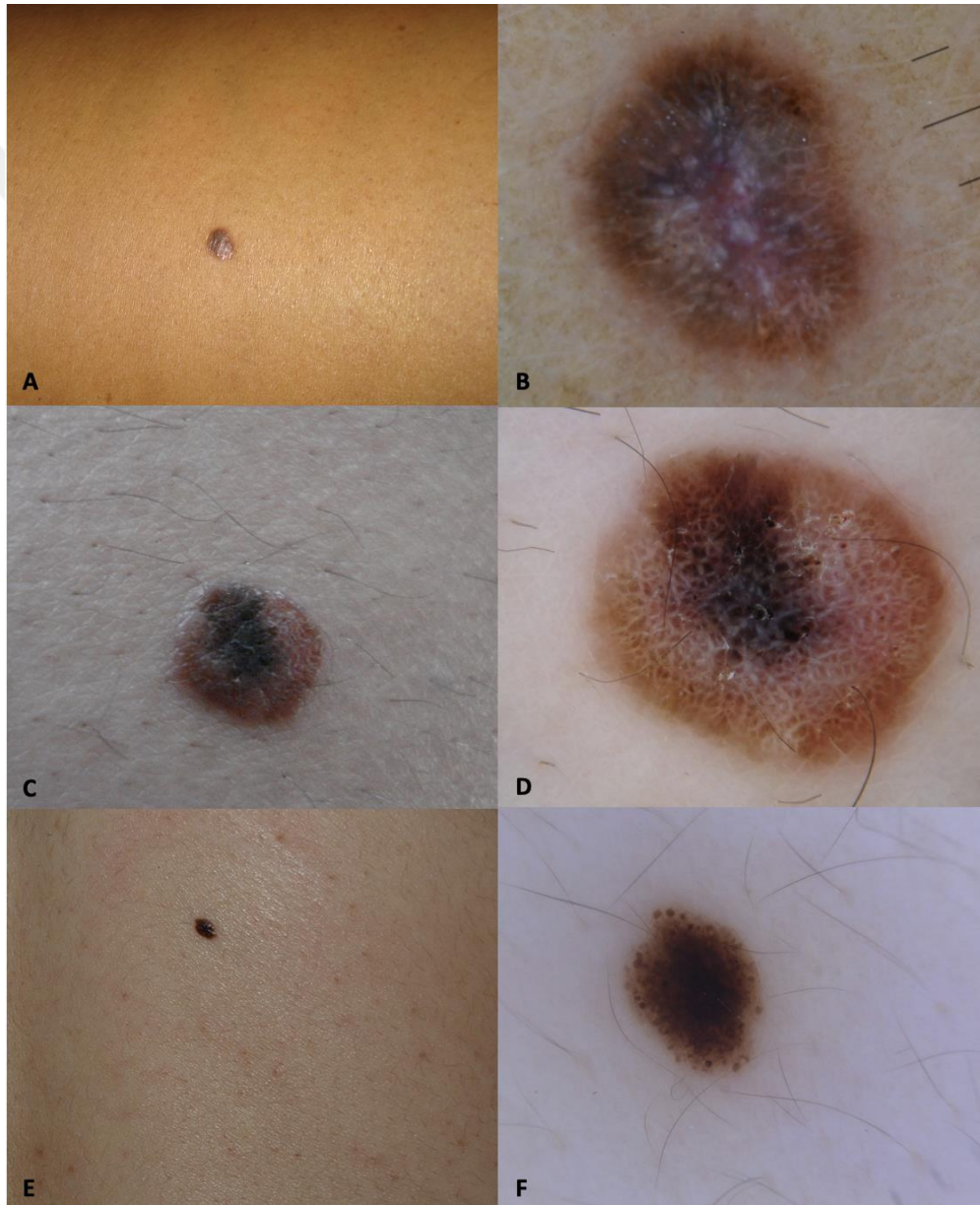
Tablo 6.5. Lezyonların dış merkez patologları tarafından değerlendirilme sonuçları

İkinci Patolog Görüşü					
Birinci Patolog Görüşü		Kararsız (n=2)	Nevüs (n=95)	MİS (n=18)	İnvaziv Melanoma (n=7)
	Kararsız (n=5)	0	4 (%3,3)	0	1 (%0,8)
	Nevüs (n=90)	2 (%1,6)	80 (%65,6)	7 (%5,7)	1 (%0,8)
	MİS (n=10)	0	5 (%4,1)	4 (%3,3)	1 (%0,8)
	İnvaziv Melanoma (n=17)	0	6 (%4,9)	7 (%5,7)	4 (%3,3)

Lezyonların %65,6'sı nevüs, %3,3'ü MİS, %3,3'ü invaziv melanoma olmak üzere %72,1'inde her iki patolog görüş birliğine sahiptir. Dış merkez patolog tanıların karşılaştırılmasında kappa=0,312 olarak bulunmuş ve aralarında orta derecede uyuma (kappa=0,21-0,40)(85) saptanmıştır (p<0,001). Lezyonlar nevüs ve melanoma olarak gruplandırıldığında ise iki dış merkez patoloğu tanıları arasındaki uyum artarak %78,7 olarak izlenmiştir. İkincil değerlendirmeyi yapan patolog görüşleri bu şekilde gruplandırıldığında kappa=0,429 olarak bulunmuş ve aralarında ekseriyetle uyuma (kappa=0,41-0,60)(85) bildirilmiştir (p<0,001).

Birinci patoloğun tanısal ayrım yapamadığı 5 lezyondan biri, ikinci patolog tarafından invaziv melanoma olarak yorumlanmıştır. Aynı zamanda bu patoloğun nevüs olarak değerlendirdiği lezyonlardan biri invaziv, diğerleri MİS olmak üzere 8 lezyon ikinci patolog tarafından melanoma şeklinde raporlanmıştır. İkinci patoloğun nevüs olarak değerlendirdiği lezyonlardan 5'i MİS, 6'sı ise invaziv melanoma olmak üzere 11'i birinci patolog tarafından melanoma olarak değerlendirilmiştir. Tüm lezyonların %15,6'sında iki dış merkez patoloğu arasında malignite açısından görüş ayrılığı olduğu dikkati çekmektedir.

Merkezimizde atipik spitzoid tümör olarak değerlendirilen 11 lezyon mevcuttur. Bunların eksize edildiği hastaların yaş ortalaması $29,18 \pm 11,81$ 'dir. Yetişkin hastalardan eksize edilen vakaları kapsayan çalışmamızda atipik spitzoid tümör tanısı alan hastaların en genci 19, en yaşlısı ise 60 yaşındadır. Bu lezyonların %81,8'i (n=9) her iki patolog tarafından da Spitz nevüs olarak değerlendirilmiştir. Şekil 6.5.'te klinik (A) ve dermatoskopik (B) fotoğrafları görülen lezyon ise her iki dış merkez patoloğu tarafından da melanoma olarak yorumlanan tek spitzoid lezyondur ve 60 yaş ile bu gruptaki en ileri yaştaki hastaya aittir. Klinik (C) ve dermatoskopik (D) fotoğrafları izlenen bir diğer spitzoid tümör ise birinci patolog tarafından melanoma olarak değerlendirilirken, ikinci patolog bu lezyonu Spitz nevüs olarak raporlanmıştır.



Şekil 6.11. Spitzoid lezyonların klinik ve dermatoskopik görüntülerinden örnekler

A: Sol bacakta 5,0x3,9 mm boyutlarında kahverengi-kırmızı papül **B:** Gri, beyaz, kahverengi çizgiler, polimorf damarlar izlenen kaotik lezyon **C:** Sağ uylukta 7,0x5,0 mm boyutlarında açık ve koyu kahverengi alanların izlendiği nodül **D:** Kahverengi eksantrik yapısız alan, beyaz çizgiler ve polimorf damarların izlendiği kaotik lezyon **E:** 2,6x3,8 mm boyutlarında kahverengi papül **F:** Periferik farklı boyutlarda klodların izlendiği kaos içermeyen lezyon

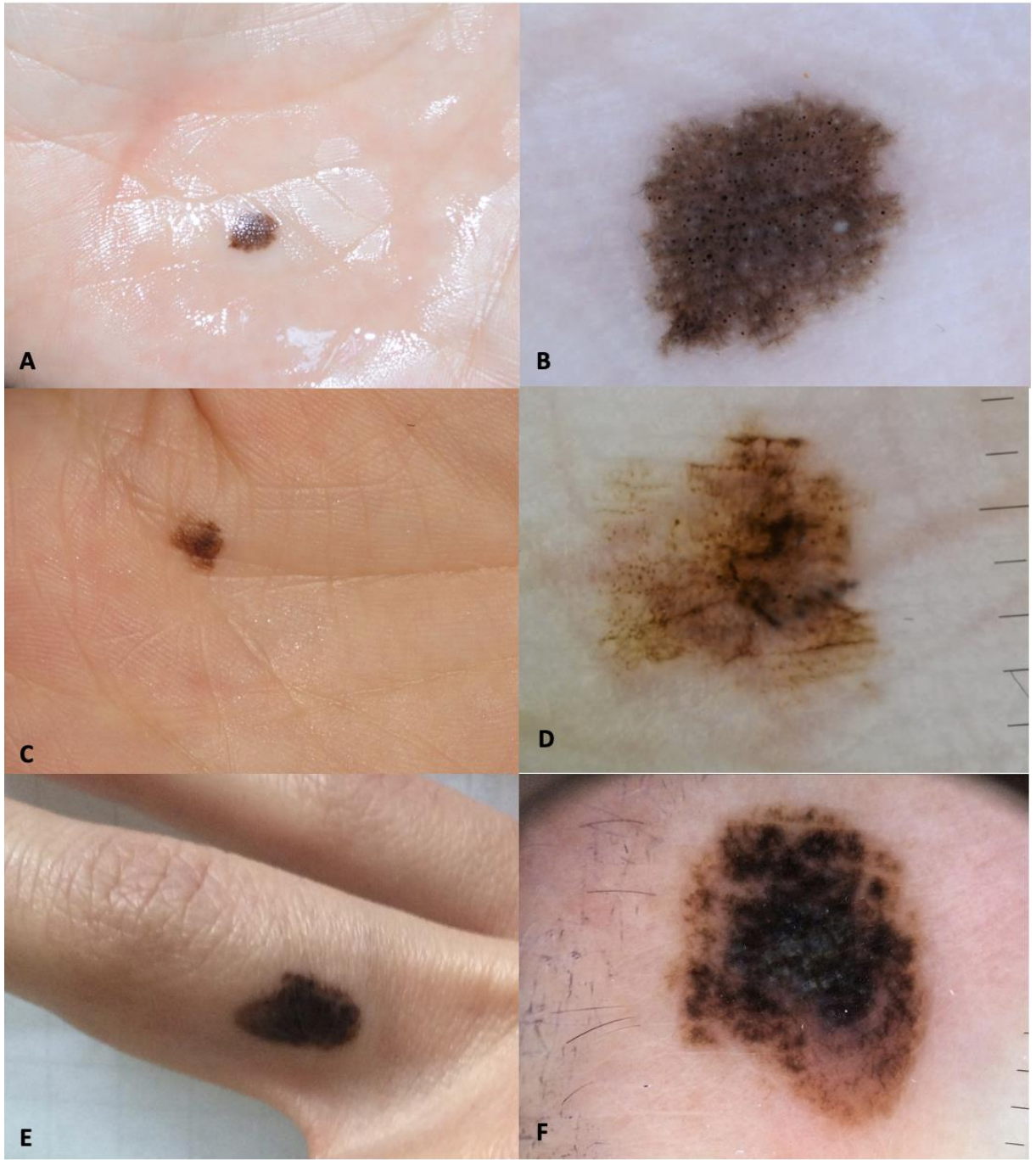
Birinci patoloğun nevüs olarak değerlendirdiği lezyonların boyutu ortalama 3,44x2,69 mm; melanoma olarak değerlendirdiği lezyonların boyutu ise ortalama 6,47x5,02 mm olup boyut artışı ile lezyonun melanoma olarak değerlendirilmesi arasında istatistiki olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,01$). Diğer patoloğun nevüs olarak değerlendirdiği lezyonların boyutu ortalama 3,66x2,86 mm; melanoma olarak değerlendirdiği lezyonların boyutu ise ortalama 5,66x4,46 mm olup boyut artışı ile lezyonun melanoma olarak değerlendirilmesi arasında ilişki izlense de fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,059$).

