



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TANI ZORLUĞU GÖSTEREN MELANOSİTİK
LEZYONLARDA PRAME ANTİKORU VE DİĞER
TANIYA YARDIMCI ANTİKORLARIN ÖNEMİ**

Dr. Merve MERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TANI ZORLUĞU GÖSTEREN MELANOSİTİK
LEZYONLARDA PRAME ANTİKORU VE DİĞER
TANIYA YARDIMCI ANTİKORLARIN ÖNEMİ**

Dr. Merve MERT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN

Yardımcı Tez Danışmanı: Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından
desteklenmiştir.**

(Proje no:2022/053)

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim sürecimde bilgi tecrübelerinden her zaman yararlandığım, eğitimimde çok emekleri bulunan, aynı zamanda tez yazım sürecinde sadece destek olmakla kalmayıp benim kadar emek veren Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN hocama, bu süreçte ilgisini esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN hocama, eğitim sürecimde çok emekleri bulunan, her zaman ilgi ve desteklerini hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Murat DEMİRİZ, Prof. Dr. Mükerrerem SAFALI, Prof. Dr. Gülçin ŞİMŞEK ve Prof. Dr. Armağan GÜNAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve destek olan Uzm. Dr. Ali Fuat Çiçek, Uzm. Dr. Ertuğrul Çelik, Uzm. Dr. İbrahim YAVAN, Uzm. Dr. Elçin KADAN, Uzm. Dr. Egemen AKINCIOĞLU, Uzm. Dr. Aysu SADİOĞLU, Uzm. Dr. Melih KILINÇ ve Uzm. Dr. Duygu TÜRKBEY ŞİMŞEK'e

Uzmanlık eğitimimin başlangıcından sonuna kadar her konuda yanımda olan, desteğini uzaktan da olsa hep hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan Uzm. Dr. Hatice AKMAN'a,

Eğitimimin başından itibaren sabırla ve bilgisiyle her zaman arkamda olduğunu hissettiğim kıdemlim, abim Uzm. Dr. Ali COŞKUN'a,

Birlikte çalıştığım, eğitim sürecimi güzelleştiren, her daim sevgi ve desteklerini hissettiğim, dosttan öte kardeşlerim Dr. Ceren SAĞIROĞLU, Dr. Fuad ATABAY, Dr. Duygu BAYRAM ve Dr. Pelin SEÇKEN'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Zeliha YILDIZ, Dr. Ceren BİLGİN, Dr. Asif BAYRAMOV, Dr. Zeynep GICIR, Dr. Narin KARAGÖZ'e,

Çalışmamda vakaların çalışmaya hazır hale getirilmesinde ve raporların temininde büyük emeği olan Sefer SAĞLAM'a, arşiv kısmında emeği geçen Satılmış ARSLAN'a, sabrı ve immünohistokimyasal çalışmanın yapılmasındaki emeği için Ahmet Emrah ÖZENÇ'e ve birlikte çalıştığım tüm iş arkadaşlarıma,

En çok da beni hep destekleyen, sevgisi ve desteğiyle tüm zorluklarda yanımda olan, başarılarımla mutluluk ve gurur duyan canım eşim Hakan MERT'e, beni bugünlere fedakarlıklarla getiren, her daim hep yanımda olan, canımdan öte canlarım annem Ayşegül Arzu AKKAYA ve babam Orhan DELİBAŞ'a ve varlıklarını, sevgilerini hep yanımda hissettiğim tüm aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MELANOSİTİK NEVÜSLER	4
2.1.1. EtyopatogeneZ	5
2.1.2. Nevüs Tipleri.....	5
2.1.2.1. Klasik nevüsler	5
2.1.2.2. Nevüs Spillus	6
2.1.2.3. Özel bölge nevüsleri	7
2.1.2.4. Meyerson’s nevüs	9
2.1.2.5. Balon hücreli nevüs	9
2.1.2.6. Halo nevüs	10
2.1.2.7. Cockarde nevüs.....	11
2.1.2.8. Rekürrent nevüs	11
2.1.2.9. Derin penetrasyonlu nevüs (DPN)	12
2.1.2.10. Pigmente epiteloid melanositoma (PEM)	13
2.1.2.11. Kombine nevüs	14
2.1.2.12. Konjenital nevüs	15
2.1.2.13. Displastik nevüs	17
2.2. SPİTZOİD TÜMÖRLER.....	19
2.2.1. Spitz Nevüs	19
2.2.2. Atipik Spitz Tümör (AST)	21
2.3. “BLUE” NEVÜS	23
2.4. BORDERLINE (ATİPİK) MELANOSİTİK LEZYONLAR (BML)	25
2.5. MALİGN MELANOM.....	29
2.5.1. Düşük Derecede Kronik Güneş Hasarlı Melanom	31

2.5.2. Yüksek Derecede Kronik Güneş Hasarlı Melanom	31
2.5.3. Dezmozplastik Melanom	32
2.5.4. Malign Spitz Tümör (Spitz Melanom)	32
2.5.5. Akral Melanom	33
2.5.6. Mukozal Melanom	33
2.5.7. Konjenital Nevüsten Gelişen Melanom	33
2.5.8. “Blue” Nevüsten Gelişen Melanom	34
2.5.9. Uveal Melanom	34
2.5.10. Prognostik Belirleyiciler	34
2.5.11. Melanom Tanısında Patologlar Arası Uyum.....	36
2.5.12. Melanomlardaki Moleküler Değişiklikler	36
2.6. MELANOSİTİK LEZYONLARA YAKLAŞIM	38
2.6.1. Klinik Özellikler.....	38
2.6.1.1. Hastanın öyküsü.....	38
2.6.1.2. Hastanın yaşı.....	39
2.6.1.3. Makroskopik inceleme.....	39
2.6.1.4. Lezyon bölgesi	39
2.6.1.5. Lezyon çapı.....	40
2.6.1.6. Dermoskopik inceleme	40
2.6.2. Histopatolojik inceleme.....	40
2.6.2.1. Simetri.....	40
2.6.2.1.1. Vertikal simetri	40
2.6.2.1.2. Lateral kenarlarda simetri	41
2.6.2.1.3. Horizontal düzeyde simetri.....	41
2.6.2.1.4. Pigment dağılımı ve inflamatuvar yanıtta simetri	41
2.6.2.1.5. “Junctional” yuvalarda simetri	41
2.6.2.1.6. Epidermal paternde simetri.....	42
2.6.2.1.7. Hücresel yoğunlukta simetri	42
2.6.2.2. Maturasyon	42
2.6.2.3. Pagetoid yayılım	42
2.6.2.4. Büyüme paterni.....	43
2.6.2.6. Mitoz	43
2.6.2.7. Nekroz.....	44
2.6.2.8. Güneş hasarı bulguları	44
2.6.3. İmmunohistokimya.....	44

2.6.4. Moleküler Yöntemler	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	48
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ.....	48
3.2. KLİNİK VE MORFOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	49
3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYA.....	51
3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	51
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	52
4. BULGULAR.....	55
4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE KLİNİK BULGULAR	55
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	56
4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	58
4.3.1. HMB-45	58
4.3.2. Ki-67.....	59
4.3.3. P16.....	60
4.3.4. PRAME	61
4.4. DİĞER İSTATİKSEL BULGULAR.....	70
4.4.1. Mitozun Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler, Vasküler ve Perinöral İnvazyonla İlişkisi.....	74
4.4.2. Metastaz	74
4.4.3. Mortalite	75
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇLAR	90
7. KAYNAKLAR	95
8. ÖZGEÇMİŞ	111
9. EKLER.....	112
EK-1: Tez Konusu Onay Formu	112
EK-2: Tez Konusu.....	117
EK-3: Etik Kurul Kararı	118
EK-4: Turnitin Orijinallik Raporu.....	119

KISALTMALAR

AMP	: Atipik melanositik proliferasyon
AIMP	: Atipik intraepidermal melanositik proliferasyon
AST	: Atipik Spitz tümör
AJMH	: Atipik “junctional” melanositik hiperplazi
AJJC	: American Joint Committee on Cancer
BAP-1	: BRCA Associated Protein 1
BML	: Borderline melanositik lezyon
BMT	: Borderline melanositik tümör
BNB	: “Blue” nevüs benzeri
BRAF	: Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CBN	: Sellüler “blue” nevüs
CSD	: Chronically Sun Damaged
DBN	: Dendritik “blue” nevüs
DNIEMD	: De novo intraepidermal melanositik displazi
DPN	: Derin penetrasyonlu nevüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EIFIAX	: Translation Elongation Factor
ERK	: Ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
H&E	: Hematoksilen& Eozin
HMB-45	: Human Melanoma Black
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IHK	: İmmünohistokimya

IMPSG	: İnternational Melanoma Pathology Study Group
KGH	: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
KT	: Kemoterapi
MART-1/MELAN A	: Melanoma Associated Antigen Recognized by Auto Logous Cytotoxic T Lymphocytes
MEK	: Mitojen active protein kinase
MELTUMP	: Önemi belirsiz malignite potansiyelli melanositik tümör
MITF	: Microphthalmia Transcription Factor
MPATH-DX	: Melanocytic Pathology Assesment Tool and Hierarchy for Diagnosis
PEM	: Pigmente Epiteloid Melanositoma
PRAME	: Perferentially Expressed Antigen of Melanoma
RGP	: Yatay
S100	: 100 percent solubility in saturated ammonium sulfate
SAMPUS	: Önemi belirsiz yüzeyel atipik melanositik proliferasyon
SF3B1	: Splicing Factor
STUMP	: Spitzoid Tumor of Uncertain Malignant Potential
TIL	: Tümörü infiltre eden lenfosit
UICC	: Union for International Cancer Control
UV	: Ultraviole
VGP	: Dikey

ŞEKİLLER

Şekil 1: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre total mitoz sayılarına yönelik nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri	57
Şekil 2: Gruplara göre HMB-45 boyanma patern ve yüzdeleri sütun grafiği.....	59
Şekil 3: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre lezyon geneli Ki-67 yönünden yapılan nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri.	60
Şekil 4: Gruplara göre p16 (nükleer) ve p16 (sitoplazmik) boyanma patern ve yüzdeleri sütun grafiği.....	61
Şekil 5: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre PRAME HSCORE değerlendirmelerine ilişkin nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri	62
Şekil 6: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre PRAME yüzdesine ilişkin kutu-çizgi grafikleri	63
Şekil 7: A) Melanom tanısı alan olguları nevüs ve BML gruplarından ayırt etmede PRAME HSCORE değerlendirmesine ait ROC eğrisi. B) Melanom tanısı alan olguları nevüs ve BML gruplarından ayırt etmede Ki-67'ye ait ROC eğrisi.	65
Şekil 8: Bir melanoma olgusuna ait fotoğraflar.....	70
Şekil 9: Melanoma olgusuna ait fotoğraflar	71
Şekil 10: Atipik epidermal melanositik lezyon olgusu, displastik nevüsü düşündürülen bulgular olarak yorumlanmış olguya ait fotoğraflar	72
Şekil 11: Bileşik (Kompound) nevüs olgusuna ait fotoğraflar	73

TABLÖLAR

Tablo 1: Melanositik tümörlerin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2: Sık görülen nevüslerin klinik sınıflandırılması	6
Tablo 3: Sık görülen nevüslerin histopatolojik sınıflaması	6
Tablo 4: Displastik nevüs derecelendirilmesi	18
Tablo 5: Spitz nevüs varyantları	20
Tablo 6: Spitz nevüs, atipik Spitz tümör ve Spitz melanomun karşılaştırmalı özellikleri.....	22
Tablo 7: “Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis (MPATH-Dx)” kategorileri.....	26
Tablo 8: Borderline melanositik lezyonların sınıflandırılması	27
Tablo 9: Borderline melanositik lezyonlarda kullanılan ek teknikler.....	28
Tablo 10: Melanom sınıflandırması.....	31
Tablo 11: AJCC (8 th) melanom evrelemesi	35
Tablo 12: Melanom tiplerinde yaygın görülen genetik değişiklikler	38
Tablo 13: Tüm melanositik lezyonlardaki incelenen histomorfolojik bulgular	49
Tablo 14: Melanomlarda incelenen ek histomorfolojik bulgular	50
Tablo 15: Histolojik alt tiplere göre olgu sayıları.....	50
Tablo 16: Borderline melanositik lezyonlarda prognostik alt gruplar	51
Tablo 17: HSCORE değerlendirilmesi	52
Tablo 18: Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	55
Tablo 19: Gruplara göre olguların histomorfolojik özellikleri	58
Tablo 20: Gruplara göre olguların HMB-45, PRAME, p16 (sitoplazmik), p16 (nükleer) ve Ki-67 açısından yapılan değerlendirmelere ilişkin sonuçları	64
Tablo 21: Melanom tanısı alan olguları nevüs ve borderline melanositik lezyonlardan ayırt etmede PRAME ve Ki-67 düzeylerine ait ROC analizi sonuçları	66
Tablo 22: Gruplara göre olguların PRAME ve Ki-67 için ROC analizlerinden elde edilen en iyi kesim noktalarına göre frekans dağılımları	66

Tablo 23: Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre borderline melanositik lezyon ile nevüs gruplarını ve borderline melanositik lezyon ile melanom gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler	68
Tablo 24: Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre nevüs ile borderline melanositik lezyon gruplarını ve nevüs ile melanom gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler	69
Tablo 25: Melanom tanısı alan grup içerisinde vasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümörü infiltre eden lenfosit (TIL) gruplandırılması ve toplam mitoz sayıları	74
Tablo 26: Melanom tanısı alan grupta metastaz gelişen ve gelişmeyen olguların klinik özellikleri	75
Tablo 27: Melanom tanısı alan grupta mortalite yönünden olguların klinik özellikleri.....	76

ÖZET

Giriş ve Amaç: Melanom ve nevüs ayrımı tam olarak yapılamayan lezyonlar genellikle borderline melanositik lezyonlar (BML) olarak adlandırılır. İmmünohistokimya, BML’lerde en sık başvurulanan tetkiklerden biridir. Son yıllarda melanom ayırıcı tanısında PRAME antikorunun yararı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda BML’ler başta olmak üzere melanositik lezyonlarda PRAME antikorunun ve diğer tanıya yardımcı antikorların (Ki-67, p16, HMB-45) tanıda önemini göstermeyi ve patoloji pratiğinde ayırıcı tanıda katkılarını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntemler: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2016-2021 yılları arasında tanı almış, 52 tanımlı (“*descriptive*”) melanositik lezyon, 40 nevüs ve 40 melanom olgusu çalışmaya alındı. Lezyonlarda klasik histomorfolojik bulgular ile HMB-45, Ki-67, p16 ve PRAME antikorları değerlendirildi. Bulgular klasik istatistiksel yöntemler yanı sıra çoklu terimli ileriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi yöntemi ile de değerlendirildi.

Bulgular: Histomorfolojik bulgulardan mitoz ve pagetoid yayılım melanomu klasik nevüs ve BML’lerden ayırt etmede öne çıktı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede BML ve melanomlarda HMB-45 ile derinde veya diffüz boyanma izlenirken nevüslerde yüzeysel boyanma daha sıktı. Melanomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi, PRAME HSCORE ve PRAME yüzdesi nevüs ile BML’lere göre daha yüksekti. Ayrıca melanomlarda diğer iki gruba göre p16 antikoruna ile diffüz kayıp daha sık ve yamalı boyanma daha nadir görüldü.

Sonuç: Son zamanlarda kullanılmaya başlanılan PRAME antikoru hakkındaki bilgilerimiz oldukça azdır. Çalışmamız literatür eşliğinde BML’lerin ayırıcı tanısında PRAME antikorunun tek başına olmasa bile morfoloji ve diğer immünohistokimyasal belirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak olgu sayımız kısıtlı olduğundan PRAME ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Atipik melanositik lezyon, borderline melanositik lezyon, BML, PRAME.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Lesions that cannot be distinguished between melanoma and nevus are usually called borderline melanocytic lesions (BML). Immunohistochemistry is one of the most commonly used examinations in BML's. In recent years, the benefit of PRAME antibody in the differential diagnosis of melanoma has been reported in various publications. In our study, we aimed to demonstrate the importance of PRAME antibody and other diagnostic auxiliary antibodies (Ki-67, p16, HMB-45) in the diagnosis of melanocytic lesions, especially BML's, and to investigate their contribution to the differential diagnosis in pathology practice.

Materials and methods: 52 defined ("*descriptive*") melanocytic lesions, 40 nevi and 40 melanoma cases diagnosed between 2016-2021 in the Medical Pathology Department of Gülhane Training and Research Hospital were included in the study. Classical histomorphological findings and HMB-45, Ki-67, p16 and PRAME antibodies were evaluated in lesions. In addition to classical statistical methods, the findings were also evaluated with the multinomial forward stepwise elimination logistic regression analysis method.

Findings: Among the histomorphological findings, mitosis and pagetoid spread came to the fore in distinguishing melanoma from classical nevi and BML's. Immunohistochemical evaluation showed deep or diffuse staining with HMB-45 in BML and melanomas, while superficial staining was more common in nevi. In melanomas, Ki-67 proliferation index, PRAME HSCORE and PRAME percentage were higher than nevi and BML's. In addition, diffuse loss with p16 antibody was more frequent and patchy staining was rarer in melanomas compared to the other two groups.

Conclusion: We have very little information about PRAME antibody, which has recently been used. In our study, it was observed that it was beneficial to evaluate PRAME antibody together with morphology and other immunohistochemical markers in the differential diagnosis of BMLs, even if not alone. However, since the number of our cases is limited, new studies on PRAME are needed.

Keywords: Atypical melanocytic lesion, borderline melanocytic lesion, BML, PRAME.

1. GİRİŞ

Melanositik lezyonlar/tümörler melanositlerin benign veya malign proliferasyonu ile oluşurlar. Melanom- nevüs ayrımı tam olarak yapılamayan lezyonlar genellikle borderline (atipik) melanositik lezyonlar (BML) olarak adlandırılır. Bu lezyonların gerçek sıklığını tam olarak saptamak zordur (1–3).

Borderline melanositik lezyonlara öncelikle morfolojik olarak yaklaşmak gereklidir. Bazı histolojik özellikler örneğin; simetri nevüsü düşündürürken, mitoz artışı veya nükleer atipi gibi özellikler melanom yönünde kaygı yaratır. Patologlar genellikle BML’lerde sadece tanım yapıp ikilemde olduklarını belirten raporlar da yazabilirler. Ancak bu tarz raporların klinisyen tarafından yorumlanması oldukça zordur (4).

BML’lerin farklı türlerde isimlendirilmesi kurum raporları arasında tutarsızlık yaratır. Daha güvenilir bir sınıflandırma sistemi geliştirilip onaylanana kadar melanositik proliferasyonların klinik olarak anlamlı yolu epidermise sınırlılığı ya da dermal komponent varlığına göre sınıflandırılmasıdır. Bu sınıflandırmada epidermise sınırlı lezyonlar grubunda; atipik intraepidermal melanositik proliferasyon (AIMP), intraepidermal borderline melanositik tümör (intraepidermal BMT) ve önemi belirsiz yüzeysel atipik melanositik proliferasyon (SAMPUS) bulunur. Dermiste bulunan lezyonlar artmış melanom riski, geniş metastaz ve melanoma bağlı ölüm ile ilişkilidir; dermal borderline melanositik tümör (dermal BMT) ve önemi belirsiz malignite potansiyelli melanositik tümörler (MELTUMP) bu gruptadır (5–9).

Patolog AIMP gibi tanımlayıcı bir terim kullandığında cerrahın ve patoloğun tekrar iletişim kurması veya başka bir dermatopatologdan görüş alması gerekebilir. Herhangi bir uzlaşmaya varılamaması durumunda tanıyı netleştirmeye yardımcı tanı testleri vardır. Bu test teknikleri immunohistokimya (IHK), floresan in situ hibridizasyon (FISH), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (KGH), gen ekspresyonu ve mutasyon analizi olmak üzere dört kategoride toplanır (9–13).

İmmünohistokimya, BML’lerde en sık başvuru olan yöntemdir. Çok sayıda immunohistokimyasal belirleyicinin bir arada kullanılması tanıya önemli katkı sağlar. Bu belirteçler arasında en iyi bilineni HMB-45’tir (Human Melanoma Black-45).

HMB-45 melanom tanısında oldukça kullanışlı bir belirteçtir ancak özgün değildir. HMB-45 dağılımı paterni (örüntüsü) nevüsün matürasyonunu gösterir. Genellikle intraepidermal melanositleri, aktive melanositleri ve immatür/fetal melanositleri boyar. Çoğu nevüste derinlere inildikçe kaybolur. Ancak “blue” nevüs, derin penetrasyonlu nevüs (DPN) ve Spitz nevüste derinde de boyanma diffüz olarak devam eder. Burada melanomdan ayırımı boyanma paterni ile yapılabilir. Melanomlarda yamalı boyanma olurken, benign lezyonlarda derinde boyanma kaybı izlenir (14).

Ayırıcı tanıda kullanılan diğer bir belirteç, tümör proliferasyonunu gösteren Ki-67 (MIB-1)'dir. Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle benign nevüslerde ve displastik nevüslerde $<1\%$ 'dir ve sıklıkla derin dermiste bulunmaz. Ancak bazı melanom tiplerinde ve Spitzoid lezyonlarda bu ayırım net olmayabilir. Örneğin dezmoplastik nevüsün Ki-67 proliferasyon indeksi dezmoplastik melanomdan daha fazladır (14).

Kromozom 9p21 alanında kodlanan önemli bir protein p16'dır. Melanomlarda bu alanın biallellik kaybı ve diğer mekanizmalar p16 ekspresyonunu ortadan kaldırır. Kaybın immünohistokimyasal olarak gösterilmesi melanom tanısını destekleyicidir (10).

Son yıllarda melanom tanısında önemli bir gelişme PRAME (**P**erferentially **E**xpressed **A**ntigen of **M**elanoma) antikörünün rutin kullanıma girmesidir. PRAME kutanöz melanom, oküler melanom ve çeşitli melanom dışı malign tümörlerde ve testis, over, plasenta, adrenaller, endometrium gibi normal dokularda da eksprese edilir. Kutanöz lezyonlarda güçlü pozitifliği melanom için güçlü bir destektir, ancak negatifliği melanomu dışlamaz (15).

PRAME antikörünün melanom tanısında değeri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir, ancak BML'lerde tanıya katkısı tam bilinmemektedir. Bu çalışmamızda tanı zorluğu gösteren, BML'lerde PRAME antikoru ve diğer tanıya yardımcı antikörlerin tanıda önemini göstermeyi ve rutin patoloji pratiğinde tanıya sağlayabileceği katkıları araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Melanositik lezyonlar/tümörler benign, borderline ve malign çok sayıda tümör alt grubundan oluşurlar. Benign lezyonlardan melanositik nevüsler çok sık görülür ve estetik kaygılar dışında genellikle sorun yaratmazlar. Ancak melanomlar ciddi morbidite ve mortalite sorunlarına yol açmaları nedeniyle günlük tıp rutininde önemli bir yere sahiptir (1–3). Özellikle açık tenli popülasyonun yüksek olduğu Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da melanom insidansı daha sıktır (16).

Melanositik tümörlerin sınıflandırılmasında çeşitli yaklaşımlar olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması yaygın olarak kabul edilir (tablo 1) (17).

Tablo 1: Melanositik tümörlerin sınıflandırılması (DSÖ/2018) *

Melanositik tümörlerin sınıflandırılması (DSÖ/2018)	
1)	Aralıklı güneş maruziyetinde oluşan melanositik tümörler
-	Düşük güneş hasarlı melanom (yüzeysel yayılım gösteren melanom)
-	Pigmente epiteloid melanositoma
-	Basit lentigo ve lentiginöz melanositik nevus
-	Bileşke nevüsü
-	Bileşik nevüs
-	Dermal nevüs
-	Displastik nevüs
-	Nevüs Spilus
-	Özel bölge nevüsleri (göğüs, aksilla, scalp ve kulak)
-	Halo nevüs
-	Meyerson’s nevüs
-	Rekürrens gösteren nevüs
-	Derin penetrasyonlu nevüs
-	Kombine nevüs
2)	Kronik güneş maruziyetinde oluşan melanositik tümörler
-	Lentigo maligna melanom
-	Dezmoplastik melanom
3)	Spitz tümörler
-	Malign Spitz tümör (Spitz melanom)
-	Spitz nevüs ve atipik Spitzoid tümörler
-	Pigmente içsi hücreli nevüs (Reed nevüs)
4)	Akral bölgede melanositik tümörler
-	Akral melanom
-	Akral nevüs

-
- 5) **Genital ve mukozal melanositik nevüsler**
 - Mukozal melanomlar (genital, oral, sinonazal)
 - Mukozal lentiginöz melanom
 - Mukozal nodüler melanom
 - Genital nevüs
 - 6) **“Blue” nevüste ortaya çıkan melanositik tümörler**
 - “Blue” nevüste ortaya çıkan melanom
 - “Blue” nevüs, NOS
 - Sellüler “blue” nevüs
 - Mongol lekesi
 - Ito nevüs
 - Ota nevüs
 - 7) **Konjenital nevüslerden gelişen melanositik tümörler**
 - Geniş konjenital nevüsten gelişen melanom
 - Konjenital melanositik nevüs
 - Konjenital melanositik nevüsteki proliferatif nodüller
 - 8) **Oküler melanositik tümörler**
 - Uveal melanom
 - Konjonktival melanom
 - Edinilmiş primer konjonktival melanom, atipi/melanoma in situ
 - Konjonktival nevüs
 - 9) **Nodüler, nevoid, metastatik melanomlar**
 - Nodüler melanom
 - Nevoid melanom
 - Metastatik melanom
-

* 17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.1. MELANOSİTİK NEVÜSLER

Melanositik nevüsler sıklıkla edinseldir ve 2-6 yaş arası ortaya çıkar ancak erken erişkin dönemde dikkat çekmeye başlar (18). Nevüsler erkeklerde, beyaz ırkta, sarı ve kıvı saça sahip kişilerde daha sık görülür. Ultraviole (UV) maruziyeti ve nevüs sayısı önemli risk faktörleridir. Genç yetişkinlerde nevüs sayısı yaklaşık 15 ile 40 arasında değişirken, 50 yaşından sonra bu sayı belirgin olarak azalır (19). Vücut dağılım oranları malign melanom ile farklıdır. Melanomlar çoğunlukla kadınlarda alt ekstremitelerde, erkeklerde gövdede yerleşim gösterir. Melanositik nevüsler ise baş, boyun, gövde bölgesinde daha sıktır (20).

Klasik melanositik nevüslerde en sık genetik değişim *BRAF(V600E)* mutasyonudur. *NRAS* mutasyonu nadir de olsa izlenebilir (18). Nevüs ve melanom arasındaki ayırım morfolojik kriterlerle kolayca yapılabilir. Ancak küçük bir grupta ayırım yapmak oldukça güçtür.

2.1.1. Etyopatogenez

Melanositler nöral krestten köken alan pluripotent hücrelerdir. Melanositik nevüsün embriyonik kökeninin bilinmesine rağmen melanositik proliferasyonların histogenezisi henüz tam açıklanamamaktadır. Genel olarak kabul edilen bir görüşe göre nevüsler intraepidermal melanositlerin proliferasyonu ile oluşur ve daha sonra dermise doğru ilerler (21). Paul Gersen Ulna'nın "Abtropfung (drop off)" hipotezine göre epidermisin bazal tabakasındaki melanositlerde çoğalma olur. Bu lezyon "lentigo simpleks"tir. Birbirini izleyen adımlarda hücrelerin davranış şekilleri yavaşça değişir ve dermoepidermal bileşkede bir araya toplanmaya başlarlar. Birkaç yuva tek hücrelere katıldığında bu lezyon artık lentiginöz "junctional" (bileşke) nevüs olarak adlandırılabilir. Yuvalar yeteri kadar artıp aşağı doğru sarmaya başlamasıyla "compound" (bileşik) nevüs oluşur. Bu modele göre en son hücreler dermise düşer ("drop off") ve dermal nevüs meydana gelir. Masson'a göre bileşik nevüs çift hücre komponentinden oluşur; bir kısmı intraepidermal melanositlerdir ve bunlardan bazıları "drop off" yoluyla dermise gelir. Geri kalan hücre çeşidi ise Schwann hücrelerinden köken almaktadır (22).

2.1.2. Nevüs Tipleri

2.1.2.1. Klasik nevüsler

Sıklıkla aynı lezyonun farklı aşamalarını temsil eder. Bileşke nevüsünde melanositik proliferasyon dermoepidermal bileşkededir. Palmo-plantar bölge nevüsleri çoğunlukla bileşke nevüsleridir. Bileşik nevüs epidermal ve dermal komponentten oluşur. Hastanın yaşı ilerledikçe dermal bileşen artar (18,19). İntradermal nevüs ise dermis yerleşimlidir. Genellikle erişkin yaşta görülür (18,23). Bileşke, bileşik ve intradermal nevüslerin klinik ve histopatolojik sınıflaması tablo 2 ve tablo 3'te özetlenmiştir (21).

Tablo 2: Sık görülen nevüslerin klinik sınıflandırılması*

	Bileşke tipinde nevüs	Bileşik nevüs	İntradermal nevüs
Çap	2-5 milimetre makül	3-6 milimetre papül	3-6 milimetre papül, papillomatöz
Başlangıç	Çocukluk çağı	Çocukluk çağı, adölesan, 3. dekad	1.,2.,3. dekadlar
Şekil	Düzenli, oval, simetrik	Düzenli, oval, simetrik	Düzenli, oval, simetrik
Sınırlar	İyi sınırlı, düzenli	İyi sınırlı, düzenli	İyi sınırlı, düzenli
Renk	Homojen, kahverenkli	Homojen, kahverenkli	Açık kahverenkli

* 21 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 3: Sık görülen nevüslerin histopatolojik sınıflaması*

	Bileşke tipinde nevüs	Bileşik nevüs	İntradermal nevüs
Simetri	Var	Var	Var
Kenarlar	İyi sınırlı	İyi sınırlı	İyi sınırlı
“Junctional” yuvalar	Düzenli	Düzenli	Kubbe şekilli veya papillomatöz
Yuvaların morfolojisi	Uniform boyut, şekil ve yerleşimde yuvalar	Uniform boyut, şekil ve yerleşimde yuvalar	Dermiste düzenli yayılım
Kohezyonun derecesi	Koheziv yuvalar retelerin uç kısımlarında	Koheziv yuvalar retelerin uç kısımlarında	
Nevüs hücrelerinin yeri	Bazal tabaka	Papiller/yüzeyel retiküler dermis	Papiller/ yüzeyel retiküler dermis
Hücrelerin tipi	Epiteloid	Lenfosit-iğsi hücre benzeri	Lenfosit-iğsi hücre benzeri

* 21 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.1.2.2. Nevüs Spillus

Genel popülasyonun %2'sinde görülen benign bir lezyondur. Yenidoğanda insidansı daha azdır (%0,1). Klinikte hiperpigmente yama üzerinde çeşitli sayıda koyu pigmente makül ve papüllerle karakterizedir. Epidermis ve yüzeyel dermis yerleşimlidir (24).

Histopatolojisinde retelerde hafifçe artmış melanositler izlenir (17). Fransız literatüründe “nevus en nevus” olarak geçer. Yaşa göre farklı klinik tablolar izlenebilir. Doğumda veya erken çocukluk döneminde düz kahverengimsi veya ten rengi bir maküldür. Çocukluk ve ergenlik döneminde küçük düz lezyonlar gelişir. Makülün içi koyu kahverengi veya siyah renktedir. Bu edinilmiş lezyonlar hafifçe yükselmiş papüller haline gelebilir. Lezyonlar sabit değildir; yeni maküller ve papüller ortaya

çıkabilir ya da eski lezyonlar daha da koyulaşıp büyüyebilir. Boyutları genellikle 2-10 cm arasındadır (24).

2.1.2.3. Özel bölge nevüsleri

Nevüslerin morfolojisi bulundukları anatomik bölgelere göre farklılık gösterebilir. Klinikte melanom ayırıcı tanısında zorluk oluşturan bu nevüsler özel bölge nevüsleri olarak adlandırılır (25).

Bu nevüslerin bulunduğu bölgeler göğüs, aksilla, diğer kıvrımlı alanlar, saçlı deri, kulak, göbek deliği, genital bölge ve akral bölgelerdir (25). Özel bölge nevüsleri genellikle benign olmasına rağmen atipik özellikler gösterebildiğinden melanomlardan ve BML'lerden ayrımı güç olabilir (17,26).

Epidemiyolojisi net değildir. Saçlı derinin atipik nevüsü gençlerde daha sıktır (27). En iyi bilinen lokalizasyonu akral bölge ve genital bölgedir. Özel bölge nevüsleri histopatolojik olarak atipik özelliklere sahip olmasına rağmen klinik olarak benign izlenimi verir. Ancak bazı lezyonlar büyüktür (> 6mm), irregüler sınırlara sahiptir ve şüphe uyandırır (28).

Özel bölge nevüslerine en klasik örnek akral bölge nevüsleridir. Bu olguların yaklaşık yarısında lentiginöz büyüme paterni, lezyon sınırlarında düzensizlik, yuvaların düzensiz dağılımı ve suprabazal dağınık melanosit varlığı gibi atipik özellikler vardır. Volar bölgedeki Spitz nevüslerde de benzer şekilde suprabazal dağınık, büyük, atipik melanositler görülebilir. Benzer özellikler özellikle kadınlardaki ayak bileği lezyonlarında da görülebilir (25). Bu anatomik lokalizasyonlarda kesit şekli de çok önemlidir. Horizontal kesitlerde lezyon daha atipik görülme eğilimindeyken, vertikal kesitlerde daha benign görülür (19,25). Lezyonun boyutunun küçük ve sınırlarının düzenli olması, dağınık melanositlerin daha düzenli yapısı, genç yaş ile sık görülen intradermal bileşen varlığı benign yönünde düşündüren ip uçlarıdır. Büyük lezyon, yaşlı hasta, lentiginöz büyüme patern hakimiyeti, belirgin "junctional" bileşen, yaygın sitolojik atipi, ince dendritik yapıların epidermisin yüksek seviyelerine ulaşması ve dermal inflamatuvar hücre varlığı malignite yönünde şüphe uyandırmalıdır (25).

Kıvrımlı bölge nevüsleri papillamatöz (mantar benzeri) patern gösterebilir. Çeşitli büyüklükteki yuvalar reteler boyunca uzanır ve orta derecede sitolojik “junctional” atipi vardır (29).

Göğüs bölgesi nevüslerinde irregüler “junctional” yuvalar mevcuttur ve bu yuvalarda kohezyon kaybı ile akantolitik melanositler vardır. Benzer görünüm atipik genital nevüslerde de görülebilir (17,30).

Genç kadınlarda genital bölge nevüsü endişe verici histolojik özelliklere sahip olabilir. Genellikle küçük büyütmede nodüler görünüme sahiptir. Bileşkede atipik özellikler izlenir. Boyut, şekil ve dağılım bozukluğu, birleşen yuvalar, epidermal-dermal ayrılma, büyük epiteloid melanositler, fokal pagetoid yayılım, adneksiyal tutulum ile mitotik figürler görülebilir. Benign yönde ipuçları ise genç hasta, küçük boyut, simetrik görünüm, belirgin “junctional” bileşenin yokluğu, derinde maturasyon varlığıdır. Ayırıcı tanıda displastik nevüs ve melanom sıklıkla akla gelir. Displastik nevüste daha çok lentiginöz büyüme paterni, retelerde uzama ve papiller dermiste fibrodisplazi görülür. Genital melanomlarda (özellikle mukozal yüzeydeyse daha belirgin olmak üzere) lentiginöz büyüme paterni, açılı hiperkromatik dar sitoplazmalı atipik melanositler vardır ve hastalar tipik olarak yaşlıdır (25).

Saçlı deri nevüsleri de (özellikle ergenlerde) displastik nevüs ve atipik genital nevüse benzeyen atipik özellikler gösterir. Epidermal bileşenin dermal bileşenden daha uzakta sonlanması (omuz belirtisi) ve büyük birleşik yuvalar görülebilir. Adneksiyal tutulum ve çeşitli derecelerde sitolojik atipi izlenebilir (25).

Kulak nevüsü diğer özel bölge nevüsleri ile birçok histopatolojik özelliği paylaşır (17,31). Anatomik zorluklar nedeniyle kısıtlı bir materyalin olması ve solar elastozun mevcut olması sebebiyle tanısı güç olabilir (25).

Umbilikal nevüsler fibröz natürü sebebiyle maturasyon göstermez. Genel olarak nevüs yönünde düşündürülen özellikler; bölgeyi iyi tanıma, genç hasta, dermal bileşende maturasyon, mitozun azlığı veya hiç olmaması, lezyonun periferinde pagetoid yayılım olmamasıdır (25). Malignite yönünde düşündürülen bulgular ise asimetri, düzensiz yuvalanma, sitolojik atipi, periferde pagetoid yayılım, dermal fibroplazi ve lenfosit infiltrasyonudur (17,29).

Bütün özel bölge nevüslerinde eğer şüphe varsa re-eksizyon önerilmelidir (25).

2.1.2.4. Meyerson's nevüs

Ekzematöz dermatitle üst üste binmiş, histolojik olarak spongiosis ile karakterize klasik bir nevüsü tanımlar. Halo ekzema, halo dermatit gibi sinonimleri de vardır. 1971'de ilk kez Meyerson ve ark. tanımlamıştır (32). Meyerson fenomeni, bir lezyon veya önceden var olan nevüs çevresinde inflamatuvar reaksiyona bağlı ekzematöz haloyu tanımlar. Bu reaksiyon sebaceöz nevüs ve hatta melanomda da görülebilir (33).

Meyerson's nevüsü genç erişkin yaşta daha sık görülür. Cinsiyet farkı yoktur. Sıklıkla gövde ve proksimal ekstremiteler yerleşimlidir (17). Lezyonun çevresi eritem ve pullanmadan oluşan bir halo ile simetrik olarak çevrelenmiştir. Lezyon kaşıntılı olabilir. Vakaların 2/3'ünde çok sayıda nevüs bulunur (17,34).

Histopatolojik olarak olağa bileşke tipi veya bileşik nevüse eşlik eden parakeratoz, akantoz, spongiyoz, yüzeysel dermiste lenfositik infiltrasyon (CD4 T lenfosit baskın) izlenir. Eozinofiller de bulunabilir. Halo nevüsten ayrımı iyi yapılmalıdır. Halo nevüste nevüs regrese olur, spongiyotik dermatit bulguları olmaz ve lenfositik infiltrasyonda CD8+ hücreler baskındır (34).

Meyerson nevüsünde, bazı olgularda, inflamasyon topikal steroid tedavisi ile yatışabilir. Bunun dışındaki olgularda inflamasyonu yatıştırmak için eksizyon gereklidir (17).

2.1.2.5. Balon hücreli nevüs

Santral yerleşimli ve küçük bazofilik nükleuslu, berrak köpüksü sitoplazmalı, büyük hücrelerin baskın olarak izlendiği nadir bir nevüs olarak tanımlanır. Bu berrak hücreler melanazomların genişlemesi ve dağılması sonucu melanositlerin vakuolizasyonları ile ortaya çıkar (35). Bazen multinükleer balon hücreleri de bulunabilir. Balon hücreli nevüs tanısı balon hücreleri %50'yi aşan olgularda verilmelidir. Birkaç odakta görülen balon hücreleri için bu tanıdan kaçınılmalıdır. Balon hücre değişikliği displastik nevüslerde de bildirilmiştir (19). Ayrıca balon hücreleri "blue" nevüs ve melanomlarda da görülebilir (18). Melanomlarda daha

büyük nükleuslu hücreler, nükleer pleomorfizm, atipi ve genellikle dermiste mitoz beklenir (19).

2.1.2.6. Halo nevüs

Melanositik nevüsün etrafında birkaç milimetre genişliğe kadar olan depigmente halo varlığı ile karakterizedir. Genel popülasyonda insidansı yaklaşık %1'dir (36). Genellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Cinsiyetler arası yaş farkı yoktur. Bazen displastik nevüs ile ilişkili olabildiği gibi çok sayıda da olabilir. Nadiren ileri yaşta gözlenebilir. İleri yaşta özellikle santral pigmente lezyon, klinik olarak da atipikse veya halo ekzantrik ve/veya asimetrik kontürlü ise melanom mutlaka dışlanmalıdır. En yaygın dermoskopik patern uniform, globüler ve dağınık paterndir (37).

Histopatolojik olarak erken dönem halo nevüslerde küçük düzgün sınırlı lezyon, dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon (CD8 T lenfosit baskın), makrofajlar ve aralarda yuvalar halinde veya tek tek izlenen nevüs hücreleri bulunur. Lezyon simetrik, uniformdur ve derinlere doğru daha matür hale gelir. Epidermis hiperkeratotik nitelikte olabilir. Melanin içeren histiyositler ve mast hücreleri izlenebilir. Aylar haftalar sonra nevüs hücreleri kaybolur. Bu zamanda alınan biyopside histolojik ayırıcı tanıda likenoid inflamatuvar dermatozu unutmamak gerekir. 1-2 yıllık periyoddan sonra inflamatuvar hücreler de kaybolur. Bu zamanda biyopsi alınırsa lezyon normal deri dokusu olarak düşünülebilir. Skar ya da rezidual pigment olmayabilir (38). Bazı lezyonlarda nevüs hücreleri daha büyük nükleuslara sahiptir, hiperkromazi, değişik derecelerde pleomorfizm ve sitolojik atipi olabilir (39). Bu sitolojik atipi özellikleri reaktif veya inflamatuvar nedenlerle de olabilir. Mitotik figürler genellikle görülmez ancak varsa melanomu dışlamak gereklidir (40). Melanomu düşündürecek bulgular; ekspansif büyüme paterni, şiddetli uniform sitolojik atipi, mitoz, ülserasyon veya tümör nekrozudur. Displastik nevüs, Spitz nevüs ve konjenital nevüs gibi diğer nevüslerde de halo fenomeni olabilir (41–43). Genellikle çoğu lezyonda intraepidermal melanositik proliferasyon olmaz fakat çok az lezyonda melanositik displazi alanı izlenebilir. Eğer in situ veya mikroinvaziv (radyal büyüme fazı) bileşen mevcutsa bu lezyon melanom açısından değerlendirilmelidir (17).

2.1.2.7. Cockarde nevüs

Genellikle santralde pembe- kahverengi/ siyah papülün en dışta pigmente zon ile çevrelendiği ve arada pigmentsiz zon bulunduran, hedef tahtasına benzeri görünümde nevüstür. Cockarde nevüs ilk olarak Happle tarafından 1974 yılında 11 yaşında bir erkek çocuğunda tariflenmiştir ve genellikle gövdede bulunur (19,44).

Histopatolojik incelemesinde santraldeki nevüs bileşke veya bileşik niteliktedir. Periferik halo genellikle bileşkedeki yuvalardan oluşur ve aradaki pigmentsiz zon nevüs hücresi içermez (19). Ayırıcı tanıda mutlaka displastik nevüs düşünülmelidir. Displastik nevüsler koyu, düzensiz pigmentasyon gösterir ve sınırları düzensizdir. Epidermiste melanositik atipi, epidermal retelerde köprüleşme ve papiller dermiste konsantrik fibrozis izlenir. Cockarde nevüsün ise pigmentasyonu düzenlidir ve iyi sınırlıdır (44).

2.1.2.8. Rekürrent nevüs

Tam olmayan cerrahi, biyopsi veya travma sonrası tekrarlayan nevüslerdir. Genellikle kısmi cerrahi sonrası (“shave” eksizyon gibi) görülür. Kadınlarda ve sırt bölgesinde daha sıktır. Bu nevüslerin %50’den fazlası biyopsi sonrası ilk 6 ayda çıkar. Nevüs hücrelerinin daha derinde bulunması nedeniyle genellikle dermal veya bileşik nevüstür (45–49). Klinik olarak skar içinde pigmentasyon olarak görülür. Morfolojik görünümü çok çeşitlidir. Uniform- simetrik hafif kahverengi makülden, asimetrik hipo-hiperpigmente maküle (melanom için endişe vericidir) kadar değişkenlik gösterir (50,51).

Rekkürent nevüs klinik ve histolojik olarak melanoma benzeyebilir. Bu yüzden “pseudomelanoma” eş anlamlı olarak kullanılabilir (50,51). Reteleri azalmış, epidermis ve kan damarlarının vertikal uzanım gösterdiği ve paralel fibroblastların sklerotik kollajen lifleri arasına gömüldüğü dermal skar tipik histopatolojik bulgusudur. Klasik lezyonun 3 ayağı; “junctional” epidermal komponent, skar komponenti ve benign dermal bileşendir (50). “Junctional” komponent çok farklı morfolojilerde olabilir: dermoepidermal bileşkedeki tek tek melanositlerden, baskın yuvalara veya pleomorfik hücrelerin pagetoid yayılımına kadar (“pseudomelanoma”

olarak adlandırılır) değişebilir (47,49). Ayrıca skarın yüzeysel kısmında az miktarda atipik hücreler olabilir. Sitolojik atipi genellikle orta derecededir ancak bazen şiddetli olabilir. Mitotik figürler izlenebilir. Atipi orijinal biyopsideki nevüs tipinden bağımsız olarak görülür (49). Ayırıcı tanıda pigment lezyonlar; melanom, displastik nevüs, travmatize nevüs, skleroze nevüs ve florid fibroplazili displastik nevüs yer alır (17,52,53).

2.1.2.9. Derin penetrasyonlu nevüs (DPN)

Derin yerleşimli, pigmente, iğsi ve/veya epiteloïd melanositlerden oluşan edinilmiş melanositik neoplazmdir. Genellikle baş ve boyun, üst gövde ve proksimal ekstremitelerde bulunur (54). Lezyon sıklıkla simetrik, iyi sınırlı, kahverengi/ mavimsi veya siyah papüllerdir. Tipik olarak 5 mm'den küçüktür (2-10 mm arasındadır). Atipik DPN daha büyüktür ve atipik özellikler gösterir (54-56).

Histopatolojik olarak DPN çoğunlukla iyi sınırlı, simetrik dermal tümördür. Lezyon yapısal olarak kama şeklindedir. Hücreleri büyük pigmente, iğsi ve epiteloïd hücrelerdir (54-56). Lezyon daha derine; retiküler dermis ortalarına veya subkutise kadar inme meyilindedir. Ayrıca epiteloïd hücreler ve melanofajlar da mevcuttur. Sitolojik olarak melanositlerde hafif pigmentasyon, hafif/orta derecede nükleer büyüme, pleomorfizm ve hiperkromazi izlenir. Psödonükleer inklüzyonlar yaygındır. Mitoz yoktur veya nadirdir (1-2 mitoz/mm²). Bunlara ek özellikler ise "junctional" yuvalar ve konvansiyonel nevüs bileşenleridir (57).

Atipik DPN büyük boyut, asimetri, mitoz artışı, şiddetli sitolojik atipi gibi özelliklere sahiptir (57). Lezyonel hücreler S100, SOX10, HMB-45, MelanA, tirozinaz ve MITF eksprese eder (58). Diffüz HMB-45 boyanması özellikle DPN için dikkat çekicidir. DPN ve atipik varyantları sıklıkla melanomlarla karıştırılsa da standart histolojik kriterler ayırıcı tanıda genellikle yeterlidir. İmmunohistokimya ve genomik analizler de tanıya yardımcıdır. Ayırıcı tanıda pleksiform iğsi hücreli nevüs, Spitz nevüs, sellüler "blue" nevüs ve pigmente epiteloïd melanositoma vardır. DPN ve pleksiform iğsi hücreli nevüs – pigmente iğsi hücreli nevüs (Reed nevüs)- benzer özellikler gösterir. Ayırıcı tanıda yapısal farklılık (kama şekilli veya pleksiform olması) ve derinlik (DPN'nin daha derinlere inmesi) önemlidir. B-catenin boyanması DPN'leri

Spitz nevüs, “blue” nevüs ve yaygın edinilmiş nevüslerden ayırt etmekte kullanışlıdır (17,25,59).

DPN’de *WNT* yolağında *beta catenin (CTNNB1)* mutasyonu veya *APC*’nin kaybı olur. Bu değişiklikler *MAPK* aktivasyon mutasyonları ile kombinedir (*BRAF (p.V600E)*, *MAP2K1(MEK1)*, veya *HRAS* gibi). Edinilmiş nevüste sadece *MAPK* aktivasyon mutasyonu vardır (59). *WNT* sinyal yolağının aktivasyonu hücre boyutunda büyüme ve melanositlerin pigmentasyonunda artışa yol açar. DPN’nin tipik morfolojisinin görüldüğü lezyonlarda *GNAQ* ve *GNA11* mutasyonları sıklıkla yoktur (60). Fakat “blue” nevüs bu lezyona eşlik ederse bu mutasyonlar da izlenebilir. Melanomlar DPN ile ortak histolojik özellikleri paylaştığı gibi ortak genetik özellikleri de paylaşabilir (*WNT* yolağında aktivasyon gibi). Bu genetik özelliklerin izlendiği bazı DPN’ler melanoma ilerleyebilir (59). Orta derecede özelliklere sahip lezyonlar (artmış hücresellik, nispeten az atipi ve az mitoz gibi) melanositomalar olarak adlandırılır ve benign/malign arasındaki kategoridedir (17). DPN’den melanoma nadir de olsa hem morfolojik hem de moleküler ilerleme gösterildiğinden, bu nevüsler öncü bir lezyon olarak kabul edilip, tümüyle çıkarılmalıdır (25).

2.1.2.10. Pigmente epiteloid melanositoma (PEM)

Yoğun pigmente epiteloid ve dendritik hücrelerden oluşan melanositik neoplazmdır. Sporadik olarak görülebildiği gibi “Carney” kompleksi ile de birlikte görülebilir (61). Gençlerde ve özellikle çocuklarda sıktır ancak herhangi bir yaşta da görülebilir. Klinik olarak yavaş büyüyen pigmente nodül veya papül olarak görülür (17).

Histopatolojik olarak sıklıkla yoğun pigment ağırlıklı dermal tümördür; kama şekilli veya bulböz konfigürasyondur. Küçük “junctional” yuvalar %30 olguda görülebilir. Çoğu PEM’ler epidermal hiperplaziyi indükler. Bazı lezyonlar papiller dermisin dahil olmadığı bir zon tarafından epidermisten ayrılır. Tümör santralde hücreden zengin olma eğilimindedir ve infiltratif sınırlara sahiptir. Belirgin stromal fibroplazi sıklıkla yoktur. Dendritik hücreler uzun sitoplazmik uzantılara sahiptir. “Blue” nevüs aksine dendritik hücrelerde nükleuslar vezikülerdir ve belirgin nükleoller vardır. Epiteloid hücreler yuvarlak, poligonal veya iğsi şekilli olabilir.

Hücre boyutları orta veya büyüktür ve bazen “Reed-Sternberg” hücrelerine benzer. Epiteloid hücreler fazla miktarda nükleer pleomorfizm ve multinükleasyon gösterebilir. Mitotik aktivite düşüktür. Büyük PEM’lerde tümör nekrozu ve ülserasyon olabilir (17).

İmmunohistokimyasal olarak MelanA, S100, HMB-45, SOX10 ekspresyonu vardır. PEM’lerin bir grubunda *PRKAR1A* ekspresyon kaybı mevcuttur. Ayrıca bu mutasyon “Carney” kompleksli ailelerin %62’sinde saptanır (62). Ayırıcı tanıda epiteloid “blue” nevüs, pigmente melanom (primer veya metastatik), Spitz nevüs ve DPN düşünülmelidir (17). Bölgesel lenf noduna metastaz yapabilir. Bu nedenle bazı kaynaklarda uzak metastaz olasılığı oldukça düşük dereceli “low grade” melanom olarak kabul edilir (61).

2.1.2.11. Kombine nevüs

Kombine nevüsler tanımı gereği iki veya daha fazla nevoid hücre popülasyonundan oluşan melanositik lezyonlardır. Birden fazla hücre popülasyonu asimetri izlenimi verir ve yanlışlıkla melanom tanısı alabilir (25). Nadirdir ve nevüs biyopsilerinin %1’inden azını oluşturur. Tipik olarak gençlerde saptanır. Nevüs tiplerinin her türlü kombinasyonu mümkündür fakat sıklıkla klasik nevüs ile “blue” nevüs, DPN veya Spitz nevüs kombinasyonu görülür (17). Bu kombinasyonlar arasında da en sık olanı klasik nevüs ve “blue” nevüs kombinasyonudur (“true blue” nevüs). Bu kombinasyonda dendritik melanositler ile klasik nevoid hücreler vardır. Dendritik bileşen diğer bileşenden daha pigmentlidir ve belirgin melanofajlar izlenebilir (17).

Klasik nevüs ile Spitz nevüs kombinasyonlarında, melanomu taklit edebilen büyük epiteloid hücre popülasyonu nedeniyle tanı zorlaşabilir. Spitz komponentinde sıklıkla şeffaf sitoplazmalı, ekzantrik nükleuslu hücreler bulunur ve halo nevüsteki gibi lenfositik infiltrat eşlik edebilir. Bu lezyonların çoğunda *BAP1* kaybı ile *V600E BRAF* mutasyonu izlenir ve BAPomalar grubu içerisinde yer alır. BAPoma son zamanlarda tanımlanan *BAP1* genindeki mutasyon ile karakterize melanositik tümörleri tarif eder. *BAP1 (BRCA- Associated Protein 1)* geni 3. kromozom üzerinde lokalizedir. Bu gendeki mutasyon sporadik veya sendromik olabilir (63). Sporadik

olgularda her iki allel de inaktive olurken, sendromik olgularda bir allelde inaktivasyon olur (17). Klinikte kırmızımsı kubbe şeklinde, bazen de periferi kahverengi olabilen papül izlenir (23,64). Histopatolojik olarak epitelooid hücreler iyi sitoplazmik sınırlı, amfofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollüdür (17).

Klasik nevüs ve DPN kombinasyonunda büyük melanosit popülasyonu vardır ve derin dermise, hatta subkutan yağlı dokuya kadar uzanabilir. Klasik nevüs ve PEM kombinasyonu genellikle benign olmasına rağmen bu lezyonların biyolojik natürü tam netleşmemiştir ve bazı vakaların metastaz potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu tanıda klinik uyarılmalıdır. Diğer olası birliktelik Spitz nevüs ve “blue” nevüs kombinasyonudur (“BLITZ” nevüs) (17,25).

Kombine nevüs ayırıcı tanısında melanom düşünülmelidir. Şiddetli güneş hasarı, epidermin incilmesi, pagetoid yayılım melanom için şüphe oluşturur. Kombine nevüsün bileşenlerinde nadir mitotik figürler bulunabilir ancak bu malignite için net bir bulgu değildir. Sadece bu tip lezyonlar malignite için uyarıcıdır ve diğer özellikler açısından daha ayrıntılı incelenmelidir (25).

2.1.2.12. Konjenital nevüs

Konjenital nevüs doğuştan ya da ilk yıllarda ortaya çıkan benign melanositik bir neoplazidir. “Blue” nevüsün bazı formları da konjenital olabilir. Erişkinde konjenital nevüs küçük (<1,5 cm), orta/büyük (1.5-20 cm) veya dev (>20 cm veya yenidoğan/ küçük çocukta vücudunun %5 inden fazlasını kaplayan) olarak kategorize edilir. Yenidoğanlarda %1 civarında küçük melanositik nevüs görülür. Büyük konjenital nevüs 100.000’de 5-15 doğumda; dev konjenital nevüs 100.000’de 5 doğumda görülür (17). Konjenital nevüs klinik olarak simetrik, oval/yuvarlak, kahverengiden siyaha kadar değişebilen renklerde, iyi sınırlı makül veya plaklardır ve sıklıkla üzerinde terminal kıllar bulundurur. Daha önce konjenital nevüslerden malignite gelişme riski olduğu söylene de son çalışmalar küçük ve orta/büyük lezyonlarda artmış risk olmadığını ortaya koymuştur. Ancak dev nevüste riskin yüzlerce kat arttığı iyi bilinmektedir (65,66). Santral sinir sisteminde medulla ve ponsdaki retiküler formasyon ile substantia nigra melanositler yer alır. Özellikle sırtta ve skalpteki satellit nodüllü dev konjenital nevüslerde santral sinir sistemindeki

melanositlerde de proliferasyon meydana gelebilir ve bu “nörokutanöz melanozis” olarak adlandırılır (17).