Birinci patoloğun melanoma olarak değerlendirdiği hastaların %25,9'u kadın, %74,1'i erkek olup; kadınlardan eksize edilen lezyonlarda melanoma oranı %14,6 iken erkeklerden eksize edilen lezyonlarda bu oran %27 idi. İkinci patoloğun melanoma değerlendirdiği hastaların ise %44'ü kadın, %56'sı erkektir. Kadınlardan eksize edilen lezyonlarda melanoma %22,9 iken erkeklerde bu oran %18,9'tür. Cinsiyet ve atipik melanositik proliferasyonların tekrar değerlendirmesindeki tanılar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İlk patoloğ tarafından lezyonları nevüs olarak değerlendirilen hastaların eksizyon tarihindeki yaş ortalamaları $31,20\pm11,07$, melanoma olanların ise $48,66\pm15,62$ olarak hesaplanmıştır. Diğer patoloğun incelemesinde ise nevüs ve melanoma tanıları için yaş ortalamaları sırasıyla $32,55\pm12,29$ ve $45,76\pm16,15$ olarak bulunmuştur. Her iki dış merkez patoloğunun incelemesinde de melanoma olarak değerlendirilen lezyonların hastalardan eksize edildiği yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak büyüktür.

Alt ekstremitedeki lezyonlarının %44,4'ü, üst ekstremitte lezyonlarının %21,9'u, baş boyun lezyonlarının %20'si ve gövdedeki lezyonların %19,7'si birinci patoloğ tarafından melanoma olarak raporlanmıştır. Alt ekstremitte lezyonlarında melanoma tanısı bu patoloğun değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir ($p=0,018$). Diğer patoloğun değerlendirmesinde ise sırasıyla baş-boyun, üst ekstremitte, gövde ve alt ekstremitte lezyonlarında melanoma oranları %20, %21,9, %19,7 ve %22,2'dir; lokalizasyon ve ikinci patoloğun tanıları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızdaki lezyonların $n=3$ 'ü (%2,4) akral alanlarda bulunmaktadır. Bunlardan Şekil 6.12'de klinik (E) ve dermatoskopik (F) olarak izlenen lezyon ilk patoloğ tarafından invaziv diğeri tarafından MİS olmak üzere melanoma olarak değerlendirilmiştir. Şekil 6.12'de gösterilen çalışmadaki diğ akral lezyonlar ise her iki dış merkez patoloğ tarafından da nevüs olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 6.12. Akral lezyonların klinik ve dermatoskopik görüntüleri

A: Sol palmar alanda kahverengi sınırları düzensiz makül **B:** A'da makroskopik olarak izlenen lezyonun dermatoskopisinde; gri renk, periferik siyah noktalar, segmental psödopodlar ve sırtlarda paralel çizgiler **C:** Sağ palmar alanda kahverengi sınırları düzensiz makül **D:** C'de makroskopik olarak izlenen lezyonun dermatoskopisinde; gri ve kahverengi noktalar, gri klodlar, kahverengi çizgiler. **E:** Sağ el 4.parmakta sınırları düzensiz koyu kahverengi-siyah makül **F:** E'de makroskopik olarak izlenen lezyonun dermatoskopisinde; gri renk, koyu kahverengi, siyah eksantrik yapısız alan.

Melanoma öyküsü olan 18 hastadan eksize edilen 31 lezyon ilk patoloğ tarafından değerlendirildiğinde; lezyonların %80,6'sı (n=25) nevüs ve %9,7'si (n=3) melanoma olarak raporlanmıştır. Melanoma öyküsü bulunmayan diğer hastalardan eksize edilen lezyonlarda bu patoloğun belirlediği melanoma oranı ise %26,4'tür. Buna göre melanoma öyküsü olan

hastalardan eksize edilen lezyonlar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olasılıkla melanomayla uyumlu bulunmuştur ($p=0,017$). İkinci patoloğ ise melanoma öyküsü olan hasta lezyonlarındaki melanoma oranını %12,9, olmayanlarınkini %23,1 olarak raporlamıştır ancak fark istatistiksel anlamlı fark değildir.

Çalışma hastalarının %10,3'ünün ($n=10$) ise birinci derece akrabalarında melanoma öyküsü bulunmaktaydı ve bunlardan eksize edilen 11 lezyonun $n=4$ 'ü (%36,4), melanoma öyküsü olmayan hastalardan eksize edilen lezyonların ise $n=23$ 'ü (%20,7) ilk patoloğ tarafından melanoma olarak değerlendirilmiştir. İkinci patoloğ ise aile öyküsü bulunan hastalardan eksize edilen lezyonların %45,5'ini, bulunmayanların ise %18'ini melanoma olarak değerlendirmiştir. Her iki grupta da bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Az, orta, çok ve çok fazla nevüs sayısına sahip hastalardan eksize edilen lezyonların birinci patoloğ tarafından melanoma olarak değerlendirme oranları sırasıyla %39,1 ($n=9$), %19,6 ($n=9$), %18,2 ($n=8$), %11,1 ($n=1$) idi. Nevüs sayısı ve eksize edilen lezyonun birinci patoloğ tarafından melanoma değerlendirilmesi arasında anlamlı ancak negatif bir ilişki izlenmiştir ($p=0,038$). İkinci patoloğ ise az, orta, çok ve çok fazla nevüsü olan hastalardan eksize edilen lezyonları sırasıyla %21,7 ($n=5$), %17,4 ($n=8$), %20,5 ($n=9$) ve %33,3 ($n=3$) melanoma olarak değerlendirmekle birlikte aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

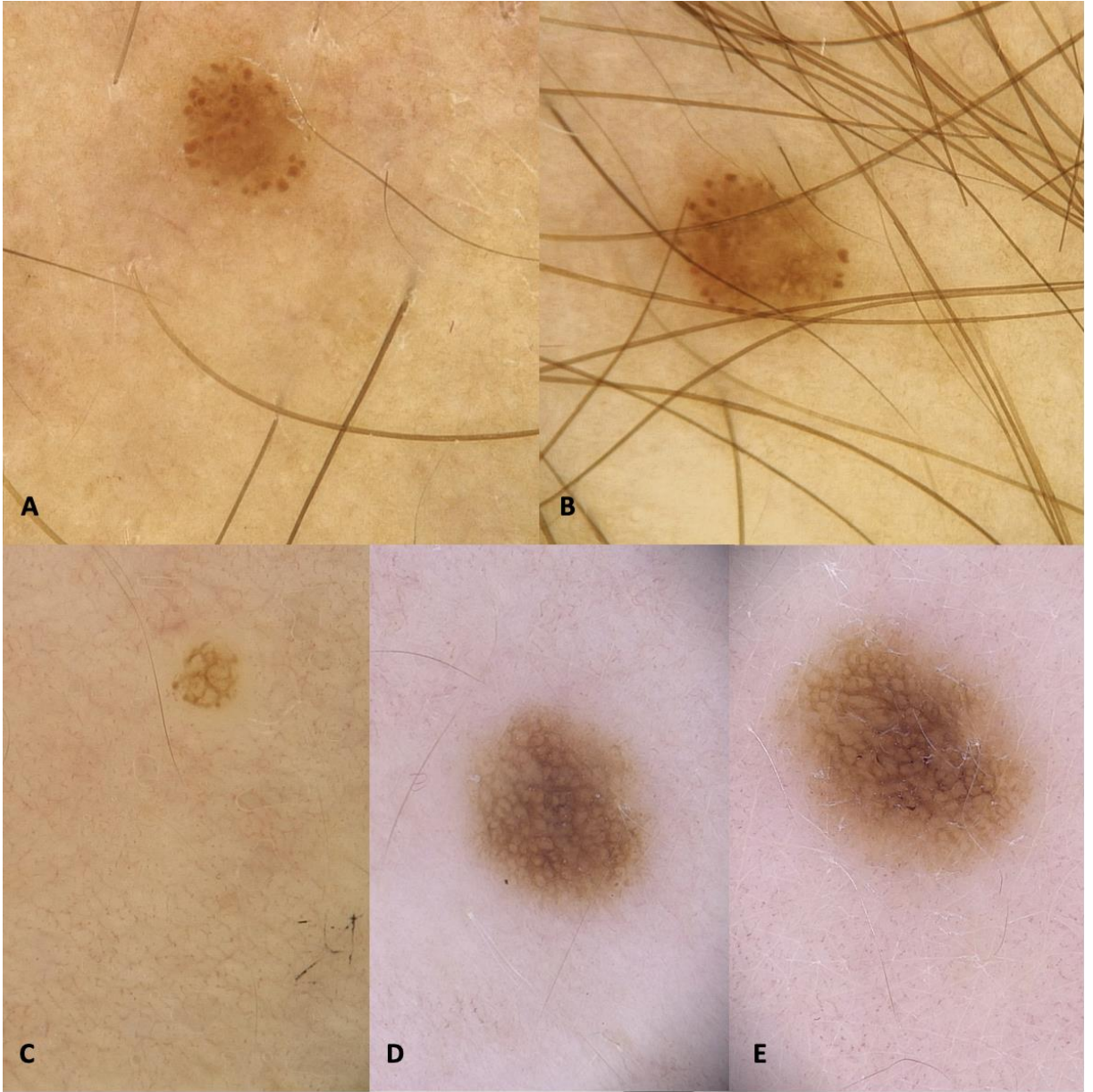
Hastaların dermatolojik muayenesinde %54,6'sında ($n=53$) solar hasara ait bulgular saptanmıştır. Melanoma öyküsü bulunan hastalarda bu oran %61,1'dir. Toplam 122 lezyonun ise %54,1'i ($n=66$) dermatolojik muayenede solar hasarı bulunan hastalara aittir. Her iki patoloğun değerlendirmesinde solar hasarlı deriden eksize edilen lezyonların %27,3'ü melanoma, solar hasar bulunmayan deriden eksize edilen lezyonların ise birinci ve ikinci patoloğ tarafından sırasıyla %16,1'i ve %12,5'i melanoma olarak bulunmuştur. Solar hasarlı deriden eksize edilen lezyonlarda melanoma oranı daha yüksek bulunmasına rağmen her iki patoloğun değerlendirmesine göre bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,231/p=0,08$).