Konjenital nevüslerin mikroskopik incelemesinde nevoid yuvaların derminin derin kısımlarına ve subkutan yağlı dokuya kadar indiği; adneksiyal yapılar, kan damarları, arrector pili kası ve sinirlerin içine ve çevresine yayıldığı izlenir. Retiküler dermiste kollajen lifleri dağınık görülür. Bununla birlikte histolojik özellikler özgün değildir (67). Pediatrik hastaların konjenital lezyonlarındaki atipik histolojik özellikler de akılda tutulmalıdır. Bunlar; yapısal bozukluk (özellikle “junctional” bileşende), pagetoid yayılım ve sitolojik atipidir (68,69). Yapılan bir çalışmada küçük çocuklardaki konjenital nevüslerde bu değişikliklerden en az birini kapsayan lezyonlarda (%77) 7 yıllık takip sonrasında malign transformasyon izlenmemiştir (69). Mitotik aktivite, atipik özellikler gösteren lezyonlarda bile nadir bulunur. Benign lehine düşündüren bulgular; küçük monoton nukleuslar, epidermise ve yüzeysel dermise sınırlı atipi, lezyonun derinlerine indikçe hücrelerin matürleşmesi, atipik “junctional” komponentin intradermal komponentin yanıl olarak ötesine uzanmaması ve pagetoid yayılımının yuvaların üzerini örtme eğilimi göstermesidir (23).

Çocukluk çağında konjenital nevüslerden gelişen melanomlar derin dermis veya subkutan yağlı dokuya uzanmış lezyonlardır. Yaşlı hastalarda bu kural geçerli değildir. Konjenital bir nevüsten ortaya çıkan bir melanom tipik olarak in situ bileşen gösterir. Bundan dolayı ergenler ve erişkinlerde konjenital nevüste “junctional” melanositik proliferasyon görüldüğünde daha şüpheli yaklaşılmalıdır (23,70).

Proliferatif nodüllerin varlığı melanom için şüphle oluşturabilecek diğer histolojik özelliktir. Proliferatif nodüller konjenital nevüslerin %5’inde görülür ve lezyonun dermal komponenti içinde nodüller oluşturarak hücreliliği artırır, melanomu taklit eder. Nodülün simetrisi, nodülün çevresindeki bitişik nevüs hücreleri ile kaynaşması, düşük mitotik oran, nekroz yokluğu ve şiddetli atipi yokluğu benign bir tanıyı öncelikle düşündürür (69,71,72). Bazı yazarlar keskin sınır, ekspansif büyüme, epiderminin incilmesi, nükleer pleomorfizm veya mitotik aktivite gösteren lezyonlar için atipik proliferatif nodül terimini kullanmışlardır. Bununla birlikte atipik olarak adlandırılanlar da dahil olmak üzere proliferatif nodüller herhangi bir olumsuz sonuçla anlamlı bir şekilde ilişkilendirilememişlerdir (68,69,73–75). Bu iyi huylu

proliferasyonların, konjenital nevüsten gelişen bir melanomdan ayrılması en önemli sorundur. Nekroz, ülserasyon, artmış mitotik figürler, atipik mitozlar melanom için kriter olarak önerilmiştir (70,76). Morfolojik ayırmadaki zorluklar göz önüne alındığında yardımcı moleküler testlerin tanıda etkinliğinin artacağı söylenebilir (25).

2.1.2.13. Displastik nevüs

Klinik olarak atipik ve histolojik olarak da yapısal ve sitolojik atipiyeye sahip, “junctional” komponenti bulunan melanositik nevüslerin alt grubudur.

Genetik, çevresel, fenotipik faktörler etyolojide mevcuttur. Ancak özellikle düşük derecede kronik güneş maruziyeti etkilidir. Sıklıkla sırt bölgesinde izlenir (17).

International Agency for Research on Cancer (IARC) atipik displastik nevüs kriterlerini klinik olarak belirlemiştir. Bu kriterler; bir alanda maküler komponent mevcudiyeti yanı sıra en az üç özelliğin (lezyonun sınırlarının düzensizliği, periferik kontürlerin düzensizliği, lezyon çapının 5 mm veya daha büyük olması, renginin alacalı olması ve eritem) bir arada olmasıdır (77). Lezyon hemen her zaman “flat” (düz) komponente sahiptir (“junctional” proliferasyon) ve sıklıkla dermal komponenti lezyonun ortasında kabarıklık oluşturur. Bu görünümünden dolayı hedef tahtası ya da sahanda yumurtaya benzetilir (17).

Histolojik olarak yapısal ve sitolojik atipi görülür. Yapısal atipi içerisinde değerlendirilebilecek bulgular; retelerde uzama ve köprüleşme, uzamış reteler etrafında lameller fibroplazi/ konsantrik fibroplazi, özellikle damarlar çevresinde yamalı lenfositik infiltrasyondur. Sitolojik atipi olarak değerlendirilebilecek bulgular ise nükleuslarda büyüme ve irregülerite, hiperkromazi, kromatinde kabalaşma ve belirgin nükleoldür. Bu atipik hücreler dağılmış şekildedir. Mitoz özellikle intraepidermal lezyonlarda oldukça azdır. Mitoz eğer mevcutsa ve şiddetli sitolojik atipi de eşlik ediyorsa melanoma in situ akılda tutulmalıdır (17).

Diğer nevüsler gibi displastik nevüsler de immünohistokimyasal incelemede S100, Melan A, MITF, Tirozinaz ve SOX10 pozitifdir. Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle <5 tir. Homozigot *CDKN2A* kaybını p16 ile boyanma ekarte ettirir. Çoğu

melanomda p16 inaktivasyonu olmasına karşın p16 pozitifliği melanomu dışlamaz (17,78).

Genetik olarak konvansiyonel nevüsler gibi *BRAF V600E* veya *NRAS* mutasyonu gösterirler. Genellikle *TERT* promotor mutasyonu ve *CDKN2A* homozigot kaybı melanoma in situ'ya ilerleme ile sonuçlanır (79).

International Melanoma Pathology Study Group (IMPSG) displastik nevüs için tanısal kriterler oluşturmuştur. Bu kriterler kutu tabloda açıklanmıştır (17).

Klinik olarak >5mm, kesitlerde ise >4mm olmalı

Yapısal atipi

- İrregüler ve/veya diskoheziv intraepidermal yuvalar
- Yuva yapmayan melanositlerin yoğunluğunda artış (1mm² veya daha büyük bir alanda melanositlerin keratinositlerden daha fazla sayıda olması)

Yüksek derecede sitolojik atipi varlığı

Lentigenöz nevüs (önceden hafif dereceli displastik nevüs olarak biliniyordu) bileşke veya bileşik nevüştür, toplumda sıktır ve melanom risk artışı yok denilecek kadar azdır. Bu lezyonlarla orta/şiddetli displastik nevüslerin progresyonları farklılık gösterdiğinden DSÖ hafif derecede displastik nevüs tanımına karşıdır ve displastik nevüsleri düşük ve yüksek displazili olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Displastik nevüslerin derecelendirilmesi tablo 4'te mevcuttur (17).

Tablo 4: Displastik nevüs derecelendirilmesi (DSÖ/2018) *

DSÖ sınıflaması (2018)	Önceki grade	Nükleer boyut	Kromatin	Nükleer boyut ve şekil farkı	Nükleol
Displastik nevüs değil	0 (hafif dereceli displazi)	x1	Hiperkromatik +/-	Minimal	Küçük/yok
Düşük dereceli displastik nevüs	1 (orta dereceli displazi)	x1-1,5	Hiperkromatik, düzenli veya dağınık kromatinli	Az sayıda hücrede	Küçük/yok
Yüksek dereceli displastik nevüs	2 (şiddetli displazi)	>1,5x	Hiperkromatik, granüler kümelenmiş kromatin	Çoğu hücrede	Belirgin

*17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.2. SPİTZÖİD TÜMÖRLER

Doktor Sophie Spitz (1910-1956) kısa yaşamına rağmen melanositik tümörler konusunda önemli katkıları olmuş Amerika Birleşik Devletleri kökenli bir patoloğdur. 1932’de Vanderbilt Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur ve 1941’de “Memorial Hospital for Cancer and Allied Disease” de patoloji bölümüne kabul edilmiştir. Doktor Sophie Spitz II. Dünya Savaşından sonra New York’a dönerek “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” da çalışmaya başlamıştır ve burada erişkin melanomlarından farklı seyir gösteren çocukluk çağı malign melanomu (juvenil melanom) tanımlamıştır (80). Daha sonra Arthur C.Allen juvenil melanomları benign melanositik nevüsler grubuna sokmuştur (81). Doktor Sophie Spitz’in ölümünden sonra onun anısına juvenil melanom ismi Spitz nevüs olarak değiştirilmiştir (80).

Spitzoid melanositik neoplazmlar büyük epiteloid ve/veya iğsi hücrelerden oluşur. Spitzoid lezyonlar Spitz nevüs ve malign Spitz tümör arasında geniş bir spektrum sergiler (17).

2.2.1. Spitz Nevüs

Spitzoid tümörler spektrumunun benign lezyonudur. Genellikle çocukluk çağında görülmesine rağmen her yaşta ortaya çıkabilir (80). Kadınlarda daha sıktır. Klinik olarak düzgün yüzeyle, kılsız, kırmızı-kahverengi (pigmentsiz) veya koyu kahverengi-siyah (pigmente) kubbe şeklindeki papül olarak karşımıza çıkar. Pigmente tipinin pigmentsiz tipe göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (82). Reed ve ark 1975 yılında genç erişkin yaşlarda ve daha çok alt ekstremitelerde görülen koyu renkli melanositik bir lezyon tanımladıktan sonra bazı yazarlar pigmente Spitz nevüsü Reed nevüs olarak adlandırmaktadır (17). Spitz nevüs iğsi, epiteloid veya her iki hücre popülasyonunun çoğalması ile meydana gelen melanositik lezyondur. Küçük (genellikle <5 mm), simetrik ve iyi sınırlıdır (17).

Histopatolojik olarak epidermiste hiperplazi, iğsi/epiteloid melanositlerden oluşan yuvalar (yerleşim yerlerine göre “junctional”, “compound” ve intradermal olarak sınıflandırılabilir), epidermisle yuvalar arasına yerleşmiş yarıklar izlenir. Hiperplastik epidermis ve “junctional” iğsi melanositik yuvaların vertikal

oryantasyonu yağan yağmur görünümünü oluşturur. Epidermiste pagetoid yayılım az görülmekle birlikte eğer varsa genellikle fokal, hücreliliği az, lezyonun santraline kısıtlı ve epidermin alt yarısındadır (83,84). İntraepidermal bulgulara ek olarak diskoheziv “junctional” melanositik yuvalar, melanositlerin yuvalar içindeki transepidermal eliminasyonu ve “Kamino” cisimcikleri (eozinofilik hyalin globüller) bulunabilir (85). Perivasküler lenfosit infiltrasyonu izlenebilir. Derin dermiste tek tek ve matür melanositler izlenir. Mitoz oranı düşüktür (≤ 2 mitoz/mm²) veya yoktur. Sitolojik olarak hücrelerde nükleer pleomorfizm ve atipi çok nadirdir (85–88).

Spitz nevüste görülen bazı özellikler çeşitli varyantların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlardan günlük rutinde sık görülenleri, pigmente iğsi hücreli nevüs (Reed nevüs) ve dezmoplastik Spitz nevüstür. Reed nevüs genç erişkinlerde ve proksimal ekstremitelerde sıktır ve yoğun pigmentedir. Bazı yazarlar tarafından bu lezyon ayrı bir varyant olarak da kabul edilir (17). Dezmoplastik Spitz nevüs, derin yerleşimi belirgin Spitz nevüslerde yoğun dezmoplazi varlığı ve bu dezmoplazinin hücreleri tek tek sarıp invaziv bir patern görünümü oluşturması ile meydana gelir. Spitz nevüste görülebilen diğer morfolojik özellikler belirgin pagetoid yayılım, lenf damarı invazyonu, belirgin psödoepitelyomatöz hiperplazi, tübüler büyüme paterni, pleksiform büyüme paterni, halo reaksiyonu ve damar proliferasyonudur. Bu morfolojik özelliklere göre bazı isimlerle de adlandırılır (pagetoid, pleksiform, anjiomatöz Spitz nevüs gibi). Diğer Spitz nevüs varyantları için tablo 5 ‘e bakınız (17).

Tablo 5: Spitz nevüs varyantları (DSÖ/ 2018) *.

SPİTZ NEVÜS VARYANTLARI
Polipoid Spitz nevüs
“Agminated” Spitz nevüs
Pagetoid Spitz nevüs
Displastik Spitz nevüs
Dezmoplastik Spitz nevüs
Anjiomatöz Spitz nevüs
Hyalinize Spitz nevüs
Pleksiform Spitz nevüs
Halo Spitz nevüs
Psödogranüloamatöz Spitz nevüs
Tübüler Spitz nevüs

Miksoid Spitz nevüs
Pigmente epiteloid hücreli Spitz nevüs
Kombine Spitz nevüs
Rekürrent Spitz nevüs
Persistan Spitz nevüs
Pigmente içsi hücreli Spitz nevüs

* 17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.2.2. Atipik Spitz Tümör (AST)

Spitz nevüsler ile malign melanom arasındaki spektrumda malign melanomdan ayrımı oldukça güç olan atipik lezyonlar da bulunmaktadır ve bu vakaların bir kısmının metastaz potansiyeli olduğu bildirilmiştir. Bu atipik lezyonların biyolojik davranışları tam olarak bilinmemektedir ve atipik Spitzoid nevüs, atipik Spitzoid tümör veya malignite potansiyeli belirsiz Spitzoid tümör (Spitzoid Tumor of Uncertain Malignant Potential, STUMP) olarak değişik şekillerde adlandırılmışlardır (17).

AST'ler genellikle Spitz nevüslere göre daha büyüktür (sıklıkla >5-10 mm). Asimetriktir, düzgün sınırlı değildir ve plak benzeri görünümü vardır. Lezyon daha derinlere hatta subkutan yağlı dokuya inme eğilimindedir. Epidermis izlenmeyebilir, ülserasyon görülebilir (89–91). Epidermisin üst tabakalarında küçük yuvalar veya tek hücreler halinde periferik pagetoid yayılım izlenebilir. Genellikle hücreliliği fazladır. İrregüler yuvalanma görülür ve dermisin derinlerinde maturasyon kısmi veya yoktur. “Kamino” cisimcikleri daha az sıklıktadır ve daha küçüktür. Mitotik oran artmıştır (genellikle >6 mitoz/mm²) ve atipik mitozlar bulunabilir. Ancak derinde mitoz varlığı malignite olasılığını artırır (89,92). Sitolojik olarak daha büyük ve hiperkromatik nükleus ve büyük eozinofilik nükleolus bulunur (90,91).

Diğer melanositik nevüslerdeki gibi Spitz nevüsler ve AST'ler S100, SOX10, MART1, tirozinaz, MITF eksprese eder (58). Ancak Spitzoid lezyonlarda derinde diffüz HMB-45 boyanması izlenebilir ve Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle <%10-15'tir. Ki-67>%20 ise melanom akla gelmelidir. Spitz nevüs, AST ve Spitz melanom özellikleri karşılaştırmalı olarak tablo 6'da verilmiştir (17).

Tablo 6: Spitz nevüs, atipik Spitz tümör ve Spitz melanomun karşılaştırmalı özellikleri (DSÖ/2018) *.

	Spitz nevüs	AST	Spitz melanom
Klinik özellikler	2-69 yaş, genellikle ekstremitelerde, pembe kırmızı plak-papül-nodül	<40 yaş, ekstremit ve gövde, değişik renklerde plak veya nodül	>40 yaş, ekstremit ve gövde, asimetrik, büyük plak veya nodül, değişik renk ve görünümde lezyon
Histopatoloji	<5-6 mm Simetrik İyi sınırlı Epidermal hiperplazi Dikine dizilmiş yuvalar Santral fokal pagetoid yayılım (varsa) Sıklıkla kama şekilli Maturasyon mevcut Dermal mitoz az/yok	Sıklıkla >5-10 mm Simetrik/asimetrik İyi/kötü sınırlı Ülsere olabilir İrregüler yuvalanma Daha geniş pagetoid yayılım Derin dermal yayılım Matürasyon kısmi/yok Derin mitoz (2-6/mm ²) Nekroz +/-	>5 mm sıklıkla >10 mm Sıklıkla asimetrik Sıklıkla kötü sınırlı Ülsereasyon İrregüler yuvalanma Yaygın pagetoid yayılım Epidermiste incelleme Maturasyon yok Sıklıkla >6 mitoz/mm ² Nekroz +
Sitoloji	Büyümüş iğsi/epiteloid hücreler Nükleer pleomorfizm az/yok Yüksek dereceli sitolojik atipi yok	Büyümüş iğsi/epiteloid hücreler Nükleer büyüme, pleomorfizm ve hiperkromazi	Büyümüş iğsi/epiteloid hücreler Yüksek derecede sitolojik atipi
İHK	Derin dermal komponentte azalmış HMB-45 ve Ki-67 Düşük Ki-67 proliferasyon indeksi (<%5)	Derinde azalmış HMB-45 ve Ki-67 Düşük-orta Ki-67 proliferasyon indeksi (%5-15)	Derinde yaygın HMB-45 ve Ki-67 Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (>%20) P16 ekspresyonu az/yok
Moleküler patoloji	KGH array: 7p11q aberasyonu, tetraploidi HRAS mutasyonu Kinaz füzyonu	KGH array: sıklıkla 1'den büyük ve eşit kromozomal abnormalite Kinaz füzyonu PTEN mutasyonu 9p21 homozigot/heterozigot delesyonu izlenebilir	KGH array:>1 kromozomal abnormalite BRAF NRAS mutasyonu nadir HRAS nadir PTEN mutasyonu 9p21 homozigot delesyonu TERT promoter mutasyonu
Prognoz	Çok düşük progresyon riski	Düşük progresyon riski	Bölgesel lenf nodu metastazı

*17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Spitzoid lezyonların Spitz nevüslerde dahil, bölgesel lenf nodu metastazı ve rekkürrens riski olduğundan net doku marjini ile eksizyonu önerilmelidir. AST için lezyonun morfolojisine dayanan yorumlu raporlama önerilir. Spitz tümörlerin çoğunda pratikte ek moleküler testler gerekebilir. Sentinal lenf nodu biyopsisi önerilmesi henüz tartışmalıdır. Bazı yazarlar bu durumda yardımcı moleküler testleri kullanmayı önermişlerdir (25).

2.3. “BLUE” NEVÜS

Klinik olarak mavi renge sahip olmasından dolayı “blue” nevüs adını alır. Genellikle 40 yaş altı erişkinlerde görülür. Deri yüzeyinde herhangi bir lokalizasyonda bulunabilir (17). “Blue” nevüs ayrıca birçok deri dışı alanda da bulunabilir (mukoza, subungal lokalizasyonlar, lenf nodları vb) (93).

Baskın bileşene göre sınıflandırılır; iki ana alt tipi vardır, dendritik “blue” nevüs (DBN) ve sellüler “blue” nevüs (CBN). DBN genellikle dorsal-distal ekstremitelerde ve yüzde, CBN ise tipik olarak saçlı deri, sırt ve kalçada bulunur. Diğer nadir morfolojik alt tip olan plak tip “blue” nevüs nadirdir ve genellikle saçlı deride bulunur (17). Genellikle büyük olmakla birlikte çeşitli boyutlarda olabilir ve tek bir plak veya birçok küçük makül ve/veya papüllerden oluşur. Morfolojisi DBN ve CBN’nin kombinasyonu gibidir (94). Nadiren “blue” nevüs bir anatomik bölgede grup oluşturabilir (“agminated blue nevüs”). Bu lezyon nevüs hücrelerinin perivasküler yayılmasıyla oluşur fakat malign davrandığının kanıtı yoktur. Diğer nadir klinik varyantlar; erüptif, lineer ve targetoiddir (17).

DBN genellikle iyi sınırlı, hafif deriden kabarıklık oluşturmuş papüllerdir ve sıklıkla <1 cm’dir (95). Mikroskopide genellikle düzensiz sınırlı dermal lezyonlardır ve baskın olarak dendritik melanositler ve sklerotik stromal kollajenden oluşur. Stromal sklerotik kollajen baskın olduğunda skleroze “blue” nevüs terimi kullanılabilir. Hücreler bipolar ve iğsi şekilli, elonge dendritik uzanımlı ve bazen kısa fasiküller halinde grup yapar; sıklıkla “grenz zone” mevcuttur. Melanositler çeşitli miktarlarda melanin pigmenti içerir. Ayrıca dağınık melanofajlar da bulunur. Hücresel atipi yoktur ve mitotik figürler neredeyse hiç görülmez (17).

CBN kadınlarda sıktır (2/1), pigmente nodül şeklindedir ve boyutu birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir. Bazen olgular pigment içermez (amelanositik veya hipomelanositik “blue” nevüs). Bazı olgularda lezyon konjenitaldir veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkıp pubertede büyümeye devam eder. CBN mikroskopik olarak iyi sınırlı nodüler pigmente dermal tümör olarak görülür. Subkutan yağlı dokuya yayılım sıklıkla izlenir. En yaygın morfolojik görünüm fuziform-ovoid hücrelerden oluşan yuvaların kollajen ve çok sayıda melanofajlar tarafından

sarımasıdır (96). Hücreler genellikle yuvaların uzun eksenlerine paralel uzanma eğilimindedir (hücrelerin sıklıkla santral, longitudinal nükleer “groove”ları vardır). Sellülaritede artış, pleomorfizm, nükleer atipi ve hiperkromazi izlenmez. İğsi-ovoid hücrelerin tabakalar veya fasiküller şeklinde dizilimi mevcuttur. Bazen merkezde ödematöz alanlar, miksoid stroma veya kistik değişiklikler görülebilir, fakat nekroz genellikle yoktur. Mitotik aktivite sıklıkla saptanmaz veya azdır (<1 mitoz/mm²). Perinöral ve lenfovasküler yayılım görülebilir ancak bu bulgular maligniteyi göstermez. Hipomelanositik ve amelanositik “blue” nevüs CBN’nin nadir varyantlarıdır. Melanin pigmentinin azlığı veya yokluğu ve melanofajların azlığı ile karakterizedir (17).

“Blue” nevüs nadiren lenf nodlarında da bulunur. Böyle olgularda genellikle kapsül içinde veya intranodal fibröz trabekül içinde lokalizedir ve sitolojik özellikleri sayesinde tanınır. “Blue” nevüs HMB-45, SOX10 ve MelanA ile pozitifdir, fakat S100 ile negatif olabilir. Bazı “blue” nevüsler büyük miktarda epitelooid melanosit içerir (epitelooid ve fusiform “blue” nevüs) ve böyle lezyonlar pigmente epitelooid melanositomadan ayırt edilmelidir (97).

CBN hemen her zaman benign olmakla birlikte lokal nüks ya da bölgesel lenf nodu tutulumu olabilir (18,98). Bu hastalarda sadece primer lezyon ve tutulan lenf nodunun eksizyonu yapılır. Bu olgular CBN’den kaynaklanan malign melanomdan ve sellüler “blue” nevüsün birçok morfolojik özelliklerine sahip ve malign davranış gösteren “blue” nevüs benzeri (BNB) melanomdan ayırt edilmelidir (99–101).

BNB melanom daha çok saçlı deri ve topukta görülür. CBN özelliği gösteren bir nevüste belirgin nükleer atipi, bol ve atipik mitoz, atipik mitoz, nekroz ve epitelooid hücreler görüldüğünde malignite açısından şüphelenilmelidir (100,101). Yapısal ve/veya sitolojik atipisi olan ancak kriterleri yeterince karşılamayan lezyonlar atipik olarak adlandırılır ancak bu terminolojiye bazı yazarlar karşı çıkmaktadır (102,103). “Blue” nevüs normal melanositik nevüslerde görülen *BRAF* ve *NRAS* mutasyonlarını içermemektedir. Ancak uveal melanomda sıkça mevcut olan *GNAQ*, heterotrimerik *G protein alfa subüniti* geninde somatik mutasyon bu nevüslerde oldukça sık görülmektedir (%83) (18,104).

2.4. BORDERLINE (ATİPİK) MELANOSİTİK LEZYONLAR (BML)

Melanom- melanositik nevüs ayrımı yapılamayan lezyonlar toplu olarak BML olarak adlandırılır. Gerçek insidansı tam olarak saptamak zordur. Ancak pratikte bu lezyonların sık olması, ameliyatlarda ve tedavi prosedürlerinde önemli değişiklikler oluşturabilmesi nedeniyle günlük patoloji pratiğinde kaygı yaratır (1–3).

BML'lere öncelikle morfolojik olarak yaklaşmak gereklidir. Bazı histolojik özellikler, örneğin simetrik görünüm nevüsü düşündürürken, mitoz artışı veya nükleer atipi gibi özellikler melanom için kaygı yaratır. Bu tip yoruma dayalı yaklaşım patologlar arası fikir ayrılıklarını ortaya çıkarır. Öte yandan patologlar sadece tanım yapıp ikilemde olduklarını belirten raporlar yazabilirler (4).

BML'lerin farklı türlerde isimlendirilmesi kurum raporları arasında tutarsızlık yaratır. Minimal deviasyon melanom, borderline melanositik tümör, prognozu belirsiz melanositik tümör, atipik “blue” melanositik neoplazm, atipik Spitz tümör (AST), atipik Spitzoid melanositik tümör, malignite potansiyeli belirsiz atipik Spitz tümör (STUMP) zaman zaman raporlarda kullanılan karışık tanımlamalardır. Ayrıca bazı özgün tanı verilebilecek, displastik nevüs, özel bölge nevüsleri gibi lezyonlar da patoloğun deneyimine ve kaygı düzeyine bağlı olarak bu gruba alınabilir (5,105–108). Bu sorunu çözmek, raporlamayı standart haline getirmek ve tedaviyi sağlıklı belirleyebilmek için en dikkat çekici yaklaşımlardan biri “*Melanocytic Pathology Assesment Tool and Hierarchy for Diagnosis* (MPATH-Dx)” olmuştur. “MPATH-Dx” histolojik kriterler ve ortak terapötik yaklaşımları baz alan 5 kategori içerir (tablo 7) (17). BML'lerin çoğu sınıf 2, sınıf 3 ve sınıf 4'ü içeren sınıflandırma grubuna dahildir. Uzman dermatopatologlar tarafından uygulandığı bildirilen fikir birliği sınıf 2 lezyonlar için %64 ile sınıf 3 lezyonlar için %84 arasında değişmektedir ve lezyonların teşhisi konusunda bir fikir birliğine ulaşmanın zorluğu vurgulanmaktadır (109).