Tüm lezyonların $n=77$ 'si (%63,1) dijital dermatoskopik takip altındaki hastalara aitken; $n=45$ (%36,8) lezyon, takipsiz hastalardan eksize edilmiştir. Birinci patoloğ tarafından yapılan değerlendirmede takipsiz hastalardan eksize edilen lezyonların %35,6'sı ($n=16$), takipli hastalardan eksize edilen lezyonların ise %14,3'ü ($n=11$) melanomadır ($p=0,02$). İkinci patoloğ ise takipsiz hasta lezyonlarının %26,7'sini ($n=12$), takipli hasta lezyonlarının ise %16,9'unu ($n=13$) melanoma olarak değerlendirmiştir, istatistiki olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Dermatoskopik olarak kaotik görülen 66 lezyonun; birinci dış merkez patoloğunun değerlendirmesinde %6,1'inde malign benign ayrımı yapılamamıştır. Lezyonların %62,1'i nevüs, %32,8'i ise melanoma olarak yorumlanmıştır. Kaotik olmayan 56 lezyonda ise aynı patoloğun tanıları %89,3 nevüs ve %10,7 melanomadır. Lezyonda kaos izlenmesi ile birinci patoloğun melanoma tanısı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p=0,001$). Kaotik lezyonların ikinci patoloğın incelenmesinde %75,8'i nevüs, %22,7'si ise melanoma olarak raporlanmıştır. Kaotik olmayan lezyonlarda ise bu patoloğun tanıları %80,4 nevüs, %17,9 melanomadır. Lezyonların %18'inde ise malign benign ayrımı yapılamamıştır. Kaos ile ikinci patoloğun tanısall değerlendirilmesi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

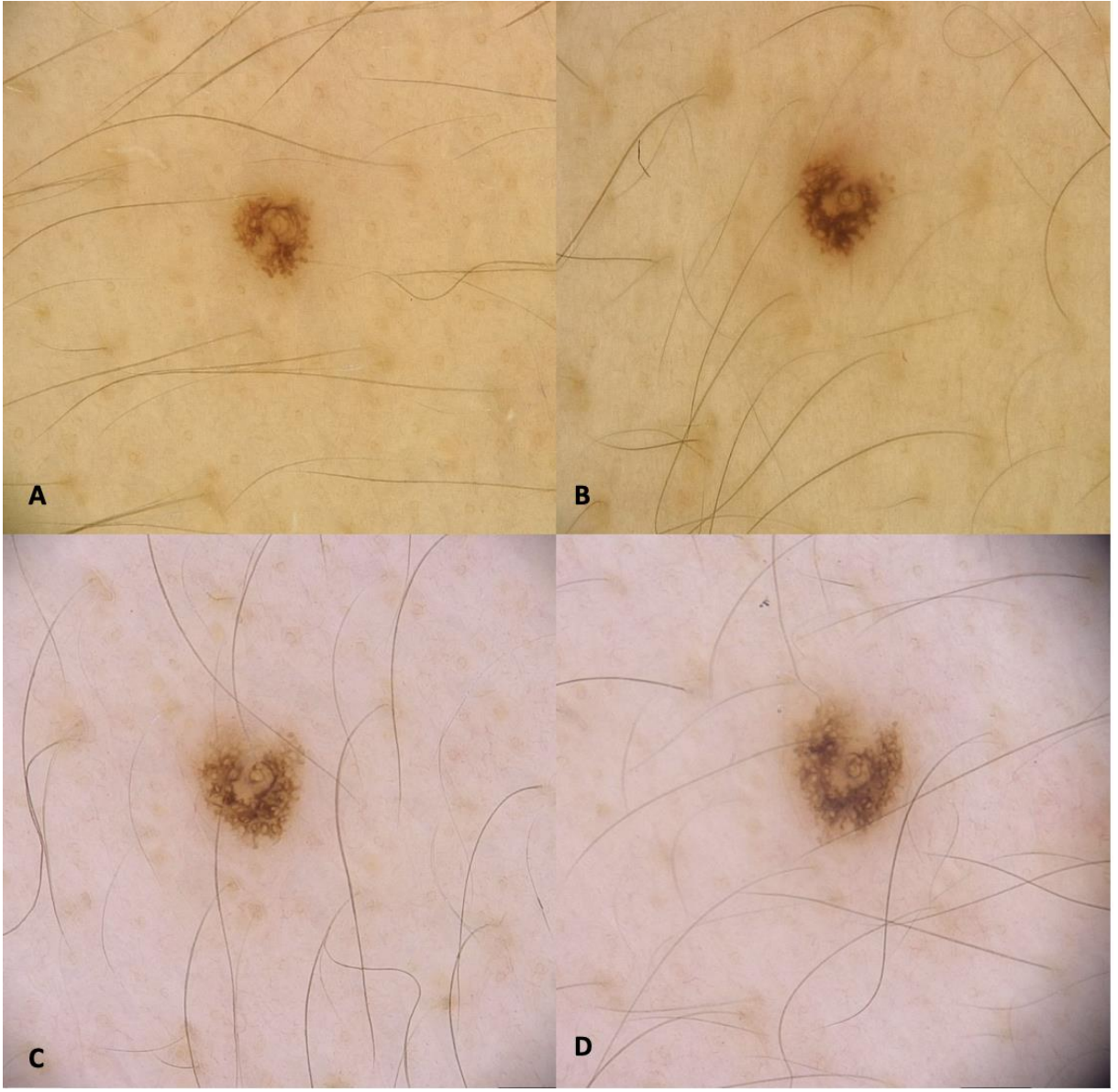
Tablo 6.6. Lezyonların ileri inceleme nedenleri ve dış merkez patoloğları tarafından ikincil değerlendirilme sonuçları

	Birinci Patoloğ			İkinci Patoloğ		
	Kararsız	Nevüs	Melanoma	Kararsız	Nevüs	Melanoma
Kaos var	4	41	21	1	50	15
Kaos var, değişen	-	15	4	-	15	4
Kaos var, yeni gelişen	3	9	3	1	11	3
Kaos yok	1	49	6	1	45	10
Yetişkinde değişen lezyon	-	24	1	-	21	4
Nodüler veya küçük lezyon	1	24	4	1	23	5
Pigmentli halka/gri renk içeren baş boyun lezyonları	-	-	1	-	-	1
Akrall paralel sırt paternine sahip lezyonlar	-	1	-	-	1	-



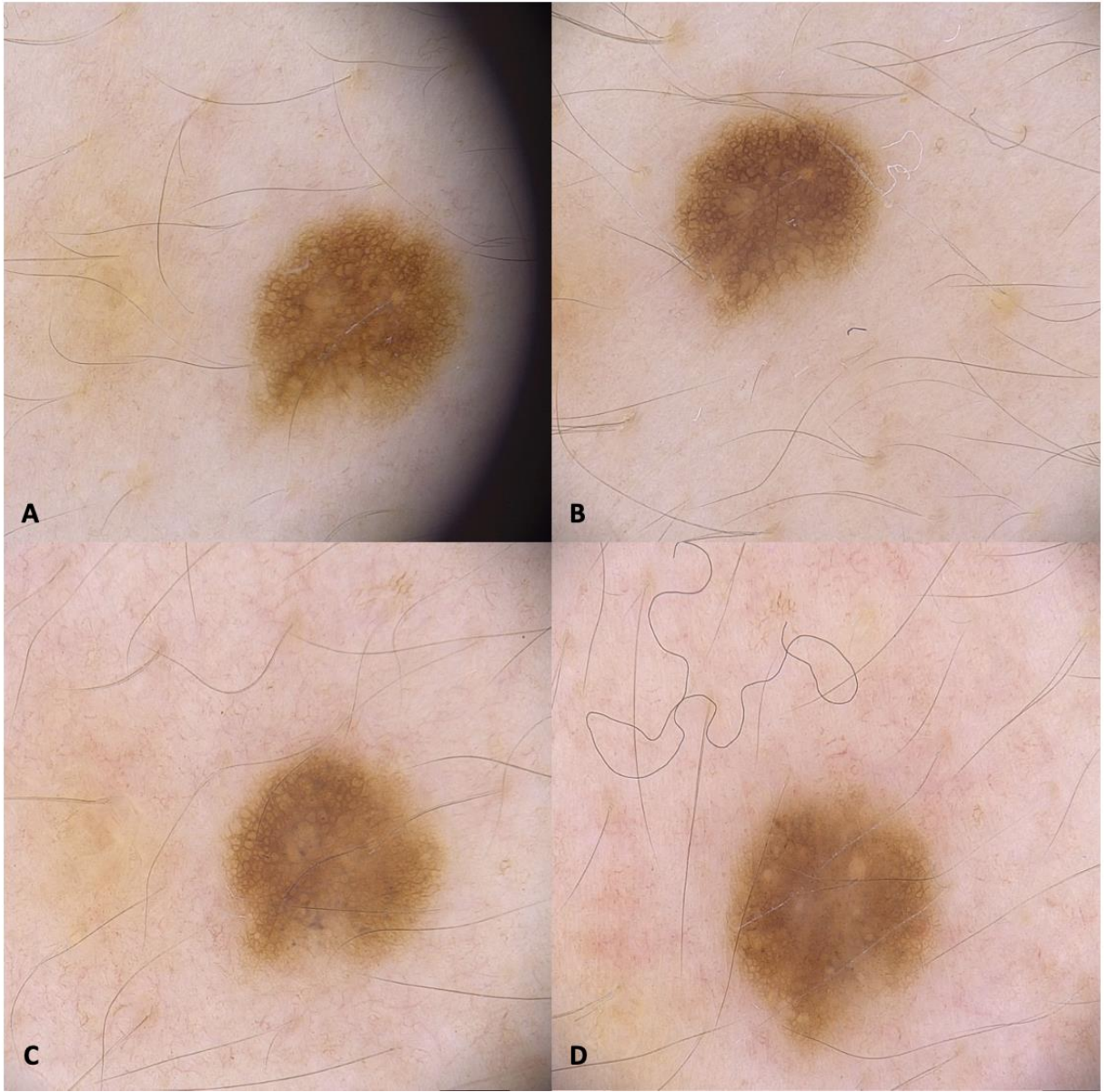
Şekil 6.13. Dermatoskopik takipte değişim, kaos içermeyen lezyonlar

A: Periferik düzensiz klod içeren üst ekstremité lezyonu **B:** A'daki lezyonun 4 ay sonraki takibinde, değişim ve periferik düzensiz klodlar. Lezyon merkezimizde SAMPUS, 1.patolog tarafından MİS, 2.patolog tarafından olarak Clark nevüs olarak raporlanmıştır. **C:** Periferik radyal çizgiler ve birkaç periferik klod içeren abdomen lezyonu **D:** B'deki lezyonun 14 ay sonraki takibinde değişim **E:** B'deki lezyonun 20 ay sonraki değerlendirilmesinde, değişim, gri renk ve kalın retiküler çizgiler. Lezyon merkezimizde şiddetli atipi, 1.patolog tarafından nevüs, 2.patolog tarafından ise MİS olarak raporlanmıştır.



Şekil 6.14. Dermatoskopik takipte değişim

A: Periferik psödopodların izlendiği lezyon **B:** Lezyonun 3.ay takibi **C:** Lezyonun 6.ay takibi **D:** 9.ay takibinde bazal haline göre dermatoskopik olarak belirgin değişim izlenen, gri renk ve açılı çizgilerin izlendiği lezyon; merkezimizde şiddetli atipi, 1.patolog tarafından nevüs, 2.patolog tarafından MİS olarak raporlanmıştır.