Tablo 7: “Melanocytic Pathology Assesment Tool and Hierarchy for Diagnosis (MPATH-Dx)” kategorileri *

Sınıf I	Progresyonda çok düşük riskli melanositik tümörler (örneğin yaygın ve hafif displastik nevüs). Genellikle tedavi önerilmez
Sınıf II	Progresyonda düşük dereceli riski olan melanositik lezyonlar (atipisiz Spitz nevüs ve orta dereceli displastik nevüs gibi) Dar marjinali (örneğin <5mm) tam eksizyon önerilir
Sınıf III	Progresyonda yüksek riskli lezyonlar (örneğin şiddetli displastik nevüs ve melanoma in situ) Genellikle geniş marjinali (örneğin 5 mm gibi) tam eksizyon önerilir
Sınıf IV	AJCC evre pT1a ve pT1b invaziv melanomlar Genellikle geniş eksizyon (örneğin 1 cm marjinali), kılavuzlara göre sentinal lenf nodu değerlendirilmesi önerilir
Sınıf V	AJCC evre pT2(veya daha yüksek) invaziv melanomlar, metastaz için yüksek risklidir Genellikle geniş eksizyon (örneğin 1 cm marjinali), ek olarak prognostik evreleme çalışmaları (örneğin sentinal lenf nodu biyopsisi ve/veya adjuvant terapi) önerilir

NOT: Kılavuzlarda biyopsinin temsili olduğunu ve marjinin pozitif olduğu kabul etmiştir. AJCC: American Journal Cancer Committee*17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Daha güvenilir bir sınıflandırma sistemi geliştirilip onaylanana kadar melanositik proliferasyonların klinik olarak anlamlı yolu epidermise sınırlılığı ya da dermal komponent varlığına göre sınıflandırılmasıdır (tablo 8) (4). Bu sınıflandırmada epidermise sınırlı lezyonlar grubunda; atipik intraepidermal melanositik proliferasyon (AIMP), intraepidermal borderline melanositik tümör (intraepidermal BMT) ve önemi belirsiz yüzeysel atipik melanositik proliferasyon (SAMPUS) bulunur. Dermiste bulunan lezyonlar artmış melanom riski, geniş metastaz ve melanoma bağlı ölüm ile ilişkilidir; dermal borderline melanositik tümör (dermal BMT) ve önemi belirsiz malignite potansiyelli melanositik tümörler (MELTUMP) bu gruptadır (5–9,11).

Tablo 8: Borderline melanositik lezyonların sınıflandırılması*.

Tanı	Kısaltma	Tanım
Atipik intraepidermal melanositik proliferasyon	AIMP	Epidermise sınırlı yüksek dereceli displazi
Önemi belirsiz yüzeysel atipik melanositik proliferasyon	SAMPUS	Epidermise sınırlı yüksek dereceli displazi
De novo intraepidermal melanositik displazi	DNIEMD	Epidermise sınırlı yüksek dereceli displazi, melanoma in situ prekürsörü olabilir.
Pagetoid melanositik proliferasyon	PMP	Granüler tabakayı da içerecek şekilde epidermis boyunca uzanan atipik tek ya da yuvalar halinde melanositler
Minimal deviasyon melanom	MDM	Edinilmiş veya Spitz nevüse benzer. Fakat vertikal büyüme fazı ve sellüler atipisi melanom gibidir.
İntraepidermal borderline melanositik tümör	İntraepidermal BMT	Epidermise sınırlı atipik melanositik lezyon
Dermal borderline melanositik tümör	Dermal BMT	İnce dermal komponentli atipik melanositik lezyon
Atipik “junctional” melanositik hiperplazi	AJMH	Atipisi displastik nevüsten daha çok, melanoma in situdan daha az melanositler
Belirsiz malignite potansiyelli melanositik tümör	MELTUMP	İnce dermal komponentli atipik melanositler

*4 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

AIMP intraepidermal lezyonlar için en yaygın kullanılan tanımlamadır. Tanının bu şekilde belirsiz kalması durumunda tanıyı netleştirmeye yardımcı tanı testleri vardır. Bu teknikler IHK, FISH, KGH, gen ekspresyonu ve mutasyon analizi olmak üzere 4 kategoride toplanır (tablo 9) (4).

Melanositik lezyonlarda immunohistokimya SOX10, S100, MART-1, HMB-45, MITF ve tirozinaz belirteçleri yaygın olarak kullanılır. PRAME son zamanlarda kullanıma giren, malign- benign ayrımında faydalı olduğu gözlenen bir belirteçtir (14,15).

KGH melanomlarda son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Kromozomların kendisinde veya herhangi bir bölgesinde meydana gelen amplifikasyon veya delesyonları ölçen yöntemdir. Klasik teknikte total genomik DNA normal doku ve tümör dokusundan izole edilir ve çeşitli florokromozomlarla işaretlenir. KGH’da nevüsü ve melanomu ayıran en yaygın kromozomal değişiklik kromozom 7 aberasyonu ile 9 q ve 10 delesyonudur. KGH yönteminin ortalama %80 sensitivitesi (duyarlılık), %90 spesifitesi (özellik) vardır (110–112).

FISH; KGH' ya göre sınırlı dokuda daha güvenilirdir. Ayrıca daha ucuz ve daha yaygındır (daha az teknik uzmanlığı gerektirdiğinden). FISH tekniğindeki klasik panelde 6p25 (*RREB1*), 6q23 (*MYB*), 11p13 (*CCND1*) ve sentromer 6 olmak üzere 4 prob mevcuttur. Melanom ile benign nevüs ayrımında kullanılır. Melanomda sensitivitesi %87, spesifitesi %95 tir (113). Ancak klasik paneldeki yalancı pozitiflikler ve teknik problemlerden dolayı daha geniş ve yeni bir FISH paneli arayışı ortaya çıkmıştır. Bu panelde 6p25 (*RREB1*), 8q24 (*C-MYC*), 9p21 (*CDKN2A*) ve 11q13 (*CCND1*) bulunmaktadır. Klasik panele göre daha etkin olduğu düşünülmektedir. FISH yönteminde hedef bölgelerdeki genetik aberasyonları belirlemek için kısıtlı gen bölgesi vardır. Dolayısıyla FISH negatifliği maligniteyi dışlamaz (114).

Gen ekspresyon işaretleri ve mutasyon analizinde melanomda birçok genomik ve somatik mutasyon olur; *PTEN*, *GNAQ/GNA11*, *KIT*, *MAP2K1/2*, *BRAF* ve *NRAS* gibi. Bunlar ayrıca melanositik nevüste de bulunabilir. Bu yüzden mutasyon ve ekspresyon analizlerinin tanıya katkısı azdır. Melanomun gerçek tanısı morfolojik özelliklere bağlıdır (113).

Tablo 9: Borderline melanositik lezyonlarda kullanılan ek teknikler*

Yöntem	Kullanım	Avantaj	Dezavantaj
IHK	Melanoma in situ, solar lentigo ve AIMP	Sınırlı dokuda kullanışlı	Aşırı boyanma (Melan A) veya boyanmama (S-100)
KGH	Benign melanositik nevüs ve malign melanom	Kromozomların tamamı değerlendirilebilir	Kısıtlı doku veya fokal lezyonda kullanışlı değil
FISH	Melanom, atipik melanositik nevüs, atipik melanositik proliferasyon	Sınırlı dokuda kullanılır. Melanoma sensitivitesi %80-100 spesifitesi %95 tir	Sadece spesifik kromozomal aberasyonları hedef alır. Poliplodiye sekonder yanlış negatiflik olabilir
Gen ekspresyon işareti ve mutasyon analizi	Benign melanositik nevüs ve malign melanom	Benign ve malign ayrımında %90 sensitif, %91 spesifik	Özellikle zor atipik melanositik proliferasyonlar ve melanom subtiplerinin geniş gruplarında ek doğrulama gerektirir

* 4 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

BML'lerin nasıl ilerleyeceği kesin değildir, eksizyon sonrası melanom saptanabilir. Melanoma ilerleme, biyopsi örneğine ve tümörün lokalizasyonuna bağlıdır (özellikle baş, boyun ve akral bölgeler) (4).

MELTUMP ve BMT gibi dermisi tutan lezyonlarda metastaz riski daha yüksektir. BMT’li 32 hastadan yapılan prospektif çalışmada lokal eksizyon ve sentinal lenf nodu biyopsileri lezyonun dermal varyantının bölgesel lenf noduna metastaz eğilimini göstermiştir (4). Bir retrospektif çalışmada MELTUMP hastalarının %25’inin lenfatik invazyon gösterdiği saptanmıştır. Bunun melanom metastazı ve melanom ilişkili ölümle alakalı olduğu gösterilmiştir (108). MELTUMP tümörlerinin retrospektif araştırılmasında bölgesel metastaz veya hastalık spesifik ölüm tahmininin %1-2,4’tür. Bölgesel lenf nodunun pozitifliği malignite demek değildir. Benign nevüslerin de kutanöz lenfatikler ve lenf nodlarına yayılabildiği bilinmektedir (115).

Atipik melanositik proliferasyonların tedavisi ile ilgili kanıta dayalı bir kılavuz olmasa da genel görüş, derinliğini baz alarak riski sınıflandırmaktır. Biyopside epidermiste sınırlı lezyonlar için negatif marjınlı re-eksizyon önerilir. Dermal bileşeni olan lezyonlar genellikle dermal BMT ve MELTUMP olarak raporlanır. Dermisteki atipik lezyonlar için geniş lokal eksizyon (melanom gibi) önerilir çünkü belirgin metastaz riski vardır. Tedavide genel prensip atipik kutanöz pigment lezyonlarda en yüksek riskli olanı da içerecek şekilde olmalıdır. Örneğin ayırıcı tanıda in situ melanom veya invaziv melanom varsa tedavi bunları da içermelidir. Bir diğer tedavi prensibinde ise tedavi şekli klinisyen ve patolog arasındaki fikir birliğine bağlıdır. Alternatif tedaviler de uygulanabilir. Mohs mikrografik cerrahi veya aşamalı eksizyon kozmetik açıdan zorlayıcı olgularda düşünülebilir. Ameliyat şansı az olan hastalarda (lentigo maligna gibi) lezyon yaygın geniş sınırlı ise %5 imiquimod krem yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Bir retrospektif çalışmada ameliyat ve imiquimod ile ortalama 43 ayda %94 hastada lentigo malignada belirgin iyileşme görülmüştür (4,116).

2.5. MALİGN MELANOM

Melanom melanositlerin malign tümörüdür (117). Son yıllarda melanom sıklığındaki göreceli artış nedeniyle tanı ve tedavi açısından dünya çapında önemli bir çalışma konusu olmuştur. Dünya genelinde 2020 yılında melanom en yaygın 17. kanserdir (324,635 yeni vaka). Özellikle açık tenli popülasyonun yüksek olduğu Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da melanom insidansı daha sıktır (16).

Ülkemizde melanomun epidemiyolojik ve klinik özellikleri hakkındaki veriler kısıtlıdır. 2017 Türkiye Kanser Kayıtları Merkezleri verilerine göre ülkemizde melanom insidansı erkeklerde 1,7/100.000 kişi-yıl, kadınlarda ise 1,4/100.000 kişi- yıl olarak saptanmıştır (118).

Melanom genellikle baş-boyun bölgesi gibi güneş alan yerlerde ve kadınlarda özellikle alt ekstremitelerde görülür (18,119,120). Daha nadir lokalizasyonlar subungual bölge, el ayası ve ayak tabanıdır (18,121–123). Melanomların çoğu güneş ile ilişkilidir ve UV' ye bağlı geliştiği düşünülmektedir (18,124). Açık tenli, kızıl saçlı, çilli ve yanmaya meyilli olanlar melanom gelişimine yatkındır (18,125). Melanositik nevüs sayısının fazlalığı bu nevüsler displastik olmasa bile melanom açısından risk faktörüdür (18,126–128). Genetik geçişli kseroderma pigmentozum da melanom oluşumuna zemin hazırlar. Ayrıca Tip 1 Recklinghausen sendromu ve solid organ transplant alıcı hastalarda da melanom gelişebildiği bildirilmiştir (18,129,130). Malign melanomların ailesel tiplerinin varlığı da uzun süredir bilinmektedir (18,130). Melanoma eğilimli olan aile bireylerinde genelde çok sayıda atipik melanositik lezyon görülür ve bu lezyonlar yüksek risk açısından uyarıcıdır (18,131). Melanomların büyük çoğunluğu puberteden sonra görülmekle birlikte çocuklarda da görülebilir (18).

Malign melanomların tanısında altın standart halen histopatolojidir. Klinikopatolojik sınıflandırma Mc Govern, Clark ve arkadaşları tarafından ileri sürülen kriterlere göre yapılmıştır (132,133). Bu sınıflandırma melanomların gelişimini anlamamıza yardımcıdır (17). Neoplastik melanositlerin deri içindeki yayılımı klinik özelliklerin en önemlisidir. Tümörün doğrudan dermise invazyonu ile monofazik gelişim ve iki evreli; bifazik gelişim olmak üzere iki tür gelişim bulunur. İki evreli gelişimde neoplastik hücreler öncelikle sadece epidermiste yayılır; bu evre radyal (RGP, yatay) fazdır. Hücreler papiller dermise doğru yayılınca vertikal (VGP, dikey) faza geçilir. Zaman içinde melanositler retiküler dermis, subkutan doku gibi daha derinlere inebilir (134). Melanom yatay fazın olup olmamasına bağlı olarak nodüler melanom, yüzeysel yayılan melanom ve lentigo maligna olmak üzere üç majör alt gruba ayrılır. Bu kategoriler arasındaki farklar daha sonra epidemiyolojik ve moleküler bilgilerle desteklenmiştir ve melanom gelişiminde alternatif yollar kavramını çıkarmıştır (135–138). Yeni sınıflandırmalar bu temellerin üzerinde oturmuştur. DSÖ ise güneş maruziyetinin etyolojide olup olmamasına göre sınıflama

yapmıştır. Etiyolojisinde kronik güneş hasarı (CSD) bulunan melanomlar düşük derecede veya yüksek derecede olarak sınıflandırılmıştır (tablo 10) (17).

Tablo 10: Melanom sınıflandırması (DSÖ/2018) *

Güneşten korunan bölgeler veya UV radyasyon maruziyeti ile bilinen etyolojik ilişkisi olmayan melanomlar	Sınıf I	Düşük derecede kronik güneş hasarlı melanom/yüzeyel yayılan melanom
	Sınıf II	Yüksek derecede kronik güneş hasarlı melanom/ lentigo maligna
	Sınıf III	Dezmozplastik melanom
	Sınıf IV	Spitz melanom
	Sınıf V	Akral melanom
	Sınıf VI	Mukozal melanom
	Sınıf VII	Konjenital nevüsten gelişen melanom
	Sınıf VIII	“Blue” nevüsten gelişen melanom
	Sınıf IX	Uveal melanom

*17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.5.1. Düşük Derecede Kronik Güneş Hasarlı Melanom

En sık görülen melanom tipidir (18). Yüzeyel yayılan melanom ve düşük derecede kronik güneş hasarlı nodüler melanom bu gruptadır. Bu lezyonlar genellikle yatay faz modeliyle tanımlanır. Dikey faz mevcut olabilir olmaya da bilir. Nodüler melanomlarında bir kısmı bu gruptadır ve yatay faz ile iç içe geçmiş dikey fazdan meydana gelir (17). Yüzeyel yayılan melanom pagetoid melanom olarak da bilinir (132). Etiyoloji genç yaşlarda aralıklı düşük derecede güneş maruziyetidir. Nevüs ve displastik nevüs öncül lezyonudur ve risk faktörüdür. Ayrıca solaryum da önemli bir risk faktörüdür ve genç yaşta yüzeyel yayılan melanom ile ilişkilidir (139).

Histopatolojik olarak yuvaların çoğalması ve belirgin pigmentasyon ile büyük neoplastik hücrelerin pagetoid dağılımı görülür. Genomik olarak *BRAF* (pV600E) mutasyonu baskındır (135,137,138,140).

2.5.2. Yüksek Derecede Kronik Güneş Hasarlı Melanom

Lentigo maligna melanom ve yüksek derecede kronik güneş hasarlı nodüler melanom bu gruptadır. Yaşlı hasta, kronik güneş maruziyeti, çiller, Fitzpatrick deri tip I/II risk faktörleridir (17). Mikroskopik olarak bazal tabakada tek tek duran ya da

yuvalar oluşturan atipik melanosit proliferasyonu ile karakterizedir. Sitoplazma retraksiyonu ve pleomorfizm belirgindir. Hutchinson çili (aktinik melanozis) melanositlerde aktinik etki sonucu gelişen atipidir. Bu anlamda aktinik keratozun melanositik lezyonlardaki karşılığı olarak kabul edilir. Hutchinson çili zemininde gelişen malign melanomlar genelde iğsi hücrelidir ve sıklıkla prognozu iyidir (18).

2.5.3. Dezmoplastik Melanom

İğsi hücreli melanomlar arasında özel bir tiptir. En sık baş ve boyun bölgesinde görülür (18). Lentigo malignadan gelişebilir. Daha nadiren akral veya mukozal melanom (kronik güneş hasarı ilişkisiz) gibi diğer lentigenöz tiplerden de gelişebilir. Aynı zamanda de novo da olabilir. Kronik güneş hasarı ilişkili lezyonlarda çok güçlü UV ile yüksek mutasyon yükü vardır. *NF1* inaktivasyon mutasyonları yaygındır (141,142). Son zamanlarda *NFKB1E* promotor mutasyonları ve *MAPK (ERK)* yolağında çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır (141). Daha yaygın olan kronik güneş hasarı ilişkisiz dezmoplastik melanomların bu karakteristik özelliklere sahip olması beklenmez (17).

Mikroskopik olarak yoğun dezmoplastik stroma ile çevrili iğsi hücreler izlenir. İmmunohistokimyasal olarak S-100 pozitifliği gözlenirken diğer melanositik belirteçler negatiftir (17).

2.5.4. Malign Spitz Tümör (Spitz Melanom)

Malign Spitz tümör ile benign Spitz nevüs arasındaki ilişki belirsizdir ve tanısal ayrımı sıklıkla zordur. Histolojik olarak bu lezyonlar büyük iğsi ve/veya epiteloid melanositlerden oluşur (86). Bu tümörler genellikle diğer melanomlara göre daha genç yaş grubunda görülür ve daha iyi prognozludur. Güneş hasarı minimaldir veya yoktur. Genomik değişiklikler ayrıca ayırt edicidir (*HRAS* mutasyonu, *ROS1*, *NTRK1*, *NTRK3*, *ALK*, *BRAF*, *MET*, *RET* bölgelerinde kinaz füzyonları gibi). *TERT* promotor mutasyonu nadir agresif Spitz melanom varyantlarında görülür (143). *HRAS* mutasyonu Spitz nevüste oldukça yaygındır fakat Spitz melanomlarda sıklıkla beklenmez. *BRAF* füzyonu Spitz nevüs ve daha az sıklıkla Spitz melanomlarda da

görülür (144–148). Atipik Spitz tümörde 9p21 delesyonu klinik agresif davranış ve hastalık ilişkili ölüm ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (17).

2.5.5. Akral Melanom

Güneş hasarıyla ilişkisi yoktur. Travma risk faktörü olarak kabul edilebilir. Akral melanomlar tipik olarak melanoma in situ gibi başlar. Diğer öncül lezyonlarla ilişkisi belirsizdir ve yatay faz ile karakterizedir. Genellikle lentigenöz proliferasyon gösterir. Akral melanomun dikey fazı ise iğsi hücrelerden oluşur ve dezmoplastik olabilir. Genetik olarak bu lezyonlar nispeten düşük mutasyon yüküne sahiptir ve yüksek derecede sayısal kromozom varyasyonları vardır. Sıklıkla *CCND1*, *KIT* ve *TERT* gibi genlerin multipl amplifikasyonları ile *BRAF*, *NRAS* ve *KIT* mutasyonları birliktedir. Bazı akral melanomlarda *ALK* veya *RET* kinaz füzyonu da mevcuttur. Akral bölgedeki nodüler melanom, akral melanomun dikey fazı ile aynı özellikleri paylaşabilir (17).

2.5.6. Mukozal Melanom

Etyolojide tipik olarak güneş hasarı yoktur. Kötü diferansiye lentigenöz proliferasyon öncülü olabilir. Vertikal fazı iğsi ve dezmoplastik olabilir. Güneş hasarından gelişen melanoma göre somatik mutasyon yükü önemli derecede azdır. Mukozal melanomların önemli bir kısmında *KIT* ve *NRAS* mutasyonları tanımlanmıştır ancak *BRAF* mutasyonları daha nadirdir (17,136,149–151).

2.5.7. Konjenital Nevüsten Gelişen Melanom

Risk faktörü çoğunlukla bilinmez ancak kümülatif güneş hasarı tipik olarak yoktur. Dev konjenital nevüs ve bundan gelişen melanomalarda *NRAS* mutasyonu baskındır (152). *TERT* promotor hipermetilasyon aktivasyonu ve promotor mutasyonları da yaygındır (153). Küçük ve orta konjenital nevüslerin genetik profili farklıdır; *BRAF* mutasyon oranı fazladır (152,154). Ayrıca ileri yaş önemli bir faktördür (17).

2.5.8. “Blue” Nevüsten Gelişen Melanom

“Blue” nevüs ve ondan gelişen melanom için risk faktörleri büyük ölçüde bilinmemektedir ancak güneş hasarı ile ilişkisi gözlenmemiştir. Genetik değişiklikleri büyük oranda uveal melanom ile örtüşmektedir (155). *Gaq* sinyal yolağındaki mutasyonların başlangıcıyla *GNAQ* ve *GNAII* genlerinin etkilenmesi “Blue” nevüs ve bununla ilişkili melanomlarda yaygındır. Agresif varyantlardaki kromozomal sayı anormallikleri monozomi 3 (*BAP1* delesyonu ile ilişkilidir) ve kromozom 8q aberasyonunu içerir (79,156). Ek olarak ikincil kromozomal sayı anormallikleri *SF3B1* ve *EIFAX* mutasyonlarıdır (17,157,158).

2.5.9. Uveal Melanom

Güneş maruziyeti ile ilişkisi tanımlanmamıştır. Benign nevüsler öncül olabilir. *Gaq* sinyal yolağındaki mutasyonlar belirgindir ayrıca *BAP1*, *SF3B1* ve *EIF1AX* mutasyonları tümör gelişimi sırasında etkilidir ve prognozu kötüleştirir. Primer melanositik leptomeningeal tümör ve “blue” nevüsten gelişen melanomlar da benzer özellikleri taşır (17).

2.5.10. Prognostik Belirleyiciler

Melanomun prognozunu değerlendirmede morfolojik, moleküler ve immünohistokimyasal prognostik belirleyiciler oldukça yardımcıdır. “American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC)” evrelemesi melanomda yaygın olarak kullanılır (159). Evrelemede tümör kalınlığı, ülserasyon ve mikroskopik satellitler değerlendirilir (160). Mitoz, son AJCC (8th) TNM evrelemesinden çıkarılmıştır. Ancak mitozun bulunması ve sayısının çokluğu melanom için kötü prognostik bir belirteçtir. Belirli durumlarda prognozu öngörmede kullanılabilecek diğer özellikler; lenfositlerin tümör infiltrasyonu, regresyon yüzdesi, büyüme fazı, lenfovasküler invazyon (özellikle lenfatik invazyon), perinöral invazyon, regresyon, daha az ölçüde ise invazyonun Clark seviyesi ve lezyonun lokalizasyonudur (161). Lokalize primer melanomların TNM evrelemesinde Evre I ve II’ nin prognozu daha iyi iken, evre III ve evre IV ileri hastalık olarak kabul edilmektedir; kür şansı

oldukça azdır. Evre I 1mm'den ince tümörlerdir ve en yaygın olanlarıdır. 10 yıllık yaşam beklentisi %95 civarlarındadır. Ancak evre I'de bir grup hasta daha yüksek riskli olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca evre I vakalarının bir kısmı (yaklaşık %40) %100 yaşam beklentisine sahiptir (162). Bu lezyonların tipik olarak tümör kalınlığı azdır (<0,8 mm) ve ülserasyon yoktur ayrıca regresyona uğrayabilir. Genellikle yatay fazda ve Clark II invazyon ile sınırlıdır. Bu nedenle prekürsör lezyonlardan ayrımı zordur. Bu lezyonların bir kısmının melanom olmamasına rağmen melanom tanısı aldığı düşünülmektedir (109). Bu nedenle gelecekteki araştırma sonuçlarını beklerken bu lezyonlar için şiddetli displaziler olarak kabul edilebilecek alternatif terminolojiyi kullanmayı düşünmek uygun olabilir. Bunlar ayrıca düşük malignite potansiyelli melanositik proliferasyon olarak da adlandırılabilir (17). AJCC melanom evrelemesi tablo 11'de özetlenmiştir (160).

Tablo 11: AJCC (8 th) melanom evrelemesi*

T Sınıflaması		
	Kalınlık	Ülserasyon
T0	-	-
Tx	Kalınlığı saptanamayan primer melanom	-
Tis	-	-
T1a	<0,8 mm	Yok
T1b	<0,8/0,8-1 mm	Yok ya da mevcut
T2	1-2 mm	A: yok B: mevcut
T3	2-4 mm	A: yok B: mevcut
T4	>4 mm	A: yok B: mevcut
N sınıflaması		
	Metastaz izlenen lenf nodu sayısı	Metastaz yükü
N0	Yok	
Nx	Değerlendirilemedi	
N1	1 lenf nodu	A: klinik yok B: klinik mevcut C: lenf nodu metastazı olmadan intransit metastaz ve/veya satellit/mikrosatellit metastaz
N2	2-3 lenf nodu	A: klinik yok B: klinik mevcut C: 1 lenf nodu metastazı ile birlikte intransit metastaz ve/veya satellit/mikrosatellit metastaz
N3	>4 lenf nodu	A: klinik yok B: klinik mevcut C: 2 veya daha fazla lenf nodu metastazıyla birlikte intransit metastaz ve/veya metastaz

M Sınıflaması		
	Yer	Serum LDH
M1a	Uzak deri, yumuşak doku veya bölgesel olmayan lenf nodu metastazı	0: normal LDH 1: yüksek LDH
M1b	Akciğer metastazı	0: normal LDH 1: yüksek LDH
M1c	Merkezi sinir sistemi hariç diğer visceral veya uzak metastazlar	0: normal LDH 1: yüksek LDH
M1d	Merkezi sinir sistemi metastazı	0: normal LDH 1: yüksek LDH

*159 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.5.11. Melanom Tanısında Patologlar Arası Uyum

Tanıda kriterler için çokça çabaya rağmen objektif kriterlere ulaşılamamıştır. Ek olarak özellikle BML'ler ve düşük malignite potansiyelli melanositik lezyonlar için patologlar arası tanısal uyum oldukça azdır (163). DSÖ ara lezyonlar için tanımlayıcı ve geçici terminoloji kullanılmasını desteklemek konusunda ortak fikir birliği oluşturmuştur. Ayrıca lezyonların davranış kodları mevcuttur. ICD-0 davranış kodundaki terimler benign davranış gösterir ve kodu 0'dır, ara neoplazmlar (SAMPUS, IAMPUS ve MELTUMP gibi) kodu 1, düşük malignite potansiyelli melanositik lezyonlar ve in situ melanomların kodu 2, invaziv melanomların ise 3'tür. Lezyonların teşhisi hastanın yönetimine rehberlik eder. Genel olarak tam histolojik değerlendirmeyi mümkün kılmak ve nüksü en az seviyeye indirmek için bu lezyonlar tamamen eksize edilmelidir (17).

2.5.12. Melanomlardaki Moleküler Değişiklikler

Diğer kanserlerde olduğu gibi melanomlar da büyüme sinyal yollarında aktivasyon, tümör baskılayıcı mekanizmalarda inaktivasyon yapan mutasyonların birikimiyle meydana gelir. Melanomun alt tipine bağlı olarak bu genetik değişikliklere neden olan mutasyon mekanizmaları önemli ölçüde değişir. Kronik güneş hasarına bağlı mutasyonlarda genellikle diprimidin alanlarında sitozinin timidine transformasyonu meydana gelir (164).

Yüksek derecede kronik güneş hasarı olan melanomlar yüksek mutasyon yükü taşır ve genel olarak yüksek mutasyon yükü olan kanserler arasında yer alır. Düşük

derecede kronik güneş hasarlı melanomlar ise genellikle düşük mutasyon yükü taşır (17).

Kılsız deri, tırnak yatağı veya muköz membranlardan gelişen melanomlar da düşük mutasyon yüküne sahiptir ve tipik olarak UV hasarı izlenmez. Ancak bu tümörlerde çeşitli yüksek dereceli amplifikasyonları içeren sayısal kromozom değişiklikleri mevcuttur (136). Diğer solid tümörlerden farklı olarak bu amplifikasyonlar melanom gelişiminin erken aşamalarda meydana gelir. Uveal melanomlar ve “blue” nevüsten gelişen melanomlar düşük mutasyon yüküne sahiptir ancak akral ve mukozal melanomlardaki yüksek dereceli amplifikasyonları içeren sayısal kromozom değişiklikler de mevcut değildir (17,165).