Şekil 6.15. Dermatoskopik takipte değişim

A: Kalın retiküler çizgilerin izlendiği kaosu olmadığı lezyon **B:** 3.ay takibi **C:** 9.ay takibi, gri nokta ve klodlar **D:** 12.ay takibi, gri noktalar ve halkaların izlendiği lezyon merkezimizde şiddetli atipi, 1.patolog tarafından nevüs, 2.patolog tarafından MİS olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 6.7. Lezyonlarda bulunan ipuçları ve dış merkez patologlarının ikincil değerlendirme sonuçları

	Birinci Patolog			İkinci Patolog		
	Kararsız	Nevüs	Melanoma	Kararsız	Nevüs	Melanoma
Gri veya mavi yapılar	3	60	21	1	61	22
Segmental radyal çizgiler/ psödopodlar	-	37	3	1	36	5
Kalın retiküler/ dallanan çizgiler	-	22	9	-	22	9
Eksantrik yapısız alan	-	10	9	-	14	5
Beyaz çizgiler	-	9	9	1	10	7
Açılanan çizgiler/poligonlar	-	10	5	-	12	5
Periferik siyah noktalar/ klodlar	-	13	3	1	14	1
Polimorf damarlar	-	8	4	-	9	3
Sırtlarda paralel çizgiler/ tırnaklarda paralel kaotik çizgiler	-	1	-	-	1	-

Dermatoskopik ipuçları ile birinci dış merkez patoloğun değerlendirmesi arasındaki ilişki incelendiğinde eksantrik yapısız alan izlenen n=19 lezyonda melanoma oranı %47,4; izlenmeyen n=103 lezyonda bu oran %17,4 olarak bulunmuştur (p=0,026). Gri mavi yapı içeren n=84 lezyonun %25'i, içermeyen lezyonların ise %15,8'i melanoma olarak bildirilmiş ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Periferik siyah nokta ve klod bulunduran n=16 atipik melanositik proliferasyonun %18,8'i, bulundurmayanların ise %22,6'sı bu patolog tarafından melanoma olarak değerlendirilmiştir. Segmental radyal çizgi ve psödopod görülen n=42 lezyonda melanoma oranı %7,1, görülmeyen lezyonlarda ise %30 olarak bulunmuştur. Eksize edilen lezyonlardan n=18'inde beyaz çizgiler mevcuttur ve bu lezyonlarda birinci patoloğun melanoma tanısı %50'dir. Beyaz çizgi içermeyen lezyonlarda ise bu oran %7,7 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014). Kalın retiküler çizgi bulunduran n=31 lezyonda melanoma tanısı %29,9 iken, bulundurmayanlarda %19,8 olup fark anlamlı değildir. Polimorf damar ipucuna sahip 12 lezyonda melanoma %33,3 iken geri kalan lezyonlarda bu oran %20,9'tır ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Poligon ve açılı çizgiler görülen n=17 lezyondan %29,4'ü melanoma, görülmeyen diğer lezyonların ise %21'i melanoma olarak değerlendirilmiş olup fark anlamlı değildir. Sonuç olarak birinci patoloğun atipik melanositik proliferasyonları değerlendirmesinde melanomayla istatistiki ilişkili olan iki ipucu; beyaz

Çizgiler ve eksantrik yapısız alan olarak bulunmuştur. Gri-mavi yapılar, kalın retiküler çizgiler, polimorf damarlar ve poligon ipuçları içeren lezyonların melanoma saptanma oranları yüksek olsa da farklar anlamlı bulunmamıştır. Periferik siyah nokta ve klod varlığı gruplarda benzer olarak izlenmiştir.

İkinci patoloğ değerlendirmesi ve ipuçları arasındaki ilişki incelendiğinde ise eksantrik yapısız alan içeren lezyonların %26,3', iermeyenlerin ise %29,1' melanomadır. Gri veya mavi yapılar bulunan lezyonların %26,2'si melanoma iken, bulunmayan lezyonlarda bu oran %7,9'dur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,038$). Periferik siyah nokta ve klod içeren lezyonların %6,2'si, iermeyenlerin ise %22,6'sı ikinci patoloğ tarafından melanoma olarak değerlendirilmiştir. Segmental radyal çizgi ve psodopod bulunan lezyonlarda melanoma oranı %11,9 iken, bulunmayan lezyonlarda bu oran %25'tir. Beyaz çizgilerin izlendiği lezyonlarda patoloğun melanoma tanı oranı %38,9 iken, izlenmediği lezyonlarda bu oran %17,3 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,035$). Diğer bir ipucu olan kalın retiküler çizgiler bulunduran lezyonların %29'u, bulundurmayanların ise %17,6'sı ikinci patoloğ tarafından melanoma olarak değerlendirilmiştir. Polimorf damar içeren lezyonların %25'i iermeyenlerin ise %20'i melanomadır. İkinci patoloğun raporladığı melanoma oranı poligon içeren lezyonlarda %29,4 iken, iermeyenlerde %19'dur. Sonuç olarak; ikinci patoloğ değerlendirmesine göre gri mavi yapılar ve beyaz çizgilerin varlığı melanoma ile ilişkilidir. Kalın retiküler çizgiler, polimorf damarlar ve poligon içeren lezyonlarda melanoma tanısı daha fazla konulmuş olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda lezyonların %38,5'inde ($n=47$) dermatoskopik olarak periferik düzensiz klodlar izlenmiştir. Dış merkez patoloğları bu lezyonların sadece %8,5'ini ($n=4$) melanoma olarak raporlamıştır. Çalışmadaki diğer lezyonlara göre melanoma oranı anlamlı olarak düşüktür ($p=0,005/ p=0,009$). Bu lezyonların yaş gruplarına ve dış merkez patoloğlarının görüşlerine göre karşılaştırılması Tablo 6.8'de gösterilmiştir.

Tablo 6.8. Periferik düzensiz klod izlenen lezyonların dış merkez patoloğlarının ikincil değerlendirmesine göre dağılımı

	1.patolog			2.patolog		
	Kararsız	Nevüs	Melanoma	Kararsız	Nevüs	Melanoma
18-35	-	34	-	-	33	1
36-44	-	1	1	-	2	-
≥45	2	6	3	-	8	3
Total	2	41	4	-	43	4

Yaş aralığı 18-35 arasında eksise edilen 71 lezyon bulunmaktadır. Bunların %47,9'unda (n=34) periferik klodlar izlenmiştir. Birinci patoloğun değerlendirmesinde bu yaş grubunda periferik düzensiz klod izlenen lezyonların tamamı, ikinci patoloğunkinde ise %97'si nevüs olarak izlenmiştir. 36-45 yaş aralığında eksise edilen 26 lezyon bulunmaktadır. Bunların %7,7'sinde (n=2) periferik düzensiz klod izlenmiştir. İlk patoloğ lezyonların birini nevüs, diğerini melanoma; ikinci patoloğ ise iki lezyonu da nevüs olarak raporlamıştır. 45 yaş ve üstünde eksise edilen 25 lezyon vardır. Bunların %44'ünde (n=11) periferik düzensiz klod izlenmiştir ve ilk patoloğ lezyonların %54,5'ini nevüs, %27,2'sini melanoma olarak raporlanmıştır. Diğer patoloğ ise bu lezyonların %72,7'sini nevüs, %27,2'sini melanoma olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızda dermatoskopik periferik klod varlığının artan yaş gruplarında, melanomayla ilişkili olduğu her iki patoloğ değerlendirilmesinde gösterilmiştir (p=0,005/p=0,009).

Çalışmamızdaki lezyonların %9,8'sinde (n=12) kaos izlenmemesine rağmen erişkinde yeni gelişen veya değişen lezyon olması nedeniyle ileri incelemede değerlendirilmiş ve ipucu olmamasına rağmen periferik düzensiz klod varlığı nedeniyle eksise edilmiştir. Bu lezyonlardan 9'u, 18-35 yaş aralığında; biri 36-44 yaş aralığında; ikisi ise 45 yaş üstü grupta yer almaktadır. Birinci patoloğ lezyonların %16,7'sini (n=2) MİS olarak değerlendirmiş olup diğer patoloğ bu lezyonların tamamını nevüs olarak raporlamıştır. Birinci patoloğun MİS olarak değerlendirdiği lezyonlardan biri 36-44 yaş grubunda takipte değişen lezyon, diğeri ise ≥45 yaş grubunda yeni gelişen lezyondur.

Dermatoskopik incelemede lezyonlardaki ipucu sayıları daha önce belirtildiği üzere lezyonların sadece birinde beş, %8,2'sinde (n=10) dört, %21,3'ünde (n=26) üç, %36,1'inde (n=44) iki, %23,8'inde (n=29) ise tek ipucu izlenmiştir. Birinci patoloğ tarafından yapılan değerlendirmede beş ipucuna sahip tek lezyon invaziv melanoma olarak raporlanmıştır. Ayrıca

dört ipucu izlenen lezyonların %40'ı (n=4), üç ipucu izlenen lezyonların %23,1'i (n=6), iki ipucu izlenenlerin %22,7'si (n=10) ve tek ipucu içeren lezyonların %13,8'i melanoma olarak değerlendirilmiştir. Lezyondaki ipucu sayısı arttıkça birinci dış merkez patoloğunun atipik melanositik proliferasyonu melanoma olarak değerlendirme ihtimali artmıştır ($p<0,001$). İkinci patoloğ beş ipucuna sahip tek lezyonu nevüs olarak değerlendirmiş olup, tek ipucu bulunan lezyonların %10,3'ü (n=3), iki ipucu bulunan lezyonların %31,8'i (n=14), üç ipucu bulunan lezyonların %23,1'i (n=6) ve dört ipucuna sahip lezyonların %20'si (n=2) melanoma olarak raporlanmıştır.

7. TARTIŞMA

Ortak bir terminoloji ve tanı kodu olmaması nedeniyle atipik melanositik proliferasyonların insidansı bilinmemektedir ancak klinik pratikte nadir değildir (4). Nybakken ve arkadaşları, 400 intradermal nevüsü kapsayan retrospektif çalışmada lezyonların %6,2'sini AJMH olarak değerlendirilmiştir (20). Çalışmamızda ise 2013-2019 yılları arasındaki 6 yıllık dönemde 122 lezyon, şiddetli atipi gösteren DN, atipik spitzoid tümör veya SAMPUS tanısı almış olup atipik melanositik proliferasyonların yıllık insidansı 20,3'tür. Anabilim Dalımızın 2007-2016 yılları arasındaki verilerinin incelendiği retrospektif çalışmada ise on yıllık çalışma döneminde 183 primer kutanöz melanoma tanısı konulmuş olup, ortalama primer kutanöz melanoma insidansı 18,3 olarak belirlenmiştir (19).

Çalışmalarda atipik melanositik proliferasyonların kadınların alt ekstremitelerinde daha sık rastlandığı bildirilmiştir (21-23). DNIEMD tanısı alan 263 lezyonun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada lezyonların %82'si kadınlarda ve %71'i alt ekstremitelerde yer almaktadır (24). Çalışmamızdaki lezyonların ise %60,7'si erkeklerden eksize edilmiştir ve en sık lokalizasyon %62,3 ile gövdedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak lezyonların sadece %7,4'si alt ekstremitelerde yer almaktadır.

Melanomanın alt tiplerine göre sık görüldüğü lokalizasyonlar değişmektedir. Yüzeyel yayılan melanoma daha çok sırtta ve alt ekstremitelerde görülürken; nodüler melanoma en sık gövde, baş ve boyunda izlenir. Lentigo malign melanoma ise yüz başta olmak üzere kronik güneş hasarının olduğu alanlarda gelişmektedir (1). Çalışmamızdaki atipik melanositik proliferasyonların birinci patoloğ tarafından tekrar değerlendirmesinde alt ekstremit

lezyonlarının %44,4'ü, üst ekstremité lezyonlarının %21,9'u, baş boyun lezyonlarının %20'si ve gövdedeki lezyonların %19,7'si melanoma olarak raporlanmıştır. Alt ekstremitéden eksize edilen lezyonlarda melanoma tanısı istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir ($p=0,018$). Diğér patoloğün tanısál görüşü ve lokalizasyon arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir.

Akral yerleşimli melanoma nispeten nadirdir ve tüm melanomaların %5'den azını oluşturmaktadır (1). Çalışmamızdaki lezyonların %2,4'ü ($n=3$) akral bölgede yer almaktadır; bu lezyonlardan sadece biri her iki patoloğ tarafından invaziv melanoma olarak değérlendirilmiřtir.

Dermatoskopi, erken tanıyı kolaylaştırması, tanısál doğruluğünü artırması ve eksize edilen melanositik lezyonlarda benign/malign oranını azaltması nedeniyle melanoma açısından risk faktörleri bulunan hastaların takibinde yararlıdır. Total vücut fotoğraflanması ve dijital dermatoskopik takip riskli hasta gruplarında tercih edilen yöntemlerdir. Bu izlemler özellikle de malignite ipuçlarının izlenmediğı erken dönem lezyonlarda morfolojik değışikliklerin saptanmasıyla tanıya imkan vermektedir (26). Çalışmamızda yer alan 97 hastanın %56,7'si lezyonları eksize edildiğı sırada dijital dermatoskopi takibi altında olup, %25,8'si ise atipik melanositik proliferasyon tanısı sonrasında takibe alınmıştır. Lezyonların ise $n=77$ 'si (%63,1) dijital dermatoskopik takip altındaki hastalara aitken, $n=45$ (%36,8) lezyon takipsiz hastalardan eksize edilmiştir. Birinci patoloğ tarafından yapılan değérlelendirmede takipsiz hastalardan eksize edilen lezyonların %35,6'sı ($n=16$), takipli hastalardan eksize edilen lezyonların %14,3'ü ($n=11$) melanoma olarak izlenmiştir ($p=0,02$). İkinci patoloğ ise takipsiz hasta lezyonlarının %26,7'sini ($n=12$), takipli hasta lezyonlarının ise %16,9'unu ($n=13$) melanoma olarak değérlelendirmiřtir, istatistiki olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Yeni gelişen, değışen lezyonlar nedeniyle kliniğimize başvuru dermatoskopi ünitesine yönlendirilen takipsiz hastalardan eksize edilen lezyonların yeniden değérlendirilmesinde melanoma tanısı; dijital dermatoskopik takip altında olup eksize edilen lezyonlara göre daha yüksektir. Salerny ve arkadaşlarının bir yıl içinde merkezlerinde tanı konulan 215 melanomayı değérlendirildiğı çalışmasında; dijital dermatoskopik takip altında tanı konulan $n=50$ (%23,3) ile klinik şüpheli lezyonların sevki ile tanı konulan $n=165$ (%76,7) melanoma karşılaştırılmıştır. Takip altında tanı konulan melanomaların %70'i, klinik şüpheli lezyonların eksizyonu ile tanı konulan melanomaların ise sadece %27,9 in situ özelliktedir. Klinik takip altında tanı alan hastaların yaş ortalaması (49,9); klinik şüphe nedeniyle merkeze yönlendirilen hastalarinkinden (61,7) anlamlı şekilde daha düşük izlenmiştir (70). Dijital dermatoskopik takip altındaki lezyonlar

henüz hastanın fark edebileceği makroskopik değişimlere uğramadan, daha erken dönemde eksize edildiği için bu lezyonların daha düşük oranda melanoma tanısı izlendiği düşünülmüştür. Takip altında olmaksızın, klinik şüpheli lezyonların dermatopatolojik sekonder değerlendirmesinde melanoma daha yüksek oranda izlenmiştir.

Melanoma için ortalama tanı yaşı da alt tiplerine göre değişmektedir. Yüzeyel yayılan melanoma için ortalama tanı yaşı 51, nodüler melanoma için 56, lentigo malign melanoma için 68 ve akral lentiginöz melanoma için 63 olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizden iki çok merkezli çalışmada alt tip ayırt etmeksizin melanoma için ortalama tanı yaşı 56,4 ve 56,7 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalarda vakaların çoğu invaziv karakterdedir (16, 17). Merkezimiz 10 yıllık melanoma verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada; çalışma süresi boyunca ileri yaş gruplarının oranları (50-69 yaş ve 70 yaş üzeri) azalırken, diğer yaş gruplarının (0-24 yaş ve 25-49 yaş) oranlarının arttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması ise 37,04 olup ilk patoloğ tarafından nevüs olarak değerlendirilen hastaların eksizeyondaki yaş ortalamaları 31,2; melanoma olanların ise 48,7'dir. Diğer patoloğun incelemesinde ise nevüs ve melanoma için yaş ortalamaları sırasıyla 32,5 ve 45,8 olarak hesaplanmıştır. Beklendiği üzere sekonder değerlendirmede melanoma olarak izlenen lezyonların eksize edildiği tarihteki hastaların yaş ortalaması nevüs olarak izlenenlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. Ayrıca ilk patoloğ tarafından melanoma olarak yorumlanan 27 lezyonun %37'si; ikinci patoloğun ise melanomun değerlendirdiği 25 lezyonun %72'si in situ karakterdedir. Gerek düşük ortalama tanı yaşı gerek in situ melanomaların sıklığı ile ilgili farklılıkların merkezimizde melanoma açısından riskli hastaların bilgisayarlı dermatoskopik takibi ve bu konudaki deneyimimizle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Riskli hastalarda dijital dermatoskopi takibinin in situ veya ince melanomaların tanısı arttırdığı meta analizlerle de doğrulanmıştır (71).

Kutanöz melanoma için önemli risk faktörleri; UV maruziyeti, melanositik veya DN varlığı, kişisel ve ailesel melanoma hikayesi, kızılık, açık saç ve göz rengi gibi fenotipik özellikler, Fitzpatrick 1-2 deri tipidir (8, 23). Dijital dermatoskopik takip altındaki 55 hastamızın %27,7'sinde kişisel melanoma öyküsü mevcuttur. Diğer bir risk faktörü olan birinci derece akrabalarda melanoma öyküsü ise takip altındaki hastaların %12,7'sinde bulunmaktadır.

Melanoma öyküsü olan hastaların % 1-8'inin sekonder primer melanoma tanısı aldığı bildirilmiştir (86). Çalışmamızda atipik melanositik lezyonlara sahip hastaların %18,3'ünde

melanoma öyküsü bulunmaktadır. Kişisel melanoma öyküsü olan hastalardan eksize edilen lezyonların birinci patoloğ tarafından değerlendirilmesi sonucu %9,7'si melanoma olarak saptanırken bu oran diğer vakalarda %26,4'tür. Melanoma öyküsü bulunan hastalardan eksize edilen lezyonlar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olasılıkla melanoma olarak değerlendirilmiştir ($p=0,017$). Bu farkın; melanoma öyküsü bulunan hastaların sıklıkla dijital dermatoskopik takip altında olması ve bu hastalarda eksize için eşik değerinin daha düşük tutulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İkinci patoloğ ise melanoma öyküsü bulunan hastalardan eksize edilen lezyonların %12,9'unu, olmayanların ise %23,1'ini melanoma olarak değerlendirmiş olup istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Aile öyküsü; kutanöz melanoma için önemli bir diğer risk faktörü olup; melanoma hastalarının %8-12'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (87). Çalışmamızdaki hastaların %10,3'ünün birinci derece akrabalarında melanoma öyküsü bulunmakta olup bu hastalardan eksize edilen lezyonların birinci ve ikinci patoloğ değerlendirmelerinde melanoma oranı sırasıyla %36,4 ve %45,5 olarak belirlenmiştir. Bu oran aile öyküsü bulunmayanlardan eksize edilen lezyonlarda ise %20,4 ve %18'dir. Ailede melanoma öyküsü ile dış merkez patoloğlarının lezyonları melanoma olarak değerlendirmesi arasında ilişki olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Nevüs sayısı; 100'den fazla nevüs bulunması, 6.89 katlık rölatif risk artışına sebep olacak şekilde melanoma gelişimi için güçlü bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (88). Çalışmamızdaki hastalar vücuttaki toplam nevüs sayısına göre %21,6 az, %39,2 orta, %33 çok, %6,2 çok fazla nevüslü olmak üzere gruplandırılmıştır. Lezyonların birinci patoloğ tarafından melanoma olarak değerlendirme oranları bu gruplarda sırasıyla %39,1, %19,6, %18,2, %11,1'dir. Nevüs sayısı ve eksize edilen lezyonun birinci patoloğ tarafından melanoma değerlendirilmesi arasında anlamlı ancak negatif bir ilişki izlenmiştir. Nevüs sayısı bir risk faktörü olmakla birlikte çoğu melanomanın, az sayıda nevüse sahip hastalarda ortaya çıktığı da gösterilmiştir (89). İkinci patoloğ ise az, orta, çok ve çok fazla nevüsü olan hastalardan eksize edilen lezyonları sırasıyla %21,7, %17,4, %20,5 ve %33,3 melanoma olarak değerlendirmiş olup çok fazla nevüs sayısına sahip hastalardan eksize edilen lezyonlarda daha yüksek oranda melanomaya rastlanmasına rağmen nevüs sayısı ve bu patoloğın değerlendirmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

UV maruziyeti; saç rengi, deri tipi, genetik özellikler ve bronzlaşma geçmişi gibi faktörlerden etkilenecek melanoma için risk faktörü oluşturur (29). Kutanöz melanomaların yaklaşık %60-70'inin UV radyasyona maruziyetten kaynaklandığı bildirilmiştir (28). Çalışmamızdaki hastaların dermatolojik muayenesinde %54,6'sında solar hasara ait bulgular saptanmıştır. Melanoma öyküsü bulunan hastalarda bu oran %61,1'dir. Birinci patoloğun değerlendirmesinde solar hasarı bulunan kişilerden eksize edilen lezyonların %27,3'ü; diğer lezyonların ise %16,1'i melanoma olarak raporlanmıştır. İkinci patoloğun değerlendirmesinde ise bu oran sırasıyla %27,3 ve %12,5 olarak belirlenmiştir. Solar hasarlı kişilerden eksize edilen ve atipik melanositik proliferasyon tanısı alan lezyonların dış merkez patoloğları tarafından yeniden değerlendirilmesinde melanoma oranı daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,231/p=0,08$).

Rosendahl ve arkadaşları, maligniteyi saptamak için tüm pigmentli deri lezyonlarına uygulanan bir yöntem olan 'Kaos ve İpuçları' algoritmasını geliştirmişlerdir. Bu algorithmada lezyonlar öncelikle kaos varlığı açısından değerlendirilir. Kaos varlığında; eksantrik yapısız alan (deri rengi hariç), gri veya mavi yapılar, periferik siyah noktalar veya klodlar, segmental radyal çizgiler veya psödopodlar, beyaz çizgiler, kalın retiküler veya dallanan çizgiler, polimorf damarlar ve sırtlarda paralel çizgiler veya tırnaklarda paralel kaotik çizgiler olan ipuçları açısından incelenir (60). Jaimes ve arkadaşları tarafından tanımlanan açılı çizgiler ise kronik güneş hasarlı derideki melanomaların kendine özgü bir bulgusu olduğu için algorithmaya eklenmiştir (90). Pigmentli lezyonlarda malignitenin tanısında bu yöntemin sensitivitesi %90,6 ve spesifitesi %62,7 olarak saptanmıştır. Sensitiviteyi artırmak için yetişkinde değişen, bilinen benign lezyonun morfolojisinden yoksun nodüler veya küçük, bilinen benign bir morfolojiye sahip olmayan pigmentli halka veya gri renk içeren baş boyun lezyonlarının ve akral paralel sırt paternine sahip lezyonların kaos içermese bile ipuçları açısından değerlendirilmesi önerilmiştir (47). Çalışmamızda lezyonların %54,1'inde dermatoskopik incelemede kaos saptanmıştır. Kaotik olmayan lezyonların %44,6'sı yetişkinde değişim göstermesi, %51,7'si nodüler veya küçük lezyon olması, bir tanesi baş boyun bölgesinde gri halka içermesi, bir diğeri ise akral sırt paternine sahip olması nedeniyle yapılan ileri inceleme sonucu eksize edilmiştir. Kaotik lezyonlar yeniden değerlendirildiğinde birinci dış merkez patoloğu lezyonların %32,8'ini, ikinci patoloğun ise %22,7'sini melanoma olarak bildirmiştir. Kaotik olmayan lezyonlarda melanoma oranı ise sırasıyla %10,7 ve %17,9'dur. Her iki patoloğun değerlendirilmesinde de kaotik

lezyonlarda beklenildiği üzere daha yüksek melanoma saptanmış olup, bu fark birinci patoloğ değerlendirmesi için anlamlıdır.