Melanomagenezde çok sayıda moleküler yolak ve mekanizma yer alır bunlar: *MAPK* yolağı, *TERT* promotor mutasyonu, *BAP1* inaktivasyonu, *SWI/SNF* kromatin remodelling kompleksi, G1/S kontrol yolağıdır (17).

MAPK yolağı melanomda etkilenen en önemli yolaktır. Bu yolda *RAS*, *RAF*, *MEK* ve *ERK* proteinleri görev alır ve hücre dışından gelen sinyali hücre çekirdeğine aktarır. *RAF* kinaz aile üyelerinden biri olan *BRAF* mutasyonları melanom patogeneğinde önemli yer tutmaktadır ve genellikle melanomagenezin erken evrelerinde saptanan bir değişikliktir (166). En sık rastlanılan mutasyon ise *BRAF* proteininin 600. Kodonunda valinin glutamik asite (pV600E) dönüşümüdür. Düşük derecede kronik güneş hasarlı melanomlarda *BRAF* (pV600E) mutasyonu önemli bir yer tutar. Ancak yüksek derecede kronik güneş hasarlı melanomlarda diğer *BRAF* mutasyonları, *NF1* kaybı, *NRAS* ve *KIT* aktivasyonu görülür (135,138). G1/S kontrol noktasında *CDKN2A* (p16) inaktivasyonu, *CDK4* amplifikasyonu veya mutasyonu ve *RB1* kaybı gibi mutasyonlar da meydana gelebilir. Bu genomik değişiklikler uveal melanomlarda oldukça nadirdir (167). Uveal melanomlarda sıklıkla *GNAQ* ve *GNA11* mutasyonları görülür. *GNAQ* veya *GNA11* mutasyonları “blue” nevüsten gelişen melanomlarda, primer leptomeningeal melanomlarda ve melanositomlarda da bulunabilir (104,155,168,169). Melanomda *SWI/SNF* kromatin remodelling kompleksi mutasyonlarının etkilediği genler ise *ARID2*, *ARID1A* ve *EZH2* dir (170). *TERT* promotor yaygın olarak melanom gelişiminde erken aşamalarda mutasyona uğrar; bunlar telomerazın ekspresyonunu artırır ve sonuç olarak hücrenin replikatif

ömrünün uzamasına neden olur. Melanom tiplerine göre genetik sınıflandırma için tablo 12'ye bakınız (17).

Tablo 12: Melanom tiplerinde yaygın görülen genetik değişiklikler*

Yolaklar	Yüksek kronik güneş hasarlı melanom	Düşük kronik güneş hasarlı melanom	Akral/mukozal melanom	Uveal melanom	Spitz
MAPK yolu	<i>NF1</i> del., <i>NRAS</i> , <i>KIT</i> , <i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i>	<i>NRAS</i> , <i>KIT</i> , <i>NF1</i> (del.), <i>SPRED1</i> (del.), <i>BRAF</i> , <i>CCND1</i> (amp.), <i>ALK</i> , <i>RAS</i> , <i>RET</i> , <i>NTRK1</i>	<i>GNAQ</i> , <i>GNAI1</i> , <i>CYCLTR2</i> , <i>PLCB4</i>	<i>HRAS</i> , <i>RAS1</i> füzyonu, <i>NTRK1</i> , <i>NTRK3</i> , <i>ALK</i> , <i>RET</i> , <i>MET</i> , <i>BRAF</i>
G1/S kontrol noktası	<i>CDKN2A</i> del.	<i>CDKN2A</i> del.	<i>CDKN2A</i> del., <i>CDK4</i> amp.		<i>CDKN2A</i> del.
P53 yolu	<i>CDKN2A</i> del., <i>Tp53</i>	<i>CDKN2A</i> del., <i>Tp53</i>	<i>CDKN2A</i> del., <i>Tp53</i>		<i>CDKN2A</i> del.
Kromatin modifikasyonu	<i>SWI/SNF</i>	<i>SWI/SNF</i>	<i>SWI/SNF</i>	<i>BAP1</i>	
Diğer değişiklikler	<i>TERT</i>	<i>TERT</i>	<i>TERT</i>	<i>SF3B1</i> , <i>EIF1AX</i>	<i>TERT</i>

* 17 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.6. MELANOSİTİK LEZYONLARA YAKLAŞIM

Melanositik lezyonlarda keskin olarak benign veya malign ayrımı yapmak oldukça zordur. Ancak bu konuda yardımcı olabilecek histopatolojik ipuçları vardır. Klinik değerlendirme sonucunda eğer klinisyen melanom tanısından eminse lezyon çok daha dikkatli incelenmelidir, tersi de geçerlidir.

2.6.1. Klinik Özellikler

2.6.1.1. Hastanın öyküsü

Ailede melanom öyküsü, displastik nevüs öyküsü, çok sayıda nevüs ve güneşe maruziyet melanom riskini artırır (19).

2.6.1.2. Hastanın yaşı

Genellikle yeni pigmente bir lezyonun ortaya çıkması gençlerde olur ve muhtemelen benignidir. Eğer ileri yaşlarda ortaya çıkıyorsa akla melanom gelmelidir (18). Ancak çok erken yaşlarda da melanom oluşabilir (infantil melanom) veya yeni bir nevüs yaşlılıkta ortaya çıkabilir (23). 10 yaşından küçüklerde melanom ve melanomu taklit eden lezyonlar (Spitz nevüs gibi) bazı özel durumlar hariç (dev konjenital nevüsten melanom gelişmesi gibi) oldukça nadirdir (25,70). Melanositik lezyonlarda ilk yaşlarda pagetoid yayılım varsa benignidir ancak 40 yaş üstü olanlarda aksi ispatlanmadıkça özellikle lezyon periferinde ise malign kabul edilmelidir. Atipik “junctional” proliferasyon ilk yaşlarda yapısal ve nükleer atipi olsa bile benign; ileri yaşlarda hemen her zaman maligndir. Spitz nevüs 40 yaş (ortalama yaş 55) üzerinde malign olma eğilimindedir (23).

2.6.1.3. Makroskopik inceleme

Direk inspeksiyon ile inceleme oldukça önemli bir tanı basamağıdır ve sıklıkla ABCD kuralı (A: asimetri, B: lezyon sınırları, C: renk, D: çap) uygulanır. Küçük, iyi sınırlı, yuvarlak ve düzenli pigmentli lezyonlar muhtemelen benignidir. Büyük, irregüler sınırlı, düzensiz pigmente lezyonlarda malignite ihtimali daha fazladır (23).

2.6.1.4. Lezyon bölgesi

Özel bölgelerde yer alan nevüsler (akral, genital, kıvrım bölgeleri, süt çizgisi, göbek deliği, saçlı deri, kulaklar; yaşlılarda sırt ve omuzlarda dahil olur) atipik özellikler göstermesine rağmen benignidir (25,29). Sırtta fibrozis, regresyon ve abartılı kollajen depozitleri gösteren atipik lezyonlar; travmatize nevüs, Clark nevüs veya displastik nevüs olabilir (23). Melanomlar özellikle erkeklerde sıklıkla gövdede yerleşim gösterirken; Spitz nevüs, konjenital nevüs gibi lezyonlar genellikle alt ekstremitelerde yerleşimlidir. Kaçada herhangi bir yaşta görülen melanom tanısı konulan lezyonların çoğu muhtemelen atipik Spitz nevüs veya konjenital nevüstür (23).

2.6.1.5. Lezyon çapı

Nevüslere klinik yaklaşımda 4S kuralı (boyut, simetri, düzgün sınır, güneş hasarı) önemlidir. Lezyonun boyutu önemli bir kriterdir ve klinikte ya da makroskopi sırasında ölçülmelidir (25).

Küçük boyutlu lezyonlar (<3mm) genellikle benigndir. Mikromelanomlar (<6mm) ve Clark nevüs veya konjenital nevüs gibi 6 mm'den geniş benign lezyonlar bu kural dışındadır (23). Ayrıca lezyonun derinliği de önemlidir. Konjenital nevüs, DPN, CBN ve bazı Spitz nevüsler dermisin derinlerine inme meyillindedir. Bu tür lezyonlar derin yerleşimli olduklarından küçük boyutlu bile olsalar şüpheyile yaklaşılmalıdır (25).

2.6.1.6. Dermoskopik inceleme

Dermoskopi nevüsten melanom gelişmesinde veya melanositik alanlardaki fokal regresyon hakkında oldukça faydalı bilgiler verebilir. Ancak esas tanı histopatolojik inceleme ile konulur (23).

2.6.2. Histopatolojik inceleme

2.6.2.1. Simetri

2.6.2.1.1. Vertikal simetri

Benign lezyonların en önemli karakteristik özelliklerinden biri de simetridir. Lezyonun tam ortasından hayali vertikal bir çizgi çekildiğinde iki eşit parçaya bölünüyorsa lezyon simetriktir ve benign tanısı yönünde bir bulgudur (25). Ancak simetri değerlendirmesi zordur ve subjektiftir. Ayrıca lezyonun santrali kesit alanına bağlı olarak da farklılık gösterebilir. Oldukça simetrik olan metastatik melanomlar ve çocuklardaki Spitz melanomlarda bu kriter kullanıma uygun değildir (23).

2.6.2.1.2. Lateral kenarlarda simetri

Benign lezyonlar düzenli ve simetriktr. Eğer melanositik lezyonun iki lateral kenarı aynı ise lezyon muhtemelen benignedir. Bir başka tanımla, her iki kenardaki “junctional” yuvalar aynı boyut, şekil ve düzend; aynı sitolojik özelliklere sahip ise muhtemelen nevüştür. Tam aksine farklı morfolojik detaylar varsa, hücreler bir kenarda yuvalar şeklindeyken diğer kenarda lentijenöz yayılım varsa muhtemelen melanomdur (23).

2.6.2.1.3. Horizontal düzeyde simetri

Lezyona paralel sanal çizgiler çekildiğinde her kuşakta benzer sitolojik bulgular benign lezyonları gösterir. Her seviyede hücrelerin oluşturduğu yuvalar aynı boyut ve şekilde olmalı ve benzer miktarlarda kollajen ve lenfositler tarafından sarılmalıdır. Ancak kombine nevüs farklı komponentleri bir arada bulundurduğu için asimetric olabilir (23).

2.6.2.1.4. Pigment dağılımı ve inflamatuvar yanıtta simetri

Pigment genellikle nevüslerde eşit dağılım gösterir ancak melanomda dağınıktır (25). Simetric dağılım tüm lezyonun tek düze pigmentli olması gerektiği anlamına gelmez, fakat pigment lezyonun her iki yarısında benzer görünümde olmalıdır. Ancak pigmentsiz melanomların varlığı da unutulmamalıdır (23). Benign lezyonlarda inflamatuvar infiltrat simetric iken, melanomda simetric değildir (25).

2.6.2.1.5. “Junctional” yuvalarda simetri

Benign lezyonlarda “junctional” bölgede çok sayıda, ayrı ayrı duran, küçük, aralarda boşluklar veya lentijenöz zon olmayan, lezyonun ortasına vertikal çizgi çekildiğinde simetric duran yuvalar mevcuttur. Ancak benign lezyonlardan Clark nevüste çeşitli büyüklüklerde veya birbirine karışan yuvalar vardır (23).

2.6.2.1.6. Epidermal paternde simetri

Epidermal hiperplazi nevüs için tipiktir. Bu hiperplazi simetriktir, lateral kenarlara doğru inceler ve lezyonun santralinde daha belirgindir. Genellikle düzgün şekilde uzamış veya kalınlaşmış reteler nevüste olabilir ve alışılmadık histopatolojik özelliklerdendir. Melanom epidermiste düzensiz şekilde büyür, reteler silinmiş veya asimetrik hale gelmiştir. Melanomda epidermal hiperplazi alanlarında düzensiz incelme veya ülserasyon, retelerde düzensiz genişleme, incelme veya atrofi izlenir (23).

2.6.2.1.7. Hücresel yoğunlukta simetri

Lezyonun her seviyesinde hücre yoğunluğu benzer olmalıdır. Özellikle uniform melanositlerin “junctional” bölge veya üzerinde dağılımı benign lehinedir. Ayrıca benign lezyonlarda dermisteki hücresel yoğunluk her seviyede eşittir (23,25).

2.6.2.2. Maturasyon

Hücrelerin derine indikçe küçülmesi (boyut, nükleus, nükleol, sitoplazma, pigmentasyon) ve schwannian metaplazi (nörotizasyon) olarak iki fenomen şeklinde tanımlanır. Nöral maturasyon, dezmoplastik, nörotropik ve nöral farklılaşma gösteren melanomda da olabilir. Derine indikçe hücre boyutlarında küçülme nevoid melanom ve metastatik melanomda da izlenebilir. Tersine derine indikçe maturasyon kaybı “blue” nevüslerin tüm tiplerinde sıklıkla saptanır (23).

2.6.2.3. Pagetoid yayılım

Epiderminin üst tabakalarında (genellikle kabul gören granüler tabaka üstü) melanosit varlığı, bu melanositlerin bazal tabakaya paralel olarak uzanması ve bu melanositlerin “junctional” komponentte devamlılık göstermemesi pagetoid yayılım olarak adlandırılır (84,171). Bu bulgu tüm lezyon boyunca yaygınsa, hücreler sitolojik olarak atipikse veya pagetoid hücrelerde proliferasyon aktivasyonu varsa daha çok dikkat edilmelidir (25). Pagetoid yayılım Paget hastalığında da görülebilir. Spitz nevüs

veya akral bölge nevüsü de pagetoid yayılım gösterebilir ancak epidermisteki hücreler uniform dağılmıştır ve hücresel yoğunluk simetriktr (23). Melanositlerin transepidermal eliminasyonu pagetoid yayılımla benzer özellik gösterir ancak burada epidermisteki melanositler daha büyük agregatlar yaparlar. Transepidermal eliminasyon benign ve malign lezyonlarda görülebilir ve ayırt edici bir özellik değildir (25).

2.6.2.4. Büyüme paterni

Çoğu edinilmiş nevüs lentiginöz evreden başlar ve melanositler agregatlar haline gelerek düzenli ve küçük boyutlarda yuvaları oluşturur. Küçük bir lezyonda (<4 mm) dermoeopidermal bileşkede belirgin yuvaların bulunması benign yönünde güçlü bir kanıttır. Benign lezyonlarda epidermiste dağılmış tek hücreler (lentiginöz patern) olmamalıdır. Yuvalarda hücrelerin morfolojik detayları ve pigmentasyonu benzer olmalıdır (23,25).

Melanomların yuva oluşturması yıllar alır. Yuvaları büyüktür ve düzensiz dağılmıştır. Retelerde veya dermal papillada yerleşim gösterebilir. Tek hücreler, lentiginöz büyüme ve adneksiyal tutulum gösterebilir. Displastik nevüste benzer görünümmler olabilir ancak melanomlarda dermal papillaya iniş daha sıktır (23,25).

2.6.2.5. Hücresel özellikler

Nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, sitolojik atipi, kümelenmiş kromatin paterni, büyük belirgin eozinofilik nükleol varlığı melanomu düşündürür. Akral bölgedeki, güneş gören bölgelerdeki veya muköz membranlardaki melanomlar dendritik morfoloji ile karakterizedir. İrregüler, hiperkromatik nükleuslu ve spinöz tabakanın üstlerine kadar uzanabilen dendritik uzantıları olan hücreler içerirler (18,23,25).

2.6.2.6. Mitoz

Benign lezyonların %20'sinden fazlasında mitoz bulunabilir. Derinde değildir, az sayıdadır ve genellikle genç hastalarda, polipoid nevüslerde ve gebelerde saptanır. Sayının artması, kümelenme eğilimi, beraberinde nükleer pleomorfizm veya atipi

izlenmesi melanom yönünde düşündürmelidir. Benign lezyonlarda tek başına mitoz ya da tek başına pleomorfizm ve atipi görülebilmesine karşın, tek bir mitozla dahi pleomorfizm ve atipi bir arada bulunmamalıdır (23,25).

2.6.2.7. Nekroz

Travmatik nevüs gibi nadir durumlar dışında benign lezyonlarda nekroz izlenmez (23).

2.6.2.8. Güneş hasarı bulguları

“Junctional” veya “Compound” melanositik lezyonlar güneş hasarı ile oluşur ve güneş hasarının mikroskopik bulgusu dermal elastozistir. Mikroskopik olarak bazofilik değişiklik, dermal kollajende azalma, elastik liflerde dağılma ve interfibriller amorf materyal miktarında artış ile karakterizedir. Benign melanositik lezyonlarda solar elastozu yüzeysel izlerken, melanomlarda tümör hücreleri ve immün yanıt sebebiyle daha önce var olan solar elastozun aşağı doğru yer değiştirdiği görülür. Bu aşamada tümör altında solar elastozis izlenir ve bu bulgu “umbrella sign” olarak adlandırılır. “Umbrella sign” melanom için oldukça önemli bir bulgudur (25).

2.6.3. İmmunohistokimya

İmmunohistokimyanın melanositik lezyonların değerlendirilmesinde ve özellikle ayırıcı tanıda rolü sınırlıdır. Bariz nevüsler ve bariz melanomlar arasındaki farkları göstermek kolay olmakla birlikte BML’lerde katkısı sınırlıdır. S100 (100 percent solubility in saturated ammonium sulfate) oldukça sensitif ancak spesifik olmayan bir belirteçtir. Genellikle %95’in üzerinde primer kutanöz melanomlarda eksprese edilir. Ancak hatalı fiksasyonda ya da frozen sonrası yapılan kesitlerde çalışmayabilir (14). Ek melanositik belirteçlerle birlikte kullanılmalıdır.

HMB-45 oldukça kullanışlı bir belirteçtir ancak spesifik değildir. PEComalar, angiomyolipomalarda da pozitiflik gözlenebilir. HMB-45 dağılımı nevüsün maturasyonunu gösterir. Epidermisteki veya yüzeysel dermisteki melanositler epiteloiddir (geniş sitoplazmalı ve melanin pigmentli) ve tip A melanosit olarak

adlandırılır. Dermis derinlerine inildikçe hücreler iğsileşir ve melanini kaybeder, tip C melanosit adını alır. Bu morfolojik değişiklikler immunfenotipe de yansır. Tip A hücreler nöronal belirteçleri eksprese ederken tip C hücreler schwanian belirteçleri eksprese eder (172,173). HMB-45 genellikle intraepidermal melanositler, aktive melanositler ve immatür/fetal melanositleri boyar. Çoğu nevüste derinlere indikçe kaybolur ancak “blue” nevüs, DPN ve Spitz nevüste derinde de boyanma diffüz olarak devam eder. Burada melanomdan ayırımı boyama paterni ile yapılabilir. Melanomlarda yamalı boyanma olurken benign lezyonlarda diffüz boyanma mevcuttur (14).

Ki-67 proliferatif aktivasyonu değerlendirmede Melan-A ile kombine olarak kullanılabilir. Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle benign lezyonlarda ve displastik nevüslerde <%1’dir ve derin dermiste bulunmaz. Farklı olarak dezmoplastik nevüsün, dezmoplastik melanomdan Ki-67 proliferasyon indeksi daha fazladır (14).

Tirozinaz ilişkili antikorlar tirozine karşı geliştirilmiştir. Tirozinaz melanin sentezinde anahtar rol oynayan bir enzimdir ve sitoplazmik bir melanosit diferansiyasyon proteinidir. “Junctional” bileşkede ve üst dermiste pozitifdir; paterni MelanA ve HMB-45’e benzer (25).

MART-1/Melan-A çoğu benign malign melanositik lezyonlarda pozitifdir. Ayrıca steroid üreten tümörlerde, adneksiyal ve over tümörlerinde, PEComalar ve anjiyomyolipomlarda da pozitifliği gözlenebilir. Pigmente makrofajlarda da eksprese edilmesi kafa karışıklığı yaratabilir. Dezmoplastik melanomlarda Melan-A, HMB-45 ve tirozinaz ilişkili antikorlar genellikle negatiftir (14). Dezmoplastik melanom için 5-hidroksimetilsitozin negatifliği oldukça kullanışlıdır. Bu antikor ile ilgili çalışmalar umut vericidir (25).

MITF (Microphthalmia transcription factor) melanin sentezini düzenleyen ve melanositlerin gelişiminde görevli nükleer bir proteindir. Makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, schwan hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından da sentezlenir (14).

SOX-10 dezmoplastik melanom, lentigo maligna ve fibrozis veya inflamasyondaki melanositik proliferasyonu belirlemede oldukça sensitif bir belirteçtir. Dezmoplastik melanom ile skar ayırımında değerlidir (25).

D2-40 gibi endotelyal belirteçler lenfovasküler invazyonu değerlendirmek açısından faydalıdır (25).

Kromozom 9p21 da biallel kaybı p16 kaybına neden olur. Bu kaybı p16 antikoru ile göstermek mümkündür ve bu bulgu melanomu destekler. Ancak farklı mekanizmalarda bazı durumlarda devredir yani; her p16 kaybında 9p21 biallel kaybı olmayabilir ya da her biallel kayıpta p16 ekspresyon kaybı izlenmeyebilir (25).

BRAF V600E antikoru aynı isimli bölgenin mutasyonu ile ilişkilidir. Spitzoid lezyonlarda (*BAP-1* kaybı olanlar hariç) nadiren bu mutasyon olur. *BRAF V600E* pozitifliği ve p16 kaybı kombinasyonu melanom ve Spitzoid lezyon ayırımında oldukça yararlıdır. Ayrıca *BAP1* kaybı ve *BRAFV600E* mutasyonu genellikle benign lezyon yönünde düşündürür (25).

BAP1 3p21 bölgesindeki bir proteindir ve kaybı çeşitli tümörlerle ilişkilidir; bu tümörler BAPoma başlığı altında toplanır. Kutanoz BAPomalar histopatolojik olarak Spitz nevüslerine benzer. *BAP-1* kaybı Spitz nevüslerde olabilir, ayrıca “blue”nevüs benzeri melanom ve uveal melanomların bir kısmında kayıptır ve bu kötü prognoz ile ilişkilidir (63).

PRAME otolog T hücresi epitop klonlanması ile tespit edilir. Kutanoz melanom, oküler melanom ve çeşitli nonmelanositik malign tümörlerde (küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, meme karsinomu, renal clear cell karsinom, lösemi, sinovyal sarkom, miksoid liposarkom gibi) ekspresyonu saptanabildiği gibi testis, over, plasenta, adrenaller ve endometriumda da eksprese edilir. Bu ekspresyon profilinden dolayı kanser testis ailesine ait bir proteindir ve immunoterapi için potansiyel bir hedeftir. Kutanoz lezyonlarda güçlü pozitifliği melanom için güçlü bir destek iken, negatifliği melanomu dışlamaz (15).

2.6.4. Moleküler Yöntemler

FISH tekniğinde 13 hedef bölgeye karşı floresansla işaretli antikorlar (problar) mevcuttur (25). Klasik FISH prob seti 4 probtan oluşur ve bu problar 6p25 (*RREB1*), 6q23 (*MYB*), 11p13 (*CCND1*) ve sentromer 6 hedef genlerine bağlanır (4). Ancak klasik paneldeki yalancı pozitiflikler ve teknik problemlerden dolayı daha geniş ve yeni bir FISH paneli arayışı ortaya çıkmıştır. Bu panelde 6p25 (*RREB1*), 8q24 (*C-MYC*), 9p21 (*CDKN2A*) ve 11q13 (*CCND1*) bulunmaktadır. Klasik panele göre daha etkin olduğu düşünülmektedir (114). FISH prob seti benign ve malign nevüslerin

ayrımında oldukça yaralıdır ancak Spitz neoplazilerdeki aberasyonlar deęerlendirmede sensitivitesi dūşūktür. FISH yōnteminin prognostik gōsterge olarak rolū de gittikēe artmaktadır (25).

KGH ve iliřkili array teknikleri kromozomların kendisinde veya herhangi bir bōlgesinde meydana gelen aberasyon veya delesyonu ōlēen yōntemdir. Total genomik DNA normal doku ve tūmōr dokusundan izole edilir ve ēeřitli florokromozomlarla iřaretlenir. Tūmōr hūcrelerinin kūēūk bir kısmında kromozomal aberasyonları belirlemede bařarısızlıēa uēraması sebebiyle yanlış negatiflik verebilir. FISH; KGH'ya gōre sınırlı dokuda daha gūvenilirdir. Ayrıca daha ucuz ve daha yaygındır (daha az teknik uzmanlıēı gerektirir) (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş materyaller bilgisayar arşiv sistemi kullanılarak tarandı. Tarama sonucunda 52 tanımlı (“*descriptive*”) tanımlı melanositik lezyon belirlendi. Bu grup için çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- Kesin tanı almayan, yorumlu çıkarılan melanositik olgular.
- Borderline melanositik lezyon (BML), atipik melanositik lezyon (AML), spitzoid neoplazm vb. tanılar almış, tam olarak neyi tanımladığı net olmayan olgular.
- Ülkemizde displastik nevüs tanımı atipik melanositik lezyonlar için de kullanılabildiğinden displastik nevüs veya displastik nevüs yönünde tanımlı olgular.
- Patolog tarafından izlem, re-eksizyon, geniş eksizyon önerilen olgular.
- Yeterli klinik bilgiye sahip en az bir yıl izlemi olan olgular.
- Parafin blokta yeterli miktarda dokusu bulunan olgular.

Bu grubun morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini karşılaştırmak için 2016-2021 yılları arasında tanı alan 40 nevüs olgusu ve 40 melanom olgusu da çalışmaya alındı. Bu gruplara ait çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- Yeterli klinik bilgiye sahip en az 1 yıl izlemi olan olgular.
- Parafin blokta yeterli miktarda dokusu bulunan olgular.

Tüm gruplar için çalışmada dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi:

- Yeterli klinik bilgiye sahip olmayan ve bir yıl izlemi bulunmayan olgular.
- Parafin blokta yeterli miktarda dokusu bulunmayan olgular.

Sonuç olarak uygunluk kriteri taşıyan 40 melanom, 40 nevüs ve 52 tanımlı (“*descriptive*”) tanılı toplam 132 melanositik lezyon çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilen vakaların biyopsi materyalleri (blok-lam) ve raporları arşivden çıkarıldı. Biyopsi örneklerinden immünohistokimyasal çalışma için en fazla lezyon içeriği olan parafin bloklar seçildi.

Tüm olgulara ait H&E boyalı kesitler araştırmada ismi geçen iki patolog tarafından (Önder BOZDOĞAN, Merve MERT) tanısı yönünden tekrar değerlendirildi. Tüm tanılar DSÖ Deri Tümörleri Sınıflandırmasına (WHO 2018) göre yeniden güncellendi (17).

3.2. KLİNİK VE MORFOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaş, cinsiyet, lezyonun çapı ve yerleşim yeri bilgileri raporlardan edinilirken, tanıya yardımcı daha önce klasik kaynaklarda listelenen histomorfolojik bulgular da değerlendirildi (tablo 13) (23,25).

Tablo 13: Tüm melanositik lezyonlardaki incelenen histomorfolojik bulgular

Histomorfolojik bulgular
Horizontal simetri*
Vertikal simetri*
Maturasyon*
Merkezde pagetoid yayılım*
Periferde pagetoid yayılım*
Hem merkez hem de periferde pagetoid yayılım*
Hücrel atipi*
Nekroz*
Güneş hasarı bulguları*
Nörotizasyon*
Mitoz**
Pigment varlığı***

Var/yok olarak belirtilen parametreler*, lezyonun üst, alt ve genelinde olmak üzere 2 mm² de “hot spot” sayım yapıldı**, pigment yok/hafif/yüksek *** olarak değerlendirildi.

Melanom tanılı kontrol grubundaki olgular kendi içlerinde ayrıca histomorfolojik olarak tekrar değerlendirildi (tablo 14).

Tablo 14: Melanomlarda incelenen ek histomorfolojik bulgular

Melanomlarda ek histomorfolojik bulgular
İn situ melanom komponenti*
Ülserasyon*
Vasküler invazyon*
Satellit nodül*
Perinöral invazyon*
Breslow kalınlığı**
Clark derecesi***
Tümörü infiltrate eden lenfosit varlığı****
Regresyon yüzdeleri
TNM evreleri

Var/yok*, milimetre** I/II/III/IV/V*** yok/belirgin değil/belirgin**** olarak değerlendirildi.