Lezyonların dermatoskopik değerlendirilmesinde ipuçlarının sıklıkları sırasıyla gri veya mavi yapılar (%68,9), segmental radyal çizgiler veya psödopodlar (%34,4), kalın retiküler veya dallanan çizgiler (%25,4), eksantrik yapısız alan (%15,6), beyaz çizgiler (%14,8), açılan çizgiler veya poligonlar (%13,9), periferik siyah noktalar veya klodlar (%13,1), polimorf damarlar (%9,8) ve sırtlarda paralel çizgiler (%0,8) idi. Dermatoskopik malignite ipuçları ile atipik melanositik proliferasyonların yeniden değerlendirmesi arasındaki ilişki incelendiğinde gri mavi yapı içeren lezyonların melanoma olarak değerlendirilme oranları her iki patoloğ için sırasıyla %25 ve %26,2 olup, gri mavi yapılar içermeyenlere göre melanoma oranları daha yüksektir. Segmental radyal çizgiler ve/veya psödopodların varlığı melanoma ile ilişkili görülmemiştir. Kalın retiküler çizgilerin izlendiği lezyonlarda melanoma sırasıyla %29,9 ve %29 olarak belirlenmiştir, izlenmeyen lezyonlara göre istatistiksel anlamlı olmasa da artmıştır. Eksantrik yapısız alan içeren lezyonların %47,4'ü ilk patoloğın; %29,9'u ikinci patoloğın değerlendirmesine göre melanomadır. Beyaz çizgiler izlenen atipik melanositik proliferasyonların %50'si birinci patoloğ tarafından melanoma olarak değerlendirmiştir, bu oran ikinci patoloğ değerlendirmesinde %38,9 olup her iki patoloğ için de melanomayla en çok ilişkili ipucu olarak bulunmuştur. Açılı çizgiler izlenen lezyonlarda melanoma oranı her iki patoloğ için de %29,4'tür. Periferik siyah nokta ve/veya klod bulunduran atipik melanositik proliferasyonların %18,8'i ve %6,2'si melanoma olarak değerlendirilmiş olup, melanoma oranı bu ipucunu içermeyen lezyonlara göre daha düşük izlenmiştir. Polimorf damar içeren lezyonlarda melanoma sırasıyla %33,3 ve %25'tir. Sonuç olarak her iki patoloğın atipik melanositik proliferasyonları yeniden değerlendirmesinde melanomayla istatistiki ilişkili dermatoskopik ipucu; dermal fibrozise işaret eden beyaz çizgilerdir. Birinci patoloğ için eksantrik yapısız alan, ikinci patoloğ için gri mavi yapılar melanoma ile ilişkili istatistiksel anlamlı diğer ipuçlarıdır. Kalın retiküler çizgiler, poligonlar ve polimorf damarlar bulunduran lezyonların melanoma olarak değerlendirme oranı, bu ipuçlarının izlenmediği lezyonlara göre daha yüksek olsa da fark istatistiksel anlamlı değildir.

Çalışmamızda atipik melanositik lezyonlarda patoloğ ile tanısal anlaşmazlık var ise hastanın özellikleri (kişisel-ailesel melanoma öyküsü, yaş, solar hasar, nevüs sayısı), lezyonun öyküsü (değişim, yeni gelişim vb.) ve kaos başta olmak üzere diğer ipuçlarını içeren atipik

dermatoskopik bulguların varlığı durumlarında klinisyen ve patoloğun iletişim içinde çalışmasının önemi ortaya konulmuştur.

Periferik klodlar, radyal çizgiler, psödopodlar gibi dermatoskopik özellikler değişimi ve büyümeyi göstermektedir. Retiküler veya homojen merkezi olan bir lezyonda periferik klodların varlığı büyüme dönemindeki nevüslerle ilişkilendirilmektedir (63). Periferik klod içeren nevüslerin en çok 11-20 yaşındaki bireyler arasında görüldüğü, sonrasında prevalansında hızlı bir düşüşle birlikte 60 yaşından sonra görülmediğini bildirilmiştir (64). Yetişkin yaşta periferik klod içeren lezyonlar hasta özelinde değerlendirilmelidir. Bu lezyonlarda melanoma sıklığı farklı çalışmalarda %0-28 arasında bildirilmiştir. Periferik klodların izlendiği lezyonların değerlendirildiği bir başka çalışmada ileri yaş ve ekstremiteler lokalizasyonu melanoma ile ilişkili bulunmuştur. Atipik özellikte yani şekil, renk, boyut farklılığı olan ve/veya asimetrik dağılmış periferik klodların melanoma açısından riskli olduğu bildirilmiştir (65). Çalışmamızda periferik düzensiz klod; farklı şekil, büyüklükte ve renkte olabilen lezyon çevresinin tamamında izlenmeyen klod olarak tanımlanmış ve lezyonların %38,5'inde izlenmiştir. Bu lezyonlarda melanoma oranı her iki patoloğ tarafından da %8,5 olarak bulunmuş olup çalışmadaki atipik melanositik proliferasyonların tekrar değerlendirilmesinde rastlanan melanoma oranından anlamlı olarak düşüktür. Yaş gruplarına bakıldığında bu lezyonların çoğunlukla 18-35 yaş arasındaki hastalara ait olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda eksize edilen lezyonların neredeyse yarısında (%47,9) düzensiz periferik klodlar mevcuttur. İlk patoloğ bu lezyonların lezyonların tamamını, diğeri ise %97'sini nevüs olarak raporlamıştır. Yaşı 36-44 arasında olan hastalardan eksize edilen 26 lezyonun %7,7'sinde periferik düzensiz klod izlenmiştir ve sadece bir lezyon birinci patoloğ tarafından MİS olarak raporlanmıştır. 45 yaş ve üstünde eksize edilen lezyonların %44'ünde periferik düzensiz klod izlenmiş olup her iki patoloğ bu lezyonların %27,2'sini melanoma olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızda dermatoskopik periferik klod varlığının artan yaşlarda, melanomayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 45 yaş altında periferik düzensiz klod varlığı izlenen lezyonların neredeyse tamamı ise ikincil patoloğ değerlendirmesi sonucu nevüs olarak bildirilmiştir. Bu nedenle diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda periferik klod varlığının genç yaşlarda melanomaya dair ipucundan ziyade büyüme paterni gösteren nevüslere ait dermatoskopik bir bulgu olarak düşünülmüştür.

Melanositik lezyonların özellikle de sınırda lezyonların değerlendirilmesinde patoloğlar arasında görüş farklılıkları sıktır (91). Elder ve arkadaşları, melanositik lezyonların patolojik

değerlendirmesinde alt uzmanlık eğitiminin daha doğru ve tekrarlanabilir sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiş olup, gerektiğinde bir patoloğun fikrinin alınmasını önermiştir. Bu uygulamayla daha kesin histopatolojik tanıları sağlanarak klinik sonuçların iyileştirileceği öngörülmüştür (92). Ronen ve arkadaşlarının bir referans merkezine sevk edilen 1521 melanositik lezyonun retrospektif incelendiği çalışmasında; sevk eden kurumdaki histopatolojik tanı ile bu merkezdeki dermatopatologlar tarafından belirlenen tanıları karşılaştırılmıştır. Klinik yönetimde bir değişikliğe sebep olan farklılıklar majör, olmayanlarsa minör uyumsuzluk olarak belirlenmiştir. İki merkezdeki tanıları arasındaki uyum DN için %72,2, diğer tüm nevüs tipleri için %75,0, MİS için %91,1, invaziv melanoma için %96,1, metastatik melanoma için %99,6 olarak belirlenmiştir. Vakaların %20,2'sinde majör ve %48,8'inde ise minör uyumsuzluklar saptanmıştır (91). Melanositik lezyonların tanısında dermatopatologlar arasındaki uzlaşmanın değerlendirildiği bir başka çalışmada bu oran nevüs /hafif atipi için %95, orta atipi için %64, şiddetli atipi/MİS için %84, T1a melanoma için %88 ve T1b ve ileri invaziv melanomalar için %100 bulunmuştur (93). Çalışmamızda fakültemiz Patoloji Anabilim Dalında şiddetli atipiyeye sahip DN, SAMPUS, atipik spitzoid tümör olarak raporlanan lezyonlar iki ayrı dış merkez patoloğu tarafından değerlendirilmiştir. İlk patolog tarafından yapılan yeniden değerlendirilmede lezyonların %73,8'i nevüs, %8,2'si MİS, %13,9'u ise invaziv melanoma olmak üzere %22,1'i melanoma olarak yorumlanmıştır. Yeniden değerlendirme yapan ikinci patolog ise lezyonların %77,9'unu nevüs, %14,8'ini MİS, %5,7'sini invaziv melanoma olmak üzere %20,5'ini melanoma olarak bildirmiştir. Lezyonların %65,6'sında nevüs, %3'ünde MİS, %3'ünde invaziv melanoma olmak üzere ikincil değerlendirmeyi yapan her iki patolog da aynı tanıyı vermiştir. İkincil dermatopatolojik değerlendirmede tanısız tam uyum %72,1'dir ve $\kappa=0,312$ olmak üzere tanıları arasında orta derecede uyuma saptanmıştır ($p<0,001$). MİS ve invaziv melanoma tanıları ortak olarak melanoma şeklinde gruplandırıldığında ise iki dış merkez patoloğu tanıları arasındaki uyum kısmen artmış ve %78,7 olarak izlenmiştir. $\kappa=0,429$ olarak hesaplanmış ve tanısız zorluk yaşanan bu lezyonların iki ayrı dış merkez patoloğu tarafından değerlendirilmesinde aralarında ekseriyetle uyuma saptanmıştır ($p<0,001$).

Ronen ve ark. çalışmasında yeniden değerlendirilen 62 DN'nin %6,5'i MİS ve %8'i invaziv melanoma olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda şiddetli atipi bulunduran DN olarak raporlanan 61 lezyonun, birinci dış merkez patoloğu tarafından değerlendirilmesinde %11,4'ü MİS, %13,1'i invaziv melanoma olarak raporlanırken; ikinci patolog bu lezyonların %22,9'unu MİS, %4,8'ini invaziv melanoma olarak değerlendirmiştir. Çalışmamıza bu araştırmadan farklı olarak

hafif atipi gösteren DN'ler dahil edilmemiştir. Bu nedenle merkezimizde DN olarak raporlanan lezyonların dış merkez patoloğları tarafından MİS ve melanoma olarak değerlendirme oranlarının daha yüksek bulunduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada diğer merkezlerde MİS olarak raporlanan 179 lezyonun biri nevüs, %6,1'i DN, %13,4'ü invaziv melanoma olarak raporlanmıştır. Diğer merkezlerde invaziv melanoma olarak yorumlanan 773 lezyonun ise referans merkezinde 3'ü nevüs, 3'ü displastik nevüs, 8'i MİS olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki ilk patoloğun MİS tanısı verdiği 10 lezyon, ikinci patolog tarafından %50'si nevüs, %10'u invaziv melanoma olarak değerlendirilmiştir. İlk patoloğa göre ise diğer patolog tarafından MİS olarak değerlendirilen 18 lezyonun %38,8'i nevüs, %38,8'i invaziv melanomadır. Benzer bir değerlendirme melanomalar için yapıldığında ilk patoloğun melanoma olarak raporladığı 17 lezyonun 6'sının nevüs, 7'sinin ise MİS olarak değerlendirildiği görülmüştür. İkinci patoloğa göre invaziv melanoma olan 7 lezyonun 4'ü ilk patolog değerlendirmesine göre de invaziv melanomadır. Çalışmamızda her ikisi de melanositik lezyonların tanısında deneyimli araştırmacıların tanıları arasında %27,9 uyumsuzluk saptanmıştır. Tanısal uyumsuzluğun yüksek olmasının sebeplerinden biri dermatopatolojik incelemenin dijital mikroskop ile yapılması ve araştırmacılar tarafından lezyonun tüm kesitlerine ulaşamaması olduğu düşünülmüştür. Bu aynı zamanda çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir. Ayrıca üniversitemiz, ülkemizde melanositik lezyonların dermatopatolojik incelemesinde bir referans merkezidir. Merkezimiz dermatopatoloğu tarafından tanısal olarak borderline değerlendirilen çalışmamızdaki lezyonların oldukça komplike vakalar olması nedeniyle dış merkez patoloğları arasında görüş farklılıklarının yüksek olabileceği düşünülmektedir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Temel olarak atipik melanositik proliferasyonların tanısında hastanın klinik durumunun, dermatoskopik özelliklerinin gözden geçirilmesinin ve patoloji konsültasyonun öneminin araştırılmasını amaçlayan çalışmamıza 97 hasta ve bu hastalara ait 122 lezyon dahil edildi.

1. Hastaların yaş ortalaması 37,04, erkek/kadın oranı 1,3 idi. Kişisel melanoma öyküsü %18,3'ünde, ailede melanoma öyküsü ise %10,3'ünde bulunmaktaydı. Hastaların %39,2'sinde orta (25-50) sayıda nevüs bulunurken, 100'den fazla nevüse sahip hastaların oranı %6,2 idi. Dermatolojik muayenede %54,6'sında solar hasara ait bulgular saptandı.
2. Hastaların %56,7'si lezyonları eksize edildiği sırada dijital dermatoskopik izlemdeydi, %25,8'i ise lezyonlarının eksizyonu sonrasında takibe alındı.
3. Gövde %62,3 ile atipik melanositik proliferasyonlar için en sık yerleşim yeri idi. Lezyonların ortalama boyutu 4,05 x 3,17 mm olarak hesaplandı.
4. Lezyonların %36,8'i daha önce dijital dermatoskopi ile fotoğraflanıp ortalama 12 ay süre ile takip edilirken, %26,2'si dijital dermatoskopik izlemdeki hastalardan takip edilmeksizin ilk fark edildiğinde eksize edilmişti.
5. Lezyonların dermatoskopik incelenmesinde %54,1'inde kaos saptanmıştı. Kaosun izlenmediği lezyonlarda ileri inceleme sebepleri; %44,6'sında yetişkinde değişen, %51,7'sinde yetişkinde yeni gelişen lezyon olması idi.
6. Dermatoskopik muayenede gri veya mavi yapılar %68,9 ile melanomaya dair en sık izlenen ipucu oldu. Bunu sırasıyla segmental radyal çizgiler veya psödopodlar (%34,4), kalın retiküler veya dallanan çizgiler (%25,4), eksantrik yapısız alan (%15,6), beyaz çizgiler (%14,8), açılan çizgiler veya poligonlar (13,9), periferik siyah noktalar veya klodlar (%13,1), polimorf damarlar (%9,8), sırtlarda paralel çizgiler (%0,8) izlenmekteydi.
7. Çalışmamızda periferik düzensiz klod; farklı şekil, büyüklük ve renkte segmental klodlar olarak tanımlandı ve lezyonların %38,5'inde izlendi. Periferik düzensiz klod içeren lezyonların %72,3'ü 18-35 yaş grubunda yer almaktaydı.
8. Lezyonların üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'ndaki incelemesinde %50'si şiddetli atipiye sahip DN, %41'i SAMPUS, %9'u atipik spitzoid tümör olarak raporlanmıştı.

9. Merkezimizde atipik spitzoid tümör olarak değerlendirilen 11 lezyonun eksize edildiği hastaların yaş ortalaması 29,2 idi. Bu lezyonların %81,8'i her iki patolog tarafından da Spitz nevüs olarak değerlendirildi.
10. Dış merkez patologlarından ilkinin değerlendirmesinde lezyonların %73,8'i nevüs, %8,2'si MİS, %13,9'u ise invaziv melanoma olarak yorumlanırken, %4,1'inde malign-benign ayrımı yapılamadı.
11. Dış merkez patologlarının ikincisi lezyonların %77,9'unu nevüs, %14,8'ini MİS ve %5,7'sini invaziv melanoma olarak değerlendirirken %1,6'sında ise malign-benign ayrımı yapılamadı.
12. Merkezimizde borderline olarak değerlendirilen lezyonların dış merkez patoloğları tarafından tekrar değerlendirilmesinde %65,6'sı nevüs, %3,3'ü MİS, %3,3'ü invaziv melanoma olmak üzere %72,1'inde tanı birliği mevcuttu ve bu iki patolog tanıları arasında orta derecede uyuma saptandı. Lezyonlar nevüs, melanoma olarak gruplandırıldığında ise iki dış merkez patoloğ tanıları arasındaki uyum %78,7'ye yükseldi ve aralarında ekseriyetle uyuma saptandı. İki dermatopatolog arasında melanoma açısından %15,6 uyumsuzluk mevcuttu.
13. Birinci patoloğın MİS tanısı verdiği lezyonlar ikinci patolog tarafından %50'si nevüs, %10'u invaziv melanoma olarak değerlendirildi. İkinci patolog tarafından MİS olarak değerlendirilen lezyonların birinci patolog tarafından değerlendirilmesinde ise %38,8'i nevüs, %38,8'i invaziv melanoma şeklinde yorumlandı.
14. Birinci patoloğın invaziv melanoma olarak raporladığı lezyonlar ikinci patolog tarafından %35,3 nevüs, %41,1 ise MİS olarak değerlendirildi. İkinci patolog tarafından invaziv melanoma olarak değerlendirilen lezyonların ilk patolog tarafından değerlendirilmesinde %57,7'si invaziv melanoma olarak yorumlandı. Çalışmamızda her ikisi de melanositik lezyonların tanısında deneyimli araştırmacıların tanıları arasında %27,9 uyumsuzluk saptandı.
15. Atipik melanositik proliferasyonların dış merkez patoloğları tarafından değerlendirilmesinde lezyon boyut artışı, her iki patolog tarafından melanoma ile ilişkili bulunmakla birlikte sonuçlar birinci patolog için istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

16. Lezyonlarda dış merkez patoloğları tarafından melanoma ile cinsiyet arasında ilişki izlenmedi. Her iki patolog değerlendirmesinde melanoma için ortalama tanı yaşı (sırasıyla 45,8 ve 48,7) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
17. Alt ekstremitte lezyonlarında melanoma tanısı birinci dış merkez patoloğu tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlendi.
18. Birinci dış merkez patoloğu değerlendirmesinde dijital dermatoskopik takip altındaki hastalardan eksize edilen lezyonlar (%63,1), takipsiz hastalardan eksize edilen lezyonlara daha düşük oranda melanoma ile uyumlu saptandı.
19. Dermatoskopik olarak kaotik izlenen lezyonlarda sekonder değerlendirmelerde melanoma daha yüksek bulundu. Bu fark birinci patolog değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlıydı.
20. Birinci patoloğun değerlendirmesinde melanoma ile istatistiksel olarak anlamlı izlenen ipuçları; beyaz çizgiler ve eksantrik yapısız alan olarak bulundu. Gri mavi yapılar, kalın retiküler çizgiler, polimorf damarlar ve poligon içeren lezyonların melanoma saptanma oranı yüksek olmasına rağmen, istatistiki anlamlı fark izlenmedi.
21. İkinci patoloğun değerlendirmesinde melanoma ile istatistiksel anlamlı olarak ilişki gösteren ipuçları, gri mavi yapılar ve beyaz çizgilerdi. Kalın retiküler çizgiler, polimorf damarlar ve poligon varlığında melanoma artmış olarak saptandı. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.
22. Periferik düzensiz klot içeren lezyonların sekonder değerlendirmesinde %8,5'i melanoma olarak saptandı. Çalışmadaki diğer atipik melanositik proliferasyonlara kıyasla bu oran anlamlı olarak düşük bulundu. Bu dermatoskopik bulgu çoğunlukla 18-35 yaş grubunda saptandı ve bu lezyonların neredeyse tamamı nevüstü. Yaşı 45 üzeri olan grupta periferik düzensiz klot varlığı genç yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde melanoma ile ilişkili bulundu.
23. Birinci patoloğun değerlendirmesinde lezyonda dermatoskopik olarak izlenen ipucu sayısı artışı ile melanoma tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda melanositik lezyonların tanısal zorlukları ele alınmıştır. Deneyimli dermatopatologlar arasında dahi görüş ayrılıkları yüksek olan atipik melanositik proliferasyonların değerlendirilmesinde birden fazla dermatopatolog görüşünün alınmasının

önemi vurgulanmıştır. Hastanın yaşı, melanoma açısından risk faktörleri, lezyonun öyküsü ve dermatoskopik özellikleri açısından klinisyenle patoloğun diyalog halinde olması da ayrıca önem taşımaktadır. Bu tür lezyonların yönetiminde uzman konsültasyonu ve klinik durumun gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Dermatopatologlar arasında görüş farklılıkları dikkate alındığında bu lezyonlar teşhis edilememiş MİS ve invaziv melanoma riski barındırdığından tedavisinde re-eksizyon ihtiyacı olduğu düşünülmektedir.



9. KAYNAKLAR

1. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Neoplasms of the skin. Dermatology 4th Edition Elsevier, pp1989-2020. 2018.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
3. Peek G, Olsen CM, Baade P, Youlden DR, Aitken JF, Green AC, et al. Survival in Patients with Multiple Primary Melanomas: Systematic Review and Meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020.
4. Ensslin CJ, Hibler BP, Lee EH, Nehal KS, Busam KJ, Rossi AM. Atypical Melanocytic Proliferations: A Review of the Literature. Dermatol Surg. 2018;44(2):159-74.
5. Geller BM, Frederick PD, Knezevich SR, Lott JP, Nelson HD, Titus LJ, et al. Pathologists' Use of Second Opinions in Interpretation of Melanocytic Cutaneous Lesions: Policies, Practices, and Perceptions. Dermatol Surg. 2018;44(2):177-85.
6. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology. 2004;36(5):428-34.
7. Piepkorn MW, Barnhill RL, Elder DE, Knezevich SR, Carney PA, Reisch LM, et al. The MPATH-Dx reporting schema for melanocytic proliferations and melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;70(1):131-41.
8. Schadendorf D, van Akkooi AC, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. The Lancet. 2018;392(10151):971-84.
9. Organization WH, Cancer IAfRo. CI5: cancer incidence in five continents. Lyon, France, IARC. 2014.
10. Cancer IAfRo. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012.
11. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: results of the EURO CARE-5 study. European Journal of Cancer. 2015;51(15):2179-90.

12. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):425-45.
13. Liu-Smith F, Farhat AM, Arce A, Ziogas A, Taylor T, Wang Z, et al. Sex differences in the association of cutaneous melanoma incidence rates and geographic ultraviolet light exposure. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(3):499-505. e3.
14. Genel TSBHS, Başkanlığı MKD. Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı. 2019.
15. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. Cancer. 2005;103(3):616-24.
16. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Kaytan ES, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology. 2015;20(4):1137-41.
17. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkesen C, Demiriz M, Cetin ED, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. 2014.
18. Baykal C, Atci T, Polat Ekin A, Buyukbabani N. An update on cutaneous melanoma in Turkey: evaluation of 19-year data in a single tertiary centre and review of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;31(2):236-40.
19. Baykal C, Atci T, Akay BN. Is the frequency of primary cutaneous melanoma increasing in Turkey? An evaluation of the experiences of two dermatology centers. Journal of Oncological Sciences. 2018;4(1):19-23.
20. Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, Zhang PJ, Ming M, Xu X. MITF accurately highlights epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. The American Journal of Dermatopathology. 2013;35(1):25.
21. El Tal A, Mehregan D, Malick F, Atanasovski M. Atypical junctional melanocytic hyperplasia: a study of its prognostic significance. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(4).
22. Buonaccorsi JN, Lynott J, Plaza JA. Atypical melanocytic lesions of the thigh with spitzoid and dysplastic features: a clinicopathologic study of 29 cases. Annals of Diagnostic Pathology. 2013;17(3):265-9.