Değerlendirme DSÖ (2018) kriterlerine göre, TNM evrelemesi ise AJCC (8th)’e göre yapıldı (160). Olgular histolojik alt tip (tablo 15) ve BML’lerde alt gruplar (tablo 16) olmak üzere alt tiplere ayrıldı (174). Ayrıca hastane bilgi arşivinden hastaların metastaz ve rekürrens bilgisi sorgulandı.

Tablo 15: Histolojik alt tiplere göre olgu sayıları

Histolojik alt tip	Olgu sayısı
Nevüs	40
“Compound” nevüs	10
İntradermal nevüs	27
Spitz nevüs	3
Borderline melanositik lezyon (BML)	52
Atipik borderline melanositik lezyon	30
Atipik sellüler “blue” nevus	1
Atipik Spitz tümör	7
Atipik akral lentiginöz proliferasyon	2
Displastik nevüs ile uyumlu	9
Yüzeyel borderline melanositik lezyon (SAMPUS)	3
Malign melanom	40
İn situ	11
Akral lentiginöz malign melanom	3
Yüzeyel yayılan tip	7
Nodüler tip	8
Spitz melanom	1
Pigmente epiteloid melanositoma	1
Lentigo maligna melanom	1
NOS	8

Tablo 16: Borderline melanositik lezyonlarda prognostik alt gruplar*

BML ALT GRUPLAR	OLGU SAYISI
İntraepidermal – “junctional”	13
“Compound” ve intradermal	31
Atipik Spitz	7
Diğer (DPN, CBN, PEM benzeri)	1

*174 nolu kaynaktan BML’lerdeki alt gruplamanın prognostik önemi nedeniyle refere edilmiştir.

3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYA

İmmünohistokimyasal inceleme için, formalinde tespit edilmiş, parafine gömülü biyopsi örneklerinden hazırlanan 4 µ kalınlıktaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lamlara (Tomo, Japonya) alındı ve 70°C’da 1 saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama aşamaları tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, indirekt Napthol substratı ve Fast Red kromojeni içeren hazır kit (ultraView™ Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, Catalog number 760-501, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı.

Primer antikor olarak **p16** (prediluye, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), **Ki-67** (prediluye, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), **HMB-45** (prediluye, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), **PRAME** (1/500, Abcam, Boston/ABD) uygulandı. Zıt boyaması boyama cihazında, hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Biyopsi materyalinden çalışılan p16, HMB-45, Ki-67 ve PRAME immünohistokimya boyaları ışık mikroskopunda değerlendirildi. Boyama iç kontrolü olarak Ki-67 için epidermis bazal hücreleri, HMB-45 için biyopsideki normal melanositler ve PRAME için sebaceöz glandlar incelenerek değerlendirildi.

Başlangıçta p16 için eksternal kontrol (serviks kanseri) kullanıldı. Boyanmalar çalışmada adı geçen iki patolog tarafından (Ö.B, M.M) NIS-Elements version 5.2 yazılımı kullanılarak Nikon Eclipse 80i marka mikroskop ile sayım yapılarak değerlendirildi.

HMB-45 dermal komponenti olan olgularda yüzeysel boyanma, derinde boyanma ve diffüz boyanma şeklinde değerlendirildi. Lezyonel hücrelerde p16 sitoplazmik, nükleer boyanma ayrı ayrı ve birlikte incelendi. Ayrıca p16 boyama paterni yamalı, diffüz boyanma ve diffüz kayıp olarak da değerlendirildi. Ki-67 mitoz sayımındaki gibi lezyonun üst ½’de ve alt ½ de ayrı ayrı ve lezyon genelinde x40’lık büyütmede 10 BBA’da “hot spot” sayılıp yüzde olarak değerlendirildi. HMB-45 ve p16 için %2’nin altında lezyonel hücrede boyanma diffüz kayıp, %90’nın üstü boyanma ise diffüz boyanma kabul edildi. PRAME, HSCORE yöntemine göre değerlendirildi (tablo 17) (175). PRAME ayrıca literatür ile karşılaştırma yapabilmek amacıyla boyanma yüzdesi açısından da incelendi.

Tablo 17: HSCORE değerlendirilmesi*

Boyanma Yoğunluğu		Hücrelerin yüzdesi
0	negatif	%
1	zayıf	%
2	orta	%
3	güçlü	%

* 175 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

HSCORE: 1x (boyanma yoğunluğu 1+ olan hücrelerin yüzdesi) + 2x (boyanma yoğunluğu 2+ olan hücrelerin yüzdesi) + 3x (boyanma yoğunluğu 3+ olan hücrelerin yüzdesi) = 0 ile 300 arasında bir değerdir.

Fotoğraflama için seçilen camlar KFBIO marka, KF-PRO-020 model WHOLE Slide Scanner ile tarandı ve kaydedildi. Daha sonra kayıt altına alınan görüntüler K-Viewer programı ile uygun alanları seçilerek fotoğraflandı.

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM

Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; kesikli

ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı kesikli ve sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı kesikli ve sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği; bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda ise post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan grup(lar) tespit edildi.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanılmıştır. Öte yandan 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarındaki kategorik verilerin analizlerinde gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda Fisher Freeman Halton testiyle inceleme yapıldı.

Melanom tanısı alan olguları diğer gruplardan ayırt etmede PRAME skorlarının ve Ki-67 boyanma yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğe sahip olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak araştırıldı. ROC eğrisi altında kalan alanların önemli bulunması durumunda duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma eriştiği noktalar en iyi (optimal) kesim noktaları olarak kabul edildi. Ardından melanom tanısını öngörmede PRAME HSCORE'larının ve Ki-67 boyanma yüzdelerinin optimal kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

İnvaziv melanom grubu içerisinde toplam mitoz sayısı ile Breslow kalınlıkları arasındaki ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı hesaplanarak değerlendirildi.

Nevüs tanısı alan grup ile borderline grubunu ve melanom tanısı alan grup ile borderline grubunu ayırt etmede en fazla belirleyici olabilecek faktörler çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi ile tespit edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanmış olan tüm değişkenler regresyon modeline aday risk faktörleri olarak dahil edildiler. Klinik olarak önemli olmadığı düşünülen değişkenler ile kimi alt kategorilerdeki olgu sayısının yeterli olmadığı veya çoklu bağlantı problemine sahip olan değişkenler model dışında tutuldu. Ayrıca final modelde yer alan her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralıkları ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Toplam mitoz, PRAME HSCORE ve Ki-67 boyanma yüzdelere yönelik nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri ise BioVinci *trial ver.* 3.0.0 (BioTuring Inc., San Diego, CA, USA) paket programında oluşturuldu. Sonuçlar için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE KLİNİK BULGULAR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2016-2021 yılları arasında tanı almış 132 melanositik lezyon değerlendirildi. Melanositik lezyonlar tanılarına göre benign, malign ve yorumlanarak çıkartılmış melanositik lezyonlar (Ara/Borderline Melanositik Lezyonlar (BML)) olarak üç gruba ayrıldı. Olgulara ait klinik özellikler tablo 18'de özetlenmiştir. Gruplar arasında klinik olarak yaş, lokalizasyon ve lezyon büyüklüğü yönünden yönünden istatistiksel farklılıklar mevcuttu. Melanom tanısı alan olguların nevüs ve BML gruplarına göre tanı anında daha yaşlı oldukları gözlemlendi ($p<0,001$, $p<0,001$). Gruplar arasında lezyon bölgelerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Nevüsler BML'lere göre baş-boyun lokalizasyonunda daha sık görülmekteydi ($p<0,001$). Melanomların ise nevüs ve BML'lere göre ekstremitelerde daha sık görüldüğü dikkati çekti ($p=0,022$; $p<0,001$). BML'lerin melanoma göre gövdede bulunma oranları daha yüksek bulundu ($p=0,004$). Lezyon çapları göz önüne alındığında melanomların nevüs ve BML'lere göre daha büyük bir çapa sahip oldukları saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 18: Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Nevüs (n=40)	BML (n=52)	Melanom (n=40)	p-değeri
Yaş (yıl)#	32,7±12,0 ^a	38,6±18,4 ^b	57,2±20,2 ^{a,b}	<0,001*
Cinsiyet				0,522**
Kadın	26 (%65,0)	30 (%57,7)	21 (%52,5)	
Erkek	14 (%35,0)	22 (%42,3)	19 (%47,5)	
Lezyon bölgesi				<0,001**
Baş-boyun	23 (%57,5) ^c	10 (%20,8) ^c	14 (%35,9)	
Ekstremiteler	3 (%7,5) ^{a,c}	14 (%29,2) ^c	18 (%46,2) ^a	
Gövde	14 (%35,0)	24 (%50,0) ^b	7 (%17,9) ^b	
Lezyon çapı (mm)##	5 (3-6) ^a	5 (3-7) ^b	11 (7-15) ^{a,b}	<0,001¶
Metastaz	0 (%0,0)	0 (%0,0)	9 (%22,5)	N/A
Eksitus	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (12,5%)	N/A

Tanımlayıcı istatistikler; #ortalama ± standard sapma veya ##medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) olarak verildi. * Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ** Pearson'un χ^2 testi, N/A: Değerlendirme yapılmadı. a: Nevüs ile Melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Borderline ile Melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), c: Nevüs ile Borderline arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Bu çalışmada melanom tanısında önemli olan histomorfolojik kriterler ayrıntılı olarak değerlendirildi ve tanıya katkısı araştırıldı. Tanısal amaçla değerlendirilen bulgular tablo 19’da listelenmiştir.

Histomorfolojik bulgular göz önüne alındığında gruplar arasında horizontal ve vertikal simetri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Nevüslerde horizontal ve vertikal simetri BML’lere ve melanomlara göre daha yaygın olarak görülmekteydi ($p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$). BML ve melanomlar karşılaştırıldığında BML’lerde horizontal ve vertikal simetri daha sık olarak saptandı ($p<0,001$; $p<0,001$).

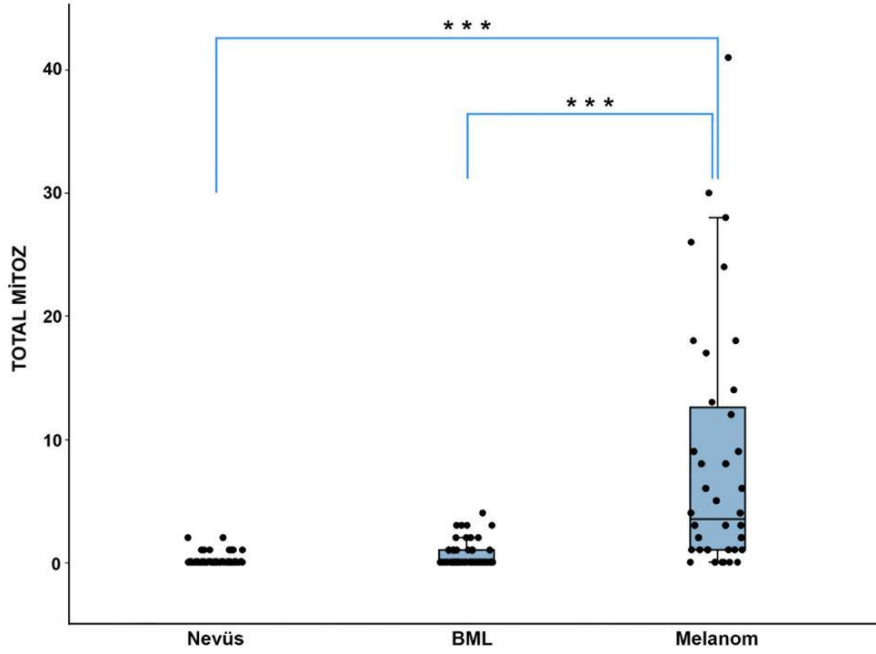
Maturasyon da gruplar arasında farklılık gösteren diğer bir morfolojik bulguydu. ($p<0,001$). Nevüs olgularında BML ve melanom gruplarına göre maturasyon daha yaygın görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$). Öte yandan BML grubunda da melanoma göre maturasyon istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptandı ($p<0,001$).

Gruplar arasında merkezde ve periferde pagetoid yayılım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Melanomlarda beklendiği gibi her iki alanda da görülen pagetoid yayılım sıklığı nevüs ve BML’lere göre daha sık saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$). BML’lerde nevüslere göre merkezde ve periferde pagetoid yayılım daha yaygın görüldü ($p=0,029$, $p=0,009$). Her iki alandaki pagetoid yayılım birlikte değerlendirildiğinde benzer olarak melanomlarda diğer iki gruba göre ($p<0,001$; $p<0,001$) ve BML’lerde nevüslere göre pagetoid yayılım daha sık olarak saptandı ($p=0,034$).

Nevüs grubunda atipi BML ve melanom gruplarına göre daha nadir rastlanan bir özellikti ve istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p<0,001$; $p<0,001$).

Mitoz açısından lezyonun yüzeyel, derin kısımlarındaki mitoz sayısı ve ayrıca lezyon genelindeki mitoz sayısı değerlendirildi. Gruplar arasında her iki alanda ve lezyon genelindeki mitoz sayısında istatistiksel farklılık saptandı ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Melanomlarda diğer iki gruba göre her üç değerinde daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$). Lezyon

genelindeki mitoz sayıları nokta grafiği ile birleştirmiş kutu-çizgi grafik ile gösterilmiştir (şekil 1).



Şekil 1: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre total mitoz sayılarına yönelik nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri (box-plots covered by dot plot) verilmiştir. Gruplar arasında total mitoz sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$; Kruskal Wallis testi). *** Melanom grubu ile sırasıyla; nevüs ve BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$; Dunn-Bonferroni testi).

Güneş hasarının BML grubunda nevüs grubuna göre daha az görüldüğü dikkati çekti ($p=0,002$).

Gruplar arasında nörotizasyon açısından da istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,001$) saptandı. Nevüslerde nörotizasyon BML ve melanom gruplarına göre daha yaygın görülmekteydi ($p<0,001$; $p<0,001$). Tablo 19’da gruplara göre olguların morfolojik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir.

Gruplar arasında nekroz ve pigment varlığı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p=0,180$; $p=0,632$).

Tablo 19: Gruplara göre olguların histomorfolojik özellikleri

	Nevüs (n=40)	BML (n=52)	Melanom (n=40)	p değeri
Horizontal simetri	40 (%100,0) ^{a,b}	36 (%69,2) ^{a,c}	5 (%12,5) ^{b,c}	<0,001*
Vertikal simetri	38 (%95,0) ^{a,b}	18 (%34,6) ^{a,c}	1 (%2,5) ^{b,c}	<0,001*
Maturasyon	39 (%100,0) ^{a,b}	18 (%46,2) ^{a,c}	2 (%6,9) ^{b,c}	<0,001*
Pagetoid yayılım				
Perifer	0 (%0,0) ^{a,b}	8 (%15,4) ^{a,c}	33 (%82,5) ^{b,c}	<0,001*
Merkez	5 (%12,5) ^{a,b}	18 (%34,6) ^{a,c}	33 (%82,5) ^{b,c}	<0,001*
Perifer ve merkez	0 (%0,0) ^{a,b}	6 (%11,5) ^{a,c}	29 (%72,5) ^{b,c}	<0,001*
Hücrel atipi	0 (%0,0) ^{a,b}	44 (%84,6) ^a	39 (%97,5) ^b	<0,001*
Mitoz#				
Lezyonun üstü	0 (0-0) ^b	0 (0-1) ^c	6 (2-12) ^{b,c}	<0,001**
Lezyonun altı	0 (0-0) ^b	0 (0-0) ^c	2 (1-5) ^{b,c}	<0,001**
Toplam	0 (0-0) ^b	0 (0-1) ^c	4 (1-13) ^{b,c}	<0,001**
Nekroz	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%5,0)	0,180¶
Pigment varlığı				0,632¶
Yok	2 (%5,0)	2 (%3,8)	2 (%5,0)	
Hafif	32 (%80,0)	35 (%67,3)	29 (%72,5)	
Yüksek	6 (%15,0)	15 (%28,8)	9 (%22,5)	
Güneş hasarı	21 (%52,5) ^a	10 (%19,2) ^a	16 (%40,0)	0,003*
Nörotizasyon	17 (%42,5) ^{a,b}	0 (%0,0) ^a	0 (%0,0) ^b	<0,001*

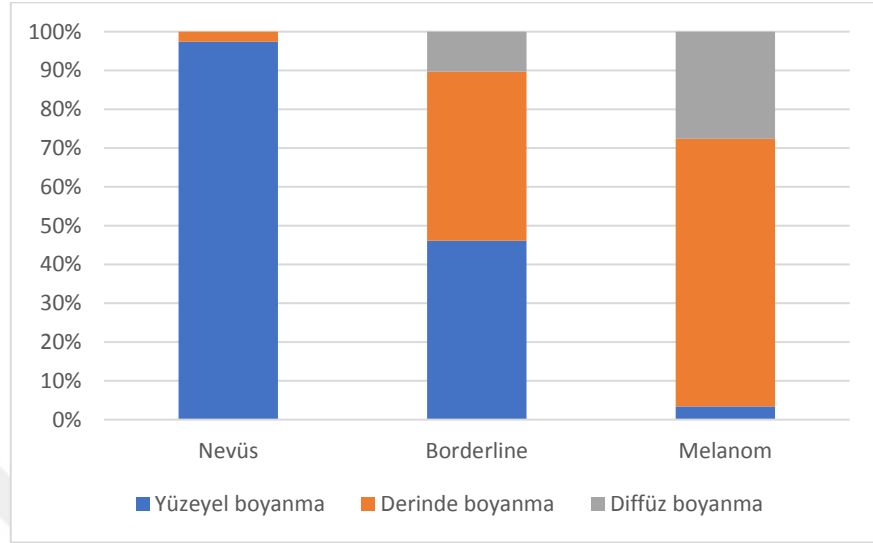
Tanımlayıcı istatistikler; #medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) olarak verildi. * Pearson'un χ^2 testi, ** Kruskal Wallis testi, ¶ Fisher Freeman Halton test, a: Nevüs ile BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Nevüs ile melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: BML ile melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.3.1. HMB-45

Yapılan istatistiksel çalışmada her üç grup arasında arasında HMB-45 bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HMB-45 antikoru çalışma grubundaki tüm olgularda sitoplazmik ve genellikle güçlü pozitif olmakla birlikte boyanma paternleri farklılık göstermekteydi. HMB-45 nevüslerin %97,4'ünde yüzeysel boyanırken bu oran melanomlarda %3,4, BML'lerde %46,2 idi. Melanomlarda en sık derinde boyanma izlenirken (%69), nevüslerde bu oran %2,6 BML'lerde ise %43,6 idi. Ayrıca nevüslerde hiç diffüz boyanma izlenmezken BML'lerde %10,3, melanomlarda ise %27,6 oranında diffüz boyanma saptandı. Nevüslerde, BML ve melanom gruplarına göre, BML'lerde ise melanomlara göre yüzeysel boyanma daha sıklıkla ($p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$). BML'lerde ve melanomlarda ise nevüslere göre derin boyanma daha sıklıkla ($p<0,001$; $p<0,001$). Ayrıca

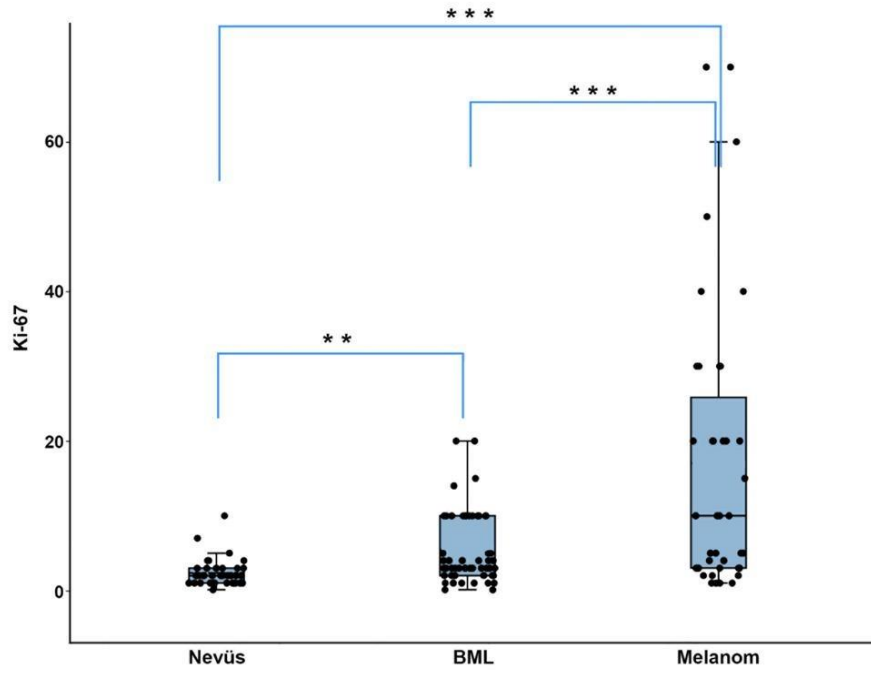
melanomlarda nevüslere göre daha yaygın (diffüz) boyanma gözlemlendi ($p<0,001$) (şekil 2).



Şekil 2: Gruplara göre HMB-45 boyanma patern ve yüzdeleri sütun grafik şeklinde gösterilmiştir.

4.3.2. Ki-67

Literatürde Ki-67 değerlendirilmesi yönünde biriken bilgilerin rehberliğinde çalışmamızda gruplar arasında lezyonun genelinde, yüzeysel (üst ½) ve derin (alt ½) olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Melanomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama değerleri lezyon genelinde %21,6, lezyonun derininde %10,6 ve lezyonun üstünde %26 olmak üzere diğer gruplardan belirgin olarak yüksekti (BML’lerde %5,2; %1,3 ve %5,4 iken nevüslerde %2,1; %0,7; %2,3 olarak saptandı). İstatistiksel olarak melanomlar BML ve nevüs gruplarıyla karşılaştırıldığında, yüzeysel, derin ve lezyon genelinde melanomlardaki Ki-67 proliferasyon indeksi diğer iki gruba göre çok daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$). BML grubunda da nevüs grubuna göre üst ve lezyon genelinde Ki-67 proliferasyon indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak görüldü ($p=0,005$, $p=0,005$) (şekil 8).



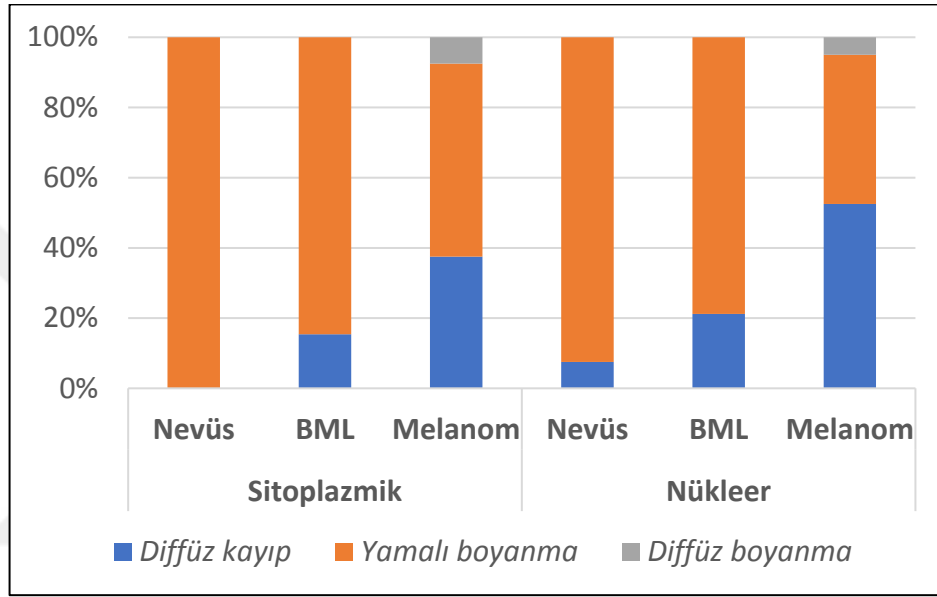
Şekil 3: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre lezyon geneli Ki-67 yönünden yapılan nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri (box-plots covered by dot plot) verilmiştir. Gruplar arasında Ki-67 yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$; Kruskal Wallis testi). *** Melanom grubu ile sırasıyla; nevüs ve BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$; Dunn-Bonferroni testi). ** Nevüs ile BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$; Dunn-Bonferroni testi).

4.3.3. P16

Çalışma grubumuzda P16 immunohistokimyasal boyasının, lezyonel hücreleri nükleer ve/ veya sitoplazmik olarak işaretlediği dikkati çekti. Aynı zamanda farklı paternlerde izlendi. Lezyon genelinde hücreleri diffüz boyayabildiği gibi (>90 hücre), bazı hücrelerde kısmi boyanma dikkati çekti (yamalı boyanma). Çalışmamızda literatür bilgilerine göre %2'den az hücrede boyanırsa p16 kaybı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda gruplar arasında p16 (nükleer) boyanma yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Melanomlarda, nevüs ve BML grubuna göre diffüz kayıp daha sık saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,004$). Öte yandan nevüs ve BML grubuna göre melanom tanısı alanlarda yamalı boyanma daha nadir görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$) (şekil 9).

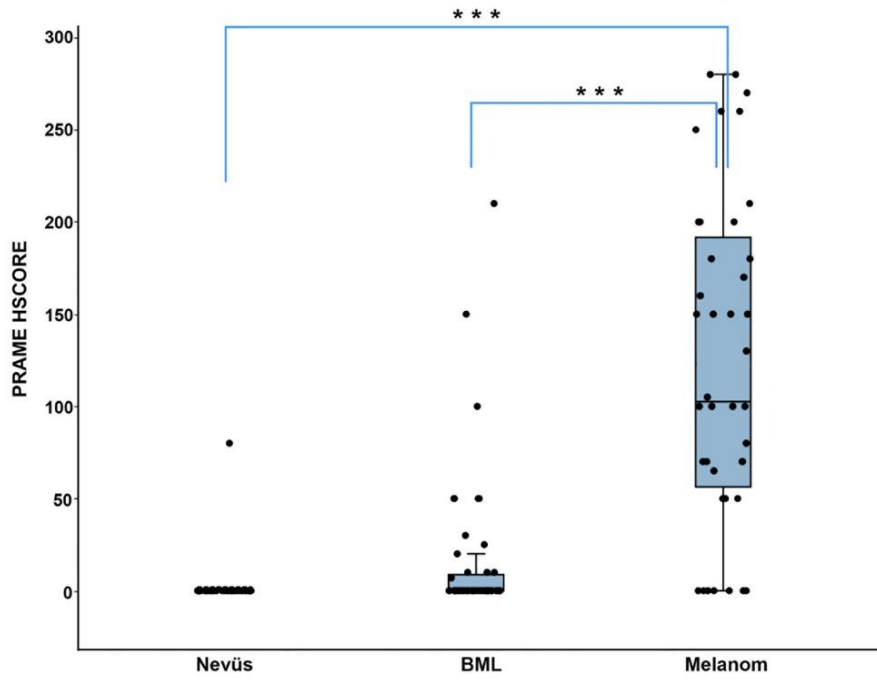
Gruplar arasında p16 (sitoplazmik) boyanma yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). BML ve melanom gruplarına göre nevüs tanısı alanlarda yamalı boyanma daha sık görüldü ($p=0,009$ ve $p<0,001$). Melanom grubuna göre BML grubunda da yamalı boyanma daha sık saptandı ($p=0,004$). Nevüs ve BML tanısı alanlara göre melanom grubunda diffüz kaybın daha fazla ($p<0,001$ ve $p=0,029$) olduğu ve nevüs tanısı alanlara göre BML grubunda da diffüz kaybın daha sık olması da dikkati çekti ($p=0,009$) (şekil4).



Şekil 4: Gruplara göre p16 (nükleer) ve p16 (sitoplazmik) boyanma patern ve yüzdeleri sütun grafiği şeklinde gösterilmiştir.