23. Kaltoft B, Hainau B, Lock-Andersen J. Melanocytic tumour with unknown malignant potential—a Danish study of 67 patients. *Melanoma research*. 2015;25(1):64-7.
24. Jessup CJ, Cohen LM. De novo intraepidermal epithelioid melanocytic dysplasia: a review of 263 cases. *Journal of cutaneous pathology*. 2010;37(8):852-9.
25. Stern RS, up Study PF. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(5):755-61.
26. Watts C, Dieng M, Morton R, Mann G, Menzies S, Cust A. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(1):33-47.
27. Wei EX, Li X, Nan H. Extremity nevus count is an independent risk factor for basal cell carcinoma and melanoma, but not squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(4):970-8.
28. Koh HK, Geller AC, Miller DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer: current status. *Archives of dermatology*. 1996;132(4):436-43.
29. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2018;34(1):13-24.
30. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. 2014.
31. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013;339(6122):959-61.
32. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, Saco J, Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell reports*. 2017;19(6):1189-201.
33. Umansky V, Sevko A, editors. Melanoma-induced immunosuppression and its neutralization. *Seminars in cancer biology*; 2012: Elsevier.
34. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research*. 1969;29(3):705-27.

35. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(4):500-22.
36. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):938-45. e4.
37. Demierre M-F, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Archives of dermatology*. 2005;141(6):745-50.
38. Weinstock M, Sober A. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *British Journal of Dermatology*. 1987;116(3):303-10.
39. Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988-93. *Cancer causes & control*. 1997;8(2):246-52.
40. Ruben BS, editor *Pigmented lesions of the nail unit: clinical and histopathologic features. Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 2010.
41. Strazzulla LC, Li X, Zhu K, Okhovat J-P, Lee SJ, Kim CC. Clinicopathologic, misdiagnosis, and survival differences between clinically amelanotic melanomas and pigmented melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(5):1292-8.
42. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, North JP, Pincus LB, LeBoit PE, et al. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Modern Pathology*. 2020:1-13.
43. Wong T-Y, Suster S, Duncan LM, Mihm Jr MC. Nevoid melanoma: a clinicopathological study of seven cases of malignant melanoma mimicking spindle and epithelioid cell nevus and verrucous dermal nevus. *Human pathology*. 1995;26(2):171-9.
44. McNutt NS, Urmacher C, Hakimian J, Hoss DM, Lugo J. Nevoid malignant melanoma: morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. *Journal of cutaneous pathology*. 1995;22(6):502-17.
45. Kottschade LA, Grotz TE, Dronca RS, Salomao DR, Pulido JS, Wasif N, et al. Rare presentations of primary melanoma and special populations: a systematic review. *American journal of clinical oncology*. 2014;37(6):635.

46. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):825-33.
47. Kittler H RC, Cameron A, Tschandl P.. *Dermatoscopy 2nd Edition*2016.
48. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997–2001. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(4):687-92.
49. Wang SQ, Dusza SW, Scope A, Braun RP, KOPF AW, Marghoob AA. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. *Dermatologic surgery*. 2008;34(10):1389-95.
50. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero ALC, Scope A, Rajadhyaksha M, Halpern AC, et al. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. *Archives of dermatology*. 2007;143(3):329-38.
51. Zalaudek I, Argenziano G, Giacomel J. *Dermatoscopy of non-pigmented skin tumors: pink-think-blink*: CRC Press; 2016.
52. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol*. 1971;85(3):232-8.
53. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):571-83.
54. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermoscopy: high prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(4):551-9.
55. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Archives of dermatology*. 1998;134(12):1563-70.
56. Menzies SW, Crotty K, Ingvar C, McCarthy W. *Dermoscopy: An Atlas 3rd Edition*: McGraw-Hill Education Australia; 2009.
57. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. *Dermatology*. 2004;208(1):27-31.

58. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(1):45-52.
59. Bourne P, Rosendahl C, Keir J, Cameron A. BLINCK—A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermoscopy findings. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2012;2(2).
60. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice: 'Chaos and clues'. *Australian family physician*. 2012;41(7):482.
61. Scope A, Marghoob A. The “ugly duckling” sign: an early melanoma recognition tool for clinicians and the public. *The Melanoma Letter*. 2007;25:1-2.
62. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *Journal of the American academy of dermatology*. 2011;64(6):1068-73.
63. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Archives of dermatology*. 2000;136(3):316-20.
64. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Archives of dermatology*. 2011;147(6):663-70.
65. Reiter O, Chousakos E, Kurtansky N, Nanda J, Dusza S, Marchetti M, et al. Association between the dermoscopic morphology of peripheral globules and melanocytic lesion diagnosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020.
66. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(1):120-7.
67. Fomiatti J, Clark S, Rosendahl C. Dermatoscopic chaos of border-abruptness led to diagnosis of a minute melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2019;60(1):e62-e4.
68. Thomas L, Puig S. Dermoscopy, Digital Dermoscopy and Other Diagnostic Tools in the Early Detection of Melanoma and Follow-up of High-risk Skin Cancer Patients. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97.

69. Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Legrand C, Marot L, Vereecken P, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(4):778-86.
70. Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. *Archives of dermatology*. 2011;147(5):549-55.
71. Salerni G, Terán T, Puig S, Malvehy J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(7):805-14.
72. Ackerman A CL, Kerl H.. *Pitfalls in Histopathologic Diagnosis of Malignant Melanoma*: Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.
73. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, Levene A, Mackie RM, Mihm Jr MC, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Human pathology*. 1991;22(4):313-9.
74. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlating architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. *Human pathology*. 1999;30(5):500-5.
75. Hiscox B, Hardin MR, Orengo IF, Rosen T, Mir M, Diwan AH. Recurrence of moderately dysplastic nevi with positive histologic margins. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):527-30.
76. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part II. Molecular aspects and clinical management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):19. e1-. e2.
77. Harms KL, Lowe L, Fullen DR, Harms PW. Atypical Spitz tumors: a diagnostic challenge. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139(10):1263-70.
78. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *The American journal of pathology*. 2003;163(5):1765-70.
79. March J, Hand M, Truong A, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part II. Molecular approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):943-58.

80. Vergier B, Prochazkova-Carlotti M, De La Fouchardière A, Cerroni L, Massi D, De Giorgi V, et al. Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases. *Modern Pathology*. 2011;24(5):613-23.
81. Guo R, Shah K, Erickson LA, Flotte T, Sukov WR, editors. The expanded eight-probe melanoma fluorescence in situ hybridization (FISH) assay as an ancillary tool in diagnosing ambiguous melanocytic lesions: an updated clinical, pathological and cytogenetic review of 416 cases. *LABORATORY INVESTIGATION*; 2016: NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA.
82. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of surgery*. 1970;172(5):902.
83. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(6):472-92.
84. Hayes AJ, Maynard L, A'Hern R, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, et al., editors. Long term follow up of survival in a randomised trial of wide or narrow excision margins in high risk primary melanoma. *Journal of Clinical Oncology*; 2015: American Society of Clinical Oncology.
85. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*. 1977:159-74.
86. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *Journal of surgical oncology*. 2019;120(5):873-81.
87. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European journal of cancer*. 2005;41(14):2040-59.
88. Swerdlow A, English J, MacKie R, O'doherty C, Hunter J, Clark J, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6535):1555-9.
89. Geller AC, Mayer JE, Sober AJ, Miller DR, Argenziano G, Johnson TM, et al. Total nevi, atypical nevi, and melanoma thickness: an analysis of 566 patients at 2 US centers. *JAMA dermatology*. 2016;152(4):413-8.
90. Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, Braun RP, Cameron A, Rosendahl C, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):1027-35.

91. Ronen S, Al-Rohil RN, Keiser E, Jour G, Nagarajan P, Tetzlaff MT, et al. Discordance in Diagnosis of Melanocytic Lesions and Its Impact on Clinical ManagementA Melanoma Referral Center Experience With 1521 Cases. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2021.
92. Elder DE, Piepkorn MW, Barnhill RL, Longton GM, Nelson HD, Knezevich SR, et al. Pathologist characteristics associated with accuracy and reproducibility of melanocytic skin lesion interpretation. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018;79(1):52-9. e5.
93. Carney PA, Reisch LM, Piepkorn MW, Barnhill RL, Elder DE, Knezevich S, et al. Achieving consensus for the histopathologic diagnosis of melanocytic lesions: use of the modified Delphi method. Journal of cutaneous pathology. 2016;43(10):830-7.



10. EKLER

EK 1. HASTALARININ DEMOGRAFİK BİLGİLERİ VE LEZYONLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ FORMU

ADI SOYADI:

DOSYA NO:

CİNSİYET: K / E

DOĞUM TARİHİ: .../.../...

LEZYON EKŞİZE EDİLDİĞİ TARİHTEKİ YAŞI:

BİREYSEL MELANOMA ÖYKÜSÜ: A) VAR B) YOK
AİLESEL MELANOMA ÖYKÜSÜ: A) VAR B) YOK
SOLAR HASAR: A) VAR B) YOK
HASTA DİJİTAL DERMATOSKOPİ TAKİBİ: A) VAR B) YOK

NEVÜS SAYISI:

AZ	
ORTA	
ÇOK	
ÇOK FAZLA	

LEZYON TAKİBİ: A) VAR B) YOK

LEZYON TAKİP SÜRESİ:

LEZYON BOYUTU:

LEZYON LOKALİZASYONU:

BAŞ BOYUN	
ÜST EKSTREMİTE	
GÖVDE	
ALT EKSTREMİTE	

EK 2. BORDERLINE LEZYONLARIN DERMATOSKOPIK DEĞERLENDİRME FORMU**KAOS:** A) VAR B) YOK**KAOS YOKSA İLERİ İNCELEME SEBEBİ:**

ERİŞKİNDE DEĞİŞEN	
NODÜLER YA DA KÜÇÜK	
BAŞ/BOYUN GRİ RENK	
AKRAL PARALEL PATTERN	

MALİNİTE İPUÇLARI

	VAR	YOK
GRİ VEYA MAVİ YAPILAR		
SEGMENTAL RADYAL ÇİZGİLER/ PSÖDOPODLAR		
KALIN RETİKÜLER/ DALLANAN ÇİZGİLER		
EKSANTRİK YAPISIZ ALAN		
BEYAZ ÇİZGİLER		
AÇILANAN ÇİZGİLER/POLİGONLAR		
PERİFERİK SİYAH NOKTALAR/ KLODLAR		
POLİMORF DAMARLAR		
SIRTLARDA PARALEL ÇİZGİLER/ TIRNAKLARDA PARALEL KAOTİK ÇİZGİLER		

PERİFERİK DÜZENSİZ KLOD: A) VAR B) YOK

EK 3. LEZYONLARIN DERMATOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME FORMU MERKEZİMİZDEKİ TANI:

ŞİDDETLİ ATİPİ DN	
ATİPİK SPİTZOİD TÜMÖR	
SAMPUS	
MELTUMP	

HARALD KITTLER (BİRİNCİ DIŞ MERKEZ PATOLOĞU) DEĞERLENDİRMESİ:

KARARSIZ	
NEVÜS	
MİS	
MELANOMA	

SIMON CLARCK (İKİNCİ DIŞ MERKEZ PATOLOĞU) DEĞERLENDİRMESİ:

KARARSIZ	
NEVÜS	
MİS	
MELANOMA	