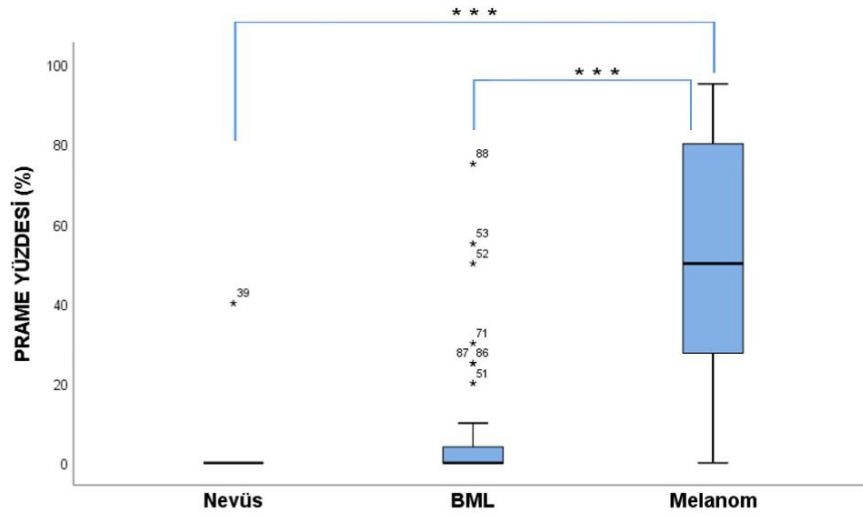
4.3.4. PRAME

Çalışmamızda PRAME antikorunun lezyonel hücreleri nükleer olarak işaretlediği saptandı. Melanomlarda PRAME diffüz, nükleer güçlü boyanma eğiliminde iken benign lezyonlarda genellikle pozitivite saptanmadı. Gruplar arasında PRAME immünohistokimyasal boyanması HSCORE yöntemi ile değerlendirildi. Ortalama HSCORE melanomlarda 122,75 (0-280) iken BML’lerde 14,8 (0-210) ve nevüslerde 2 (0-80) olarak saptandı. HSCORE melanom tanısı alan grupta BML ve nevüs gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Nevüs ve BML grupları arasında ise PRAME HSCORE yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,190$) (şekil 10).



Şekil 5: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre PRAME HSCORE değerlendirmelerine ilişkin nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri (box-plots covered by dot plot) verilmiştir. Gruplar arasında PRAME HSCORE yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$; Kruskal Wallis testi). *** Melanom grubu ile sırasıyla; nevüs ve BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$; Dunn-Bonferroni testi).

Çalışmamızda HSCORE yöntemi kullanılmış olmakla birlikte literatürde PRAME boyanma yüzdeleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yüzden gruplar arasında PRAME yüzdeleri de araştırılmıştır. Melanomlarda PRAME yüzdesinin ortalama değeri %49,38 (%0-95) gibi yüksek bir değerdeyken nevüslerde %1 (%0-40), BML'lerde %6,37 (%0-75) olarak saptandı. İstatistiksel olarak da PRAME boyanma yüzdesi gruplar arasında anlamlıydı ($p<0,001$). Melanom grubundaki olgular BML ve nevüslere göre daha yüksek PRAME yüzdesine sahipti ($p<0,001$, $p<0,001$). Nevüs ve BML gruplarında ise PRAME yüzdeleri istatistiksel olarak birbirine benzer bulundu ($p=0,195$) (şekil 11).



Şekil 6: Nevüs, BML ve melanom gruplarına göre PRAME yüzdesine ilişkin kutu-çizgi grafikleri (box-plots) verilmiştir. Gruplar arasında PRAME yüzdesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$; Kruskal Wallis testi). *** Melanom grubu ile sırasıyla; nevüs ve BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$; Dunn-Bonferroni testi).

Malign grup içerisinde 7 olguda PRAME boyanması saptanmadı. Bu olgulardan 1'i Spitz melanom, 4'ü in situ malign melanom, 1'i yüzeysel tip malign melanom ve 1'i de melanom NOS tanılıydı. BML grubunda 13 olguda (3'ü displastik), nevüslerde ise 1 olguda PRAME pozitifliği saptandı.

Gruplara göre olguların HMB-45, PRAME, p16 (sitoplazmik), p16 (nükleer) ve Ki-67 açısından yapılan değerlendirmelere ilişkin sonuçlar tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Gruplara göre olguların HMB-45, PRAME, p16 (sitoplazmik), p16 (nükleer) ve Ki-67 açısından yapılan değerlendirmelere ilişkin sonuçları

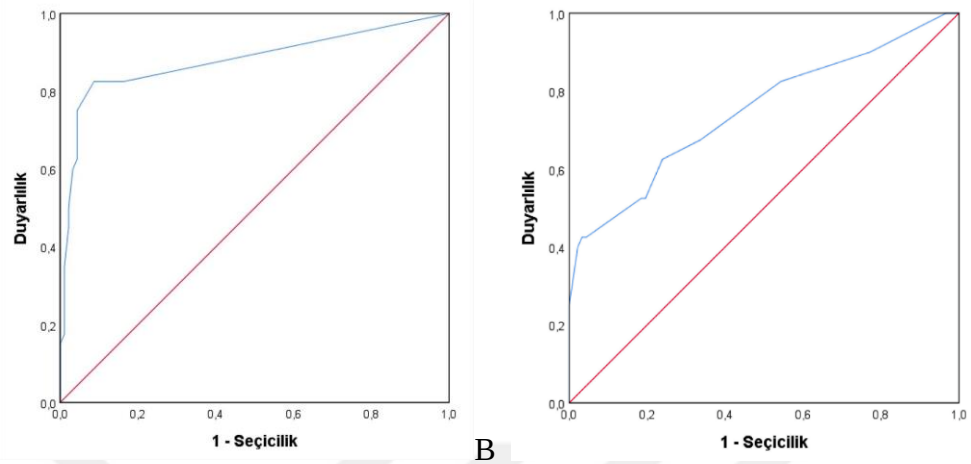
	Nevüs (n=40)	BML (n=52)	Melanom (n=40)	p-değeri
HMB-45				<0,001*
Yüzeyel	8 (%97,4) ^{a,b}	8 (%46,1) ^{a,c}	1 (%3,4) ^{b,c}	
Derin	1(%2,6) ^{a,b}	7 (%43,6) ^a	20 (%69,0) ^b	
Diffüz	0 (%0,0) ^b	4 (%10,3)	8 (%27,6) ^b	
PRAME (HSCORE)#	0 (0-0) ^b	0 (0-9,25) ^c	102,5 (53,75-195,0) ^{b,c}	<0,001**
PRAME (%)#	0 (0-0) ^b	0 (0-4) ^c	26,25 (50,0-80,0) ^{b,c}	<0,001**
p16 (sitoplazmik)				<0,001*
Diffüz kayıp	0 (%0,0) ^{a,b}	8 (%15,4) ^{a,c}	15 (%37,5) ^{b,c}	
Yamalı boyanma	40 (%100,0) ^{a,b}	44 (%84,6) ^{a,c}	22 (%55,0) ^{b,c}	
Diffüz boyanma	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%7,5)	
p16 (nükleer)				<0,001*
Diffüz kayıp	3 (%7,5) ^b	11 (%21,2) ^c	21 (%52,5) ^{b,c}	
Yamalı boyanma	37 (%92,5) ^b	41 (%78,8) ^c	17 (%42,5) ^{b,c}	
Diffüz boyanma	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%5,0)	
Ki-67#				
Yüzeyel	2 (1-3) ^{a,b}	4 (2-10) ^{a,c}	20 (5-40) ^{b,c}	<0,001**
Derin	1 (0,1-1) ^b	1 (0,1-2) ^c	5 (1-10) ^{b,c}	<0,001**
Genel	2 (1-3) ^{a,b}	3 (2-10) ^{a,c}	10 (3-27,5) ^{b,c}	<0,001**

Tanımlayıcı istatistikler; # medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) olarak verildi. * Fisher Freeman Halton testi, ** Kruskal Wallis testi, a: Nevüs ile BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), b: Nevüs ile melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: BML ile melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışmamızın temel amaçlarından birisi değerlendirilen morfolojik ve immünohistokimyasal bulguların melanomu öngörmeye yeterliliği idi. Bunu saptamak için ilk olarak PRAME (HSCORE) düzeyleri araştırıldı. PRAME HSCORE'a ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (Eğri Altında Kalan Alan = 0,879; %95 Güven Aralığı: 0,802-0,957 ve p<0,001) (şekil 22A). Melanom tanısı alan olguları diğer olgulardan ayırt etmede PRAME'e ilişkin en iyi kesim noktası 50 olarak saptandı. PRAME'in bu noktadaki duyarlılığı %82,5; seçiciliği %91,3; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %80,5 ve %92,3 olup tanısallık doğruluk oranı %88,6 olarak saptandı.

Diğer bir antikor olan Ki-67 göz önüne alındığında; melanomu öngörmeye lezyon genelinde "hot spot" olarak değerlendirilen Ki-67 boyanma yüzdelere ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (Eğri Altında Kalan Alan = 0,748; %95 Güven Aralığı: 0,650-0,846 ve p<0,001) (şekil 22B). Melanom tanısı alan olguları diğer olgulardan ayırt etmede Ki-67'ye ilişkin en iyi kesim noktası %5 olup Ki-67'nin bu noktadaki duyarlılığı %62,5; seçiciliği %76,1; pozitif ve negatif

tahmini değerleri sırasıyla; %53,2 ve %82,4 olup tanısal doğruluk oranı %71,9 olarak saptandı.



Şekil 7: A) Melanom tanısı alan olguları nevüs ve BML gruplarından ayırt etmede PRAME HSCORE değerlendirmesine ait ROC eğrisi. Melanomu öngörmede PRAME HSCORE düzeylerine ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (Eğri Altında Kalan Alan = 0,879; %95 Güven Aralığı: 0,802-0,957 ve $p < 0,001$). PRAME HSCORE için en iyi kesim noktası 50 olup PRAME'in bu noktadaki duyarlılığı %82,5; seçiciliği %91,3; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %80,5 ve %92,3 olup tanısal doğruluk oranı %88,6 olarak saptandı. B) Melanom tanısı alan olguları nevüs ve BML gruplarından ayırt etmede Ki-67'ye ait ROC eğrisi. Melanomu öngörmede Ki-67 düzeylerine ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (Eğri Altında Kalan Alan = 0,748; %95 Güven Aralığı: 0,650-0,846 ve $p < 0,001$). Ki-67'ye ilişkin en iyi kesim noktası %5 olup Ki-67'nin bu noktadaki duyarlılığı %62,5; seçiciliği %76,1; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %53,2 ve %82,4 olup tanısal doğruluk oranı %71,9 olarak saptandı.

Melanom tanısı alan olguları nevüs ve BML gruplarından ayırt etmede PRAME ve Ki-67 düzeylerine ait ROC analizi sonuçları tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21: Melanom tanısı alan olguları nevüs ve borderline melanositik lezyonlardan ayırt etmede PRAME ve Ki-67 düzeylerine ait ROC analizi sonuçları

	Tanımlar	PRAME	Ki-67
Eğri altında kalan alan		0,879	0,748
%95 Güven Aralığı		0,802-0,957	0,650-0,846
p-değeri		<0,001	<0,001
En iyi kesim noktası		≥50	≥5
Olgu Sayısı	N	132	132
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	33/40 (%82,5)	25/40 (%62,5)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	84/92 (%91,3)	70/92 (%76,1)
PTD	GP/(GP+YP)	33/41 (%80,5)	25/47 (%53,2)
NTD	GN/(YN+GN)	84/91 (%92,3)	70/85 (%82,4)
Tanısal doğruluk	(GP+GN)/(N)	117/132 (%88,6)	95/132 (%71,9)

N: Toplam olgu sayısı, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Gruplar arasında PRAME'ye ilişkin frekans dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Melanom grubunda $PRAME \geq 50$ olanlar nevüs ve BML gruplarına göre daha yüksek orandaydı ($p<0,001$, $p<0,001$). Nevüs ve BML grupları arasında ise PRAME'ye ilişkin frekans dağılımları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0,131$).

Gruplar arasında Ki-67'ye ilişkin frekans dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Melanom grubunda $Ki-67 \geq 5$ olanlar nevüs ve BML gruplara göre daha fazlaydı ($p<0,001$ ve $p=0,028$). BML grubunda da $Ki-67 \geq 5$ olanlar nevüs grubundakilere göre daha sık görülmekteydi ($p=0,003$). Tablo 22'de gruplara göre olguların PRAME ve Ki-67 için ROC analizlerinden elde edilen en iyi kesim noktalarına göre frekans dağılımları bulunmaktadır.

Tablo 22: Gruplara göre olguların PRAME ve Ki-67 için ROC analizlerinden elde edilen en iyi kesim noktalarına göre frekans dağılımları

	Nevüs (n=40)	BML (n=52)	Melanom (n=40)	p-değeri *
PRAME				<0,001
<50	39 (%97,5) ^a	45 (%86,5) ^b	7 (%17,5) ^{a,b}	
≥50	1 (%2,5) ^a	7 (%13,5) ^b	33 (%82,5) ^{a,b}	
Ki-67				<0,001
<5	37 (%92,5) ^{a,c}	33 (%63,5) ^{b,c}	15 (%37,5) ^{a,b}	
≥5	3 (%7,5) ^{a,c}	19 (%36,5) ^{b,c}	25 (%62,5) ^{a,b}	

* Pearson'un χ^2 testi. a: Nevüs ile melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: BML ile melanom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Nevüs ile BML arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$).

Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi ("Multinomial forward stepwise elimination logistic regression analysis") sonucunda

nevüs ve BML grubunu ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler değerlendirilmiştir. Bu faktörler sırasıyla:

- Yaş
- Güneş hasarı bulguları
- Ki-67
- HMB-45
- Merkezde pagetoid yayılımdır.

Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında, hasta gençse, güneş hasarı bulguları varsa Ki-67 proliferasyon indeksi düşükse, HMB-45 yüzeysel boyanıyorsa ve merkezde pagetoid yayılım yoksa BML tanısına karşı nevüs olasılığı istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (tablo 23).

Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi sonucunda melanom grubu ile BML grubunu ayırt etmede ise en fazla belirleyici olan faktörler sırasıyla;

- Toplam mitoz
- Merkezde pagetoid yayılım
- PRAME immünohistokimyasal boyanması idi.

Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında toplam mitoz sayısı arttıkça, merkezde pagetoid yayılım varsa ve PRAME HSCORE'un 50 ya da daha yüksek olması durumunda BML tanısına karşı melanom çıkma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (tablo 23).

Tablo 23: Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre borderline melanositik lezyon ile nevüs gruplarını ve borderline melanositik lezyon ile melanom gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	Wald	p-değeri
Nevüs vs BML				
Merkezde pagetoid yayılımın olmaması	4,199	1,035-17,035	4,032	0,045
Güneş hasarı bulgularının olması	7,903	2,010-31,070	8,758	0,003
PRAME <50	11,402	0,606-214,452	2,643	0,104
Yaş	0,906	0,855-0,961	11,003	<0,001
Toplam mitoz	1,087	0,389-3,041	0,026	0,873
HMB-45	0,321	0,119-0,867	5,023	0,025
Ki-67	0,664	0,492-0,896	7,155	0,007
Melanom vs BML				
Merkezde pagetoid yayılım	20,875	2,351-185,323	7,439	0,006
Güneş hasarı bulgularının olması	2,526	0,409-15,594	0,995	0,318
PRAME $\geq$ 50	16,641	2,105-131,561	7,104	0,008
Yaş	1,037	0,991-1,085	2,449	0,118
Toplam mitoz	2,543	1,347-4,802	8,281	0,004
HMB-45	0,561	0,185-1,701	1,044	0,307
Ki-67	0,895	0,783-1,024	2,602	0,107

Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi sonucunda melanom grubu ile nevüs grubunu ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler sırasıyla;

- Merkezde pagetoid yayılım
- Toplam mitoz
- Yaş
- PRAME immünohistokimyasal boyaması idi.

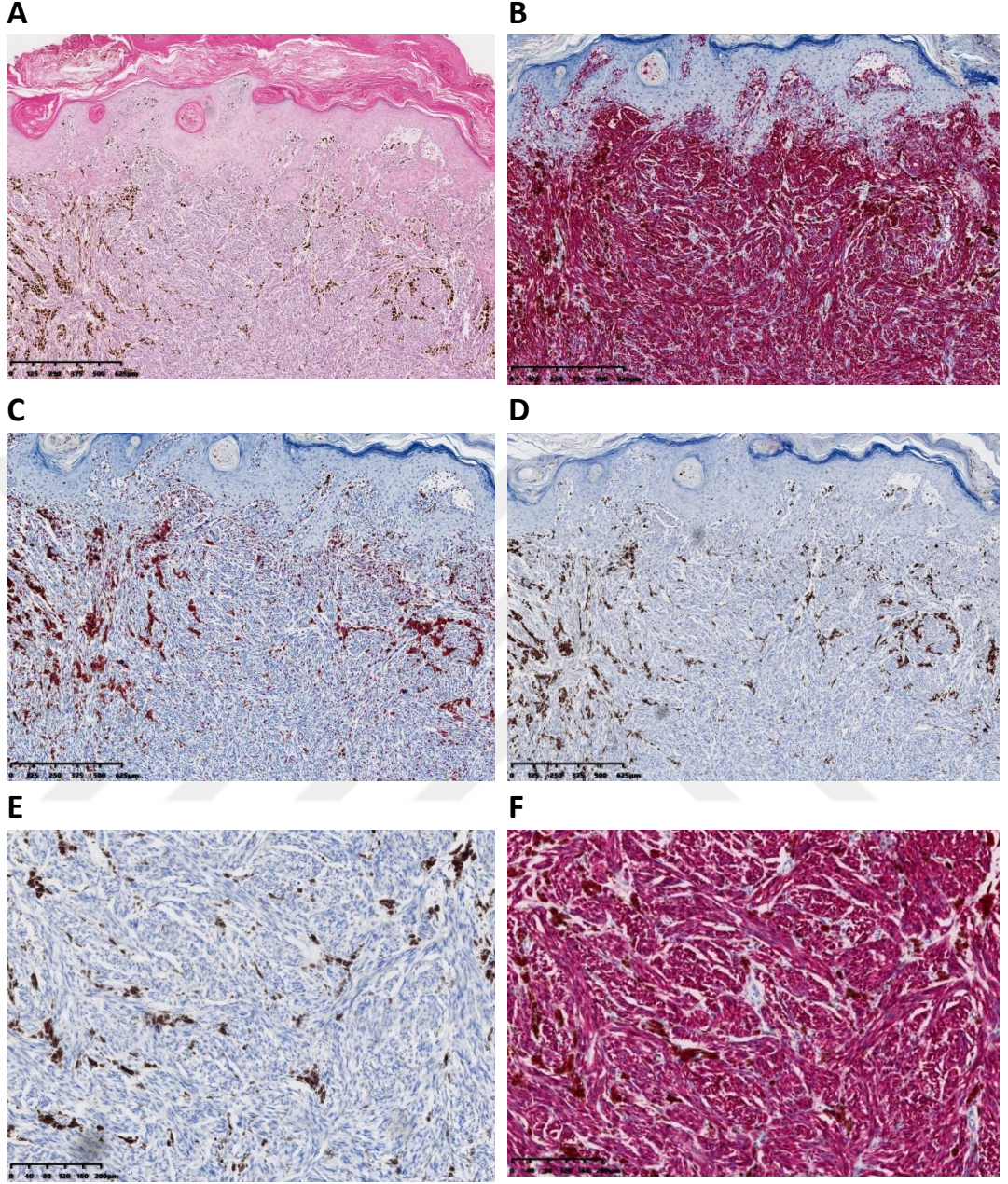
Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında merkezde pagetoid yayılımın olması, toplam mitoz sayısının artışı, ileri yaş ve PRAME'in 50 ya da daha yüksek

skora sahip olması durumunda nevüs tanısına karşı melanom çıkma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (tablo 24).

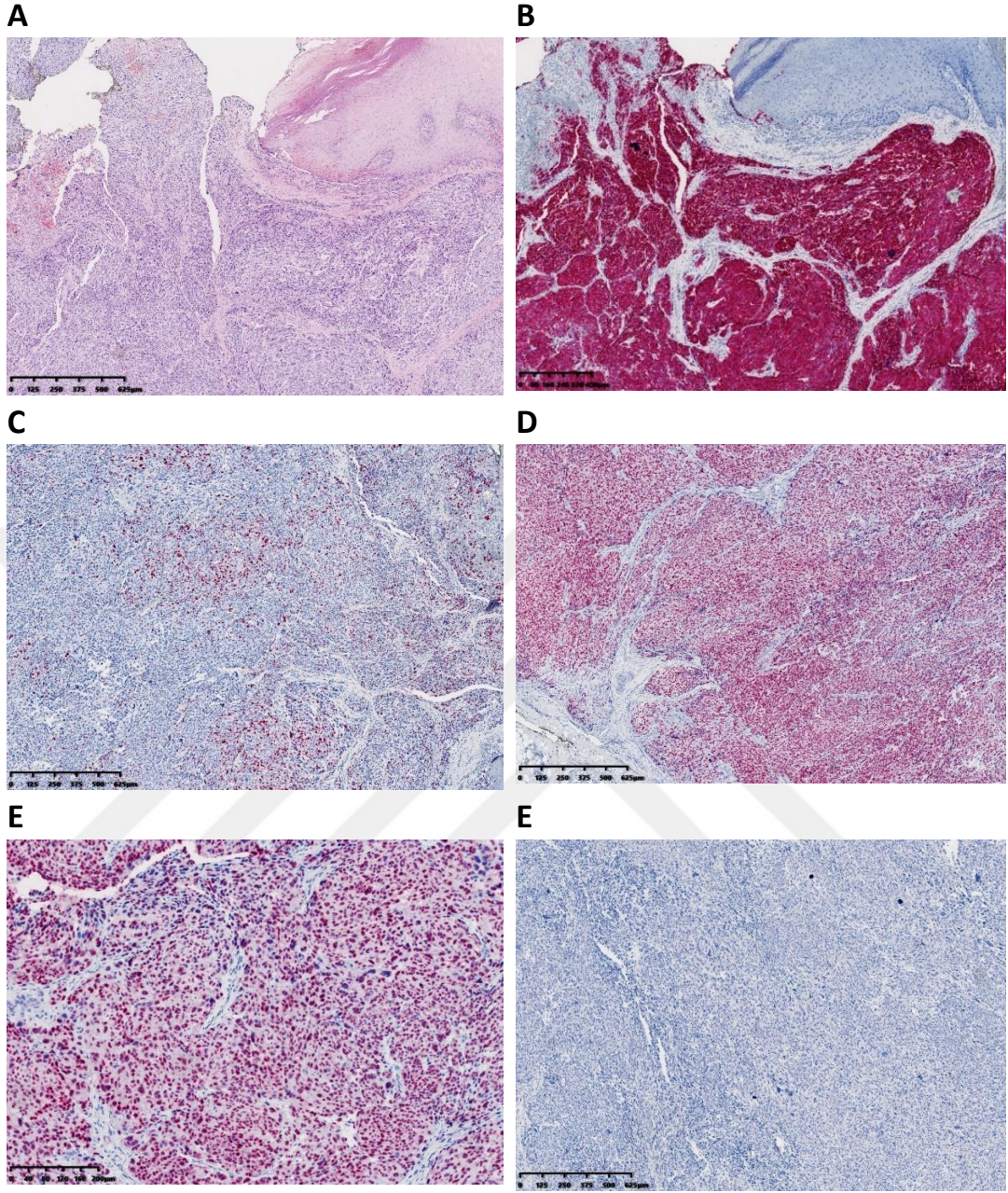
Tablo 24: Çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre nevüs ile borderline melanositik lezyon gruplarını ve nevüs ile melanom gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	Wald	p-değeri
Nevüs vs BML				
Merkezde pagetoid yayılım	4,400	1,168-16,578	4,794	0,029
Güneş hasarı bulgularının olmaması	7,842	2,298-26,762	10,812	<0,001
PRAME ≥ 50	11,748	0,971-142,067	3,753	0,053
Yaş	1,067	1,019-1,118	7,460	0,006
Toplam mitoz	2,581	1,231-5,408	6,308	0,012
Nevüs vs Melanom				
Merkezde pagetoid yayılım	119,483	10,044-1421,367	14,334	<0,001
Güneş hasarı bulgularının olmaması	2,140	0,269-17,042	0,517	0,472
PRAME ≥ 50	94,912	5,173-1741,298	9,407	0,002
Yaş	1,104	1,039-1,174	10,215	<0,001
Toplam mitoz	4,916	2,069-11,680	13,007	<0,001

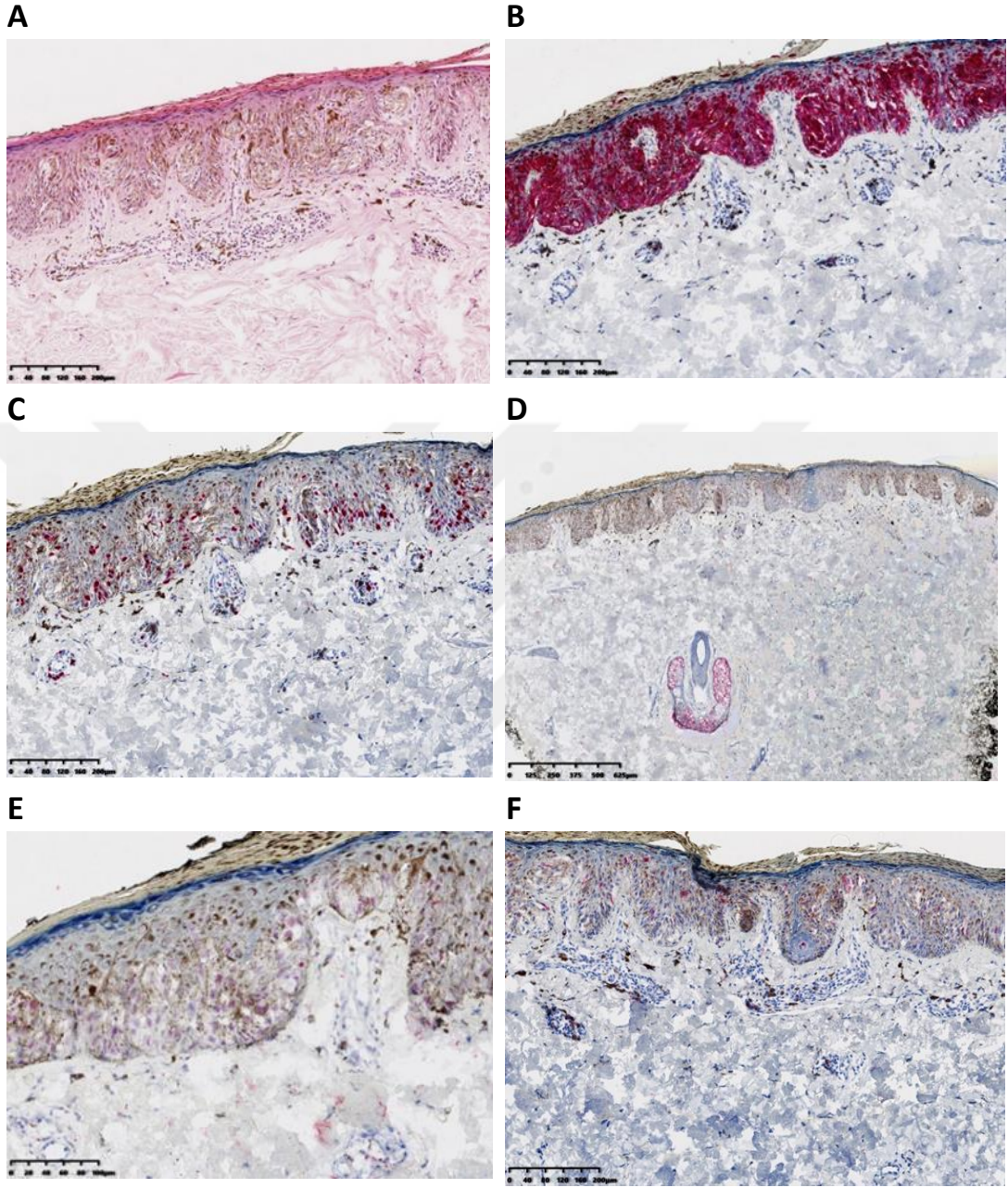
Çalışmamızdaki Bazı Olgulara Ait H&E ve İHK Fotoğrafları



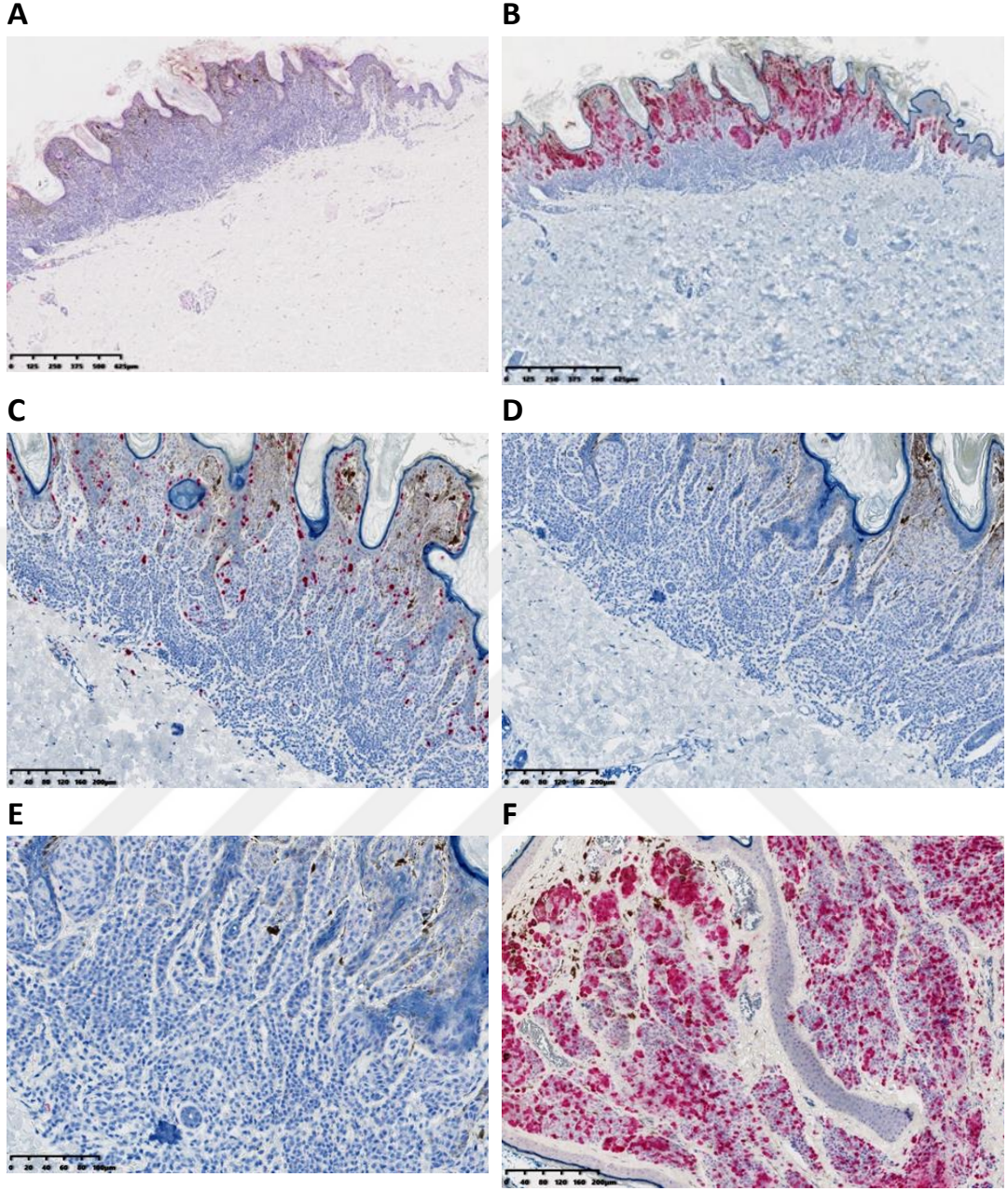
Şekil 8: Bir melanoma olgusu. HMB-45 (B) ve P16(F) diffüz güçlü pozitivite gösterirken, PRAME (D; E) negatiftir. Kİ-67 indeksi olguda %20 olarak saptandı (Özgün büyütme A,B,C,D X40; E,F X100).



Şekil 9: Melanoma olgusu. HMB-45 (B) diffüz güçlü pozitivite göstermekte. Ki-67 indeksi (C) olguda %60 olarak saptandı. PRAME (D; E) güçlü nükleer pozitif olarak izlendi. P16(F) ise negatifti. (Özgün büyütme A, B, C, D, F X40; E X100).



Şekil 10: Atipik epidermal melanositik lezyon olgusu, displastik nevüsü düşündüren bulgular olarak yorumlanmış. HMB-45 (B) diffüz güçlü pozitivite göstermekte. PRAME (D; E) zayıf nükleer pozitif olarak izlendi. Ki-67 proliferasyon indeksi (C) %20 olarak saptandı. P16 (F) zayıf pozitif olarak görüldü. (Özgün büyütme D x40; A, B, C, F x100; E x200).



Şekil 11: Bileşik (Kompound) nevüs olgusu. HMB-45 (B) yüzeyde güçlü pozitivite göstermekteyken derinde negatifti. Ki-67 indeksi (C) %5 olarak saptandı. PRAME (D; E) negatif olarak görüldü. P16 (F) yamalı ancak güçlü pozitif olarak saptandı (Özgün büyütme A, B, C x40; D, F x100; Ex200).

4.4. DİĞER İSTATİKSEL BULGULAR

4.4.1. Mitozun Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler, Vasküler ve Perinöral İnvazyonla İlişkisi

Vasküler ve perinöral invazyon gözlenmeyen olgulara göre invazyon tespit edilen grupta mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,048$). Ancak perinöral invazyon sadece 3 olguda saptandığından daha geniş serilerle mevcut bulgunun istatistiksel açıdan konfirme edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Tümörü infiltrate eden lenfosit (TIL) açısından mitoz sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). TIL’i olmayan olgulara göre TIL’i düşük veya yüksek olgulardaki mitoz sayısı daha yüksek saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,045$). İnvaziv melanom grup içerisinde ise toplam mitoz sayısı ile Breslow kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttu ($r=0,744$ ve $p<0,001$). Tablo 25’te melanom tanısı alan grup içerisinde vasküler invazyon, perinöral invazyon ve TIL’e göre gruplandırıp, toplam mitoz sayıları kıyaslanmıştır.

Tablo 25: Melanom tanısı alan grup içerisinde vasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümörü infiltrate eden lenfosit (TIL) gruplandırılması ve toplam mitoz sayıları

	N	Mitoz	p-değeri
Vasküler invazyon			<0,001*
Yok	30	2 (0-7)	
Var	10	18 (8-27)	
Perinöral invazyon			0,048*
Yok	37	3 (1-9)	
Var	3	13 (12-22)	
Tümörü infiltrate eden lenfosit			<0,001**
Yok	10	0 (0-1) ^{a,b}	
Belirgin değil	24	9 (3-18) ^a	
Belirgin	6	4 (2-10) ^b	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.-75.) yüzdeler biçiminde ifade edildi. * Mann Whitney U testi, ** Kruskal Wallis testi. a: Tümörü infiltrate eden lenfositte sahip olmayan grup ile belirgin olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Tümörü infiltrate eden lenfositte sahip olmayan grup ile belirgin grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,045$).

4.4.2. Metastaz

Metastaz gelişmeyen olgulara göre metastatik olan olguların istatistiksel anlamlı olarak Breslow kalınlıkları daha fazla, Clark seviyeleri daha yüksek,

ülserasyon ve vasküler invazyon görülme sıklıkları ise daha fazla idi ($p<0,05$). Öte yandan gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Melanom tanısı alan grupta metastaz gelişen ve gelişmeyen olguların klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar tablo 26’da yer almaktadır.

Tablo 26: Melanom tanısı alan grupta metastaz gelişen ve gelişmeyen olguların klinik özellikleri

	Metastaz yok (n=31)	Metastaz var (n=9)	p-değeri
Breslow kalınlığı	1,3 (0,7-5,0)	3,0 (2,3-5,7)	0,032*
Clark seviyesi			0,004**
I	10 (%32,4)	1 (%11,1)	
II	3 (%9,7)	0 (%0,0)	
III	9 (%29,0)	0 (%0,0)	
IV	9 (%29,0)	5 (%55,6)	
V	0 (%0,0)	3 (%33,3)	
İn situ melanom komponenti	28 (%90,3)	9 (%100,0)	$>0,999\text{¶}$
Ülserasyon	9 (%29,0)	7 (%77,8)	0,018¶
Vasküler invazyon	2 (%6,4)	8 (%88,9)	<0,001¶
Perinöral invazyon	1 (%3,2)	2 (%22,2)	0,121¶
Tümörü infiltrate eden lenfosit			0,650**
Yok	9 (%29,0)	1 (%11,1)	
Belirgin değil	17 (%54,8)	7 (%77,8)	
Belirgin	5 (%16,2)	1 (%11,1)	
Regresyon yüzdesi	0 (0-0)	0 (0-5)	0,974*
TNM evresi			0,074**
T _{1s}	10 (%32,4)	1 (%11,1)	
T _{1a}	7 (%22,6)	0 (%0,0)	
T _{1b}	2 (%6,4)	0 (%0,0)	
T _{2a}	2 (%6,4)	0 (%0,0)	
T _{2b}	2 (%6,4)	1 (%11,1)	
T _{3a}	0 (%0,0)	1 (%11,1)	
T _{3b}	2 (%6,4)	3 (%33,3)	
T _{4b}	6 (%19,4)	3 (%33,3)	

* Mann Whitney U testi, ** Fisher Freeman Halton testi, ¶ Fisher’in kesin sonuçlu olasılık testi.

4.4.3. Mortalite

Çalışmamız süresince nevüs ve BML tanısı alan olgularda metastaz ve/veya exitus saptanmadı. Melanom tanısı ile takipli olgularda ise izlem sırasında 4 olguda hastalık ilişkili ölüm izlendi. Ancak çalışmamızda izlem süresi çalışmamızın esas amacının mortalite takibi olmaması nedeniyle kısadır ve bu bilginin doğrulanması gerektiği düşünülmektedir. Tablo 27’de ise melanom tanısı alan grupta mortalite yönünden olguların klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar

bulunmaktadır. Gruplar arasında incelenen tüm özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 27: Melanom tanısı alan grupta mortalite yönünden olguların klinik özellikleri

	Hayatta (n=35)	Exitus (n=5)	p-değeri
Breslow kalınlığı	2,0 (0,7-5,0)	3,8 (1,6-5,7)	0,281*
Clark seviyesi			0,282**
I	10 (%28,6)	1 (%20,0)	
II	2 (%5,7)	1 (%20,0)	
III	9 (%25,7)	0 (%0,0)	
IV	12 (%34,3)	2 (%40,0)	
V	2 (%5,7)	1 (%20,0)	
İn situ melanom komponenti	32 (%91,4)	5 (%100,0)	>0,999¶
Ülserasyon	12 (%34,3)	4 (%80,0)	0,138¶
Vasküler invazyon	7 (%20,0)	3 (%60,0)	0,089¶
Perinöral invazyon	2 (%5,7)	1 (%20,0)	0,338¶
Tümörü infiltrate eden lenfosit			>0,999¶
Yok	9 (%25,7)	1 (%20,0)	
Belirgin değil	21 (%60,0)	3 (%60,0)	
Belirgin	5 (%14,3)	1 (%20,0)	
Regresyon yüzdesi	0 (0-0)	0 (0-0)	0,425*
TNM evresi			0,718**
T _i S	10 (%28,6)	1 (%20,0)	
T _{1a}	7 (%20,0)	0 (%0,0)	
T _{1b}	2 (%5,7)	0 (%0,0)	
T _{2a}	2 (%5,7)	0 (%0,0)	
T _{2b}	2 (%5,7)	1 (%20,0)	
T _{3a}	1 (%2,9)	0 (%0,0)	
T _{3b}	4 (%11,4)	1 (%20,0)	
T _{4b}	7 (%20,0)	2 (%40,0)	

* Mann Whitney U testi, ** Fisher Freeman Halton testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

5. TARTIŞMA

Melanom insanda en çok ölüme neden olan deri malignitesidir (176). Son yıllarda melanom sıklığındaki göreceli artış nedeniyle tanı ve tedavi açısından dünya çapında önemli bir çalışma konusu olmuştur. Dünya genelinde 2020 yılında melanom en yaygın 17. kanserdir (324,635 yeni vaka). Kanserden ölümler arasında ise 22.sıradadır (57,043 ölüm). Özellikle açık tenli popülasyonun yüksek olduğu Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da melanom insidansı daha sıktır (16). En yüksek 0-74 yaş arası kümülatif risk yüzdesi Avustralya ve Yeni Zellanda'da %3,96 olarak saptanmış olmakla beraber bunu %1,76 ile Kuzey Amerika takip etmektedir. En düşük yüzdelere ise Asya (%0,04) ve Afrika'dadır (%0,05) (16,177). Ülkemizde melanomun epidemiyolojik ve klinik özellikleri hakkındaki veriler kısıtlıdır. 2017 Türkiye Kanser Kayıtları Merkezleri verilerine göre ülkemizde melanom insidansı erkeklerde 1,7/100.000 kişi-yıl, kadınlarda ise 1,4/100.000 kişi- yıl olarak saptanmıştır (118).

Melanom çevre, genetik ve bireysel faktörlerin oluşturduğu multifaktöriyel bir hastalıktır ve UV ışınım en önemli risk faktörüdür (16). Melanomlar etyolojik ve genetik olarak birçok faktörün etkisiyle ortaya çıktığından oldukça karmaşık neoplazilerdir. Çevresel ve genetik faktörlerin daha iyi anlaşılmasıyla daha güncel sınıflamalar oluşturulabilmiştir (17). Ancak karmaşık sınıflandırmalar ve melanomun karmaşık doğası günlük patolojik rutininde tanıyı oldukça güçleştirmiştir. BML adı verilen benign malign ayrımı yapılamayan lezyonlar da tanıda bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. 1995-2001 yılları arasında Amerika'da yapılan bir çalışmada melanom olgularında hatalı negatif ilişkili tanı hataları, patoloji ile ilgili malpraktis davalarının 2. en geniş grubunu (%13) oluşturmaktadır (178). Melanositik lezyonlarda genellikle patologların tanı uyumunun düşük olduğuna dair bazı çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. 1996 yılında Ackerman ve ark. yaptığı bir çalışmada 11 patoloji uzmanı 37 melanositik lezyonu incelemiştir ve tanı birliği sadece %30 olarak saptanmıştır (179). Diğer bir çalışmada 207 dermatopatoloğun tanıya yaklaşım farkları incelenmiştir. En büyük farklardan birinin melanom ihtimaline karşın istenen immünohistokimyasal panel olduğu raporlanmıştır (180).

Melanositik lezyonların birbirinden morfolojileri, farklı moleküler ve etyolojik faktörlerle oluşmaları nedeniyle tanıda morfoloji dışında yöntemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Patoloji laboratuvarında en sık kullanılan yöntem immünohistokimyasal çalışmalardır. Uzun yıllardır kullanılan HMB-45, Melan A, Siklin D1, EZH2, S100, BCL-2, p 16, ve Ki-67 gibi klasik immünohistokimyasal antikorların katkısı yadsınamaz olmakla birlikte bazı lezyonlarda FISH, array KGH gibi daha ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak moleküler yöntemler daha pahalı ve zaman alıcıdır (176). Son yıllarda yeni bir antikor olan PRAME özellikle benign ve malign lezyonların ayırımında umut vericidir. Ancak bazı tanı güçlüğü gösteren zaman zaman borderline veya atipik olarak adlandırılan lezyonlarda literatürde çelişkili bulgular mevcuttur (181–183).

Çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama yaşları nevüsler için 33 (3-52) ve melanomlar için ise 57 (27-94) idi. BML’lerde ise ortalama yaş 39 (13-91) olarak saptandı. Melanom, BML ve nevüslere göre daha yaşlılarda görülmekte idi. Melanom görülme yaşı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin Amerika ve Avustralya’da melanom ortalama yaş 52 iken İtalya, Hollanda, İspanya ve Portekiz’de yapılan çalışmalarda melanomda ortalama yaş aralığı 40 ile 70 arasındadır (184–187). Asya’da Chi ve ark. çalışmasında melanomda ortalama yaş 67’dir (188). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ortalama yaş 45-60 aralığındadır (189). Benign lezyonların ise literatürde genellikle genç yaşlarda görüldüğü bilinmektedir (190–192). Çalışmamızda ilginç olarak BML lezyonların yaş ortalamasının nevüslere yakın olması da dikkat çekti.

Çalışmamızda melanomlarda kadın/erkek oranı 1,1, nevüslerde 1,4 iken BML’lerde 1,8 oranında saptandı. Kadın/erkek dağılımları gruplar arasında benzerdi. Melanom kadın ve erkeklerde birbirlerine yakın oranlarda görülmektedir ancak farklı yaş gruplarında kadın/erkek oranında farklılıklar ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda (<45yaş) genç erkeklere göre daha sık görülür. Ancak ileri yaşlarda kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha düşüktür. Yaşam stili, solaryumun ve güneşlenme alışkanlığının genç kadınlar arasında yaygın olması bunun nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (193).

Melanomlar UV ile karşılaşma başta olmak üzere farklı etyopatogenetik kökenlere dayandıklarından, anatomik bölgelerdeki görülme sıklıklarında coğrafyaya göre farklılık göstermesinin doğal olduğu düşünülebilir. Farklı çalışmalar olmakla birlikte melanom, genellikle erkeklerde en sık gövdede, kadınlarda en sık alt ekstremitede izlenir (20). Bizim çalışmamızda melanom daha çok ekstremitelerde (%46,2) yerleşimli iken bu sırayı baş boyun (%35,9) ve gövde (%17,9) takip etmektedir. Melanomun lezyon bölgesine göre kadın erkek dağılımına bakıldığında ise her iki cinsten de en sık alt ekstremitelerde izlendi (%50, %42,1). Nevüs grubunda bulunan olgularda en sık yerleşim yeri baş boyun iken BML grubunda yer alan olgularda en sık yerleşim yeri gövdedir.

Melanomların benign lezyonlardan daha büyük boyutlarda saptandığı ve genellikle 6 milimetreden büyük olduğu literatürde daha önce gösterilmiştir (17,194,195). Ancak 6 milimetre ve daha küçük melanomlar da mevcuttur ve bu lezyonlar mikro melanom olarak adlandırılır. 2004'te yapılan geniş çaplı verilerin değerlendirildiği bir çalışmada mikro melanomların tüm kutanöz melanomların %3-14'ünü oluşturduğu ve nadiren rekürrens, metastaz veya ölüme neden olduğu gösterilmiştir (196). Çalışma grubumuzda melanom olgularının en geniş çapları ortalama 13,1 milimetre (3-57) iken nevüslerde 5,6 (1-30), BML'lerde ise 5,8 (1-25) milimetredir.

Melanom ayırıcı tanısında histopatolojik bulgular önemli katkı sağlar. Daha önce klasik kitaplarda ve az sayıda yayında melanomların histomorfolojik özelliklerinin ayırıcı tanıya katkısı vurgulanmıştır. Bu özelliklerden özellikle horizontal ve vertikal simetri, maturasyon, merkezde ve/veya periferde pagetoid yayılım, atipinin ayırıcı tanıda yararlı olduğu gösterilmiştir. Melanomlarda simetrisinin bozulduğu, maturasyonun azaldığı ve pagetoid yayılımın gözlemlendiği bildirilmektedir (23,25). Biz de bu çalışmamızda tablo 13'de gösterilen histomorfolojik özelliklerin nevüs, BML ve melanom ayırımında yararını araştırdık. Çalışmamızda melanomlarda bu histomorfolojik bulgulardan horizontal, vertikal simetrisinin kaybolduğu ve maturasyonun azaldığı dikkati çekti. Nevüslerde hemen hiç pagetoid yayılım görülmezken, BML'lerin %35'inde ve melanomların %82'sinde ağırlıklı olarak santral olmak üzere, periferik ve/veya santral pagetoid yayılım dikkati çekti. Ayrıca BML ve melanom tanısı alan gruptaki olgularda nevüs tanısı alan gruptaki olgulara

göre hücrel atipi daha sık izlendi. Gruplar arasında nekroz ve pigment varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Atipik histomorfolojik özelliklerin nevüslerde de bulunabildiğine dair literatürde bazı çalışmalar vardır. Bu morfolojik bulgular çalışma grubumuzdaki nevüslerde nadiren görülmüştür (tablo 13). Ancak 2005 yılında 91 nevüs ile yapılan bir çalışmada nevüslerin %45'inde asimetri, %7,7'sinde ise pagetoid yayılım, %15,4'ünde hafif/orta derecede atipi saptanmıştır (197) . Aynı ekibin daha önce yaptığı bir çalışmada 228 vakalık daha geniş nevüs serisinde ise pagetoid yayılım nevüslerin %7'sinde izlenmiştir (198). Başka bir çalışmada ise nevüslerin %45'inde asimetri saptanmıştır (199). Çalışma grubumuzda nevüslerde bu bulguların az olması bu tarz morfolojik özellikler gösteren lezyonların malpraktis kaygısıyla patologlar tarafından BML grubuna alınmasından kaynaklanıyor olabilir. Benign melanositik lezyonlarda görülen atipik morfolojik bulgular melanomdan ayrımı güçleştiren önemli bir faktördür. Bu aşamada patologun deneyimi ve malpraktis kaygısı önemlidir. Bundan dolayı atipik özellikler gösteren nevüsler ve BML için immünohistokimya dahil olmak üzere daha ileri objektif kriterlere ihtiyaç vardır. Bu veriler melanom ve benign lezyonların ayrımını zorlaştırırsa da benign lezyonlarda asimetrinin ve sitolojik atipinin daha hafif derecede olduğu ve pagetoid yayılımın fokal ve spinöz tabakanın üzerine çıkmadığı bildirilmiştir. Bu olgularda maturasyon kaybı, mitoz veya nekroz izlenmemiştir (197).

Melanositik lezyonlarda mitozun tanısal ve prognostik önemi iyi bilinmektedir (200). Son AJCC evrelemede mitoz evreleme kriterlerinden çıkarılmış olmakla birlikte patoloji raporlarında yer alması hala önerilmektedir. Dermal mitoz oranı Breslow kalınlığından sonra en güçlü ikinci prognostik belirleyicidir ve yüksek mitozun agresif histolojik özelliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir (201). Dermiste mitozun bulunduğu alan da tanıda önemlidir. Dermiste derin lokalizasyonda tek bir mitozun varlığı bile uyarıcı olmalıdır (88,202). Literatürde dermal mitoz daha çok araştırma konusu olmuştur. Ayrıca bazı çalışmalar epidermiste görülen melanosit yuvalarındaki mitozun da önemli olduğunu ortaya koymuştur. Epidermal yuvalarda mitoz nevüslerde melanomlardan belirgin derecede daha az görülmektedir (203). Melanositik lezyonlarda mitotik aktivitenin araştırılması günlük patoloji pratiğinde oldukça yararlıdır. Yüksek mitotik aktivite morfolojiden bağımsız olarak melanomu destekleyen çok önemli bir belirleyicidir (17). Ancak nevüsler de mitotik aktivite

görüldüğüne dair bazı çalışmalar mevcuttur. Bu mitotik aktivite travma nedeniyle olabildiği gençlerde ve gebelerde de olabilir (204). Birçok çalışma mitotik aktivitenin genç olgularda ve gebelerde tolere edilebilecek bir bulgu olduğunu göstermiştir (205,206). Yapılan geniş bir çalışmada nevüslerde mitoz insidansı %0,091-7,9 aralığında saptanmıştır (202). 2017 yılında 114 pediatrik nevüs serisinde vakaların %40'ında en az 1 mitoz görülmüştür (207). Çalışmamızda nevüslerde lezyon genelindeki mitoz sayısı nevüslerde ortalama 0,2 (0-2), BML'lerde 0,6 (0-4), melanomlarda 8 (0-41) idi. Bazı çalışmalarda mitozun lokalizasyonun da önemi vurgulandığından lezyonun yüzeyinde ve derininde de mitozu değerlendirdik (88,202). Tüm alanlardaki mitoz sayısı melanomlarda, nevüs ($p<0,001$) ve BML'lere ($p<0,001$) göre anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda istatistiksel olarak mitoz sayısının BML ve nevüs ayırımında da yararı araştırılmıştır. Ancak BML ve nevüs ayırımı yapamadığı görülmektedir. Çalışmamızın temel amaçlarından biri olmamakla birlikte invaziv melanom grubu içerisinde toplam mitoz sayısı ile Breslow kalınlığı arasında ilişki saptandı ($r=0,744$ ve $p<0,001$). Vasküler ve/veya perinöral invazyon gösteren, tümörü infiltre eden lenfosit (TIL) yanıtı yüksek melanomlardaki mitoz sayısı diğerlerine göre daha yüksek idi ($p<0,001$). Bu bulgular da literatürde belirtildiği gibi mitozun güçlü prognostik belirleyici olduğunun göstergesidir (208).

Solar elastoz genellikle daha yaşlı hastalarda kronik güneş hasarının mikroskopik göstergesi olarak kabul edilir. Solar elastozun uzun dönem güneş hasarı bulgusu ve lentigo maligna için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir ve nevüslerde daha az izlendiği gösterilmiştir (192). Patologlar üzerinde büyük ölçekli bir çalışmada BML ve melanom ayırıcı tanısında, solar elastoz varlığında patologların %57'si malign tanıyı tercih etmiştir (192). Çalışmamızda bu önemli bulgunun da tanıdaki değeri araştırılmıştır. Nevüs grubunda solar elastoz, BML grubuna göre daha sık izlenmekteydi. Melanomlarda da BML grubuna göre daha sık izlenmekteydi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,050$). Solar elastozun nevüslerde de izlenmesi coğrafi faktörlerle açıklanabilir. Ülkemizde güneşle karşılaşmak oldukça doğal olduğundan nevüslerde de görülmesi beklenebilir. Batı literatüründe önemli bir ayırıcı tanı bulgusu olsa da solar elastozun ülkemiz koşullarında ayırıcı tanıda yararı tartışmalıdır.

Günlük patoloji pratiğinde melanositik lezyonların tanısında altın standart morfoloji olmakla birlikte ek tanısal yöntemlere ihtiyaç duyulabilir. Bu yöntemlerden patoloji pratiğinde uzun yıllardır uygulanmakta olan ve patoloji pratiğinin ayrılmaz bir parçası olan immünohistokimyasal çalışmalarıdır (209). Bir grup immünohistokimyasal antikor bir lezyonun melanositik olduğunu gösterir. Özellikle az farklılaşmış tümörleri tanımlamakta, metastazlarda ve pigmentasyon göstermeyen melanomları tanımlamakta da kullanılır. Bu antikorlar ayrıca pagetoid yayılımı ve tümör paternini ortaya koymak için de kullanılabilir. Bunların arasında S100, Sox-10 ve Melan A günlük rutinde sık kullanılan ve güvenilir antikorlardır. Diğer bir grup antikor benign ve malign melanositik lezyonları ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Bu grupta literatürde çok sayıda antikor tanımlanmış olmakla birlikte yıllar içinde yararı ortaya konmuş Ki-67, p16, HMB-45 günlük rutinde günümüze kadar kullanılmıştır. Bu üç antikoru yararlı olduğu yadsınamaz olmakla birlikte kesin tanıda ancak morfolojiye katkı sağlayabilirler. Ancak son yıllarda yeni bir antikor olan PRAME umut vermekte ve melanom tanısındaki katkısını gösteren çeşitli çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Çalışmamız bu iyi bilinen üç antikor ve PRAME antikoru melanositik lezyonların tanısına katkısını araştırmayı amaçlamaktadır.

HMB-45, bir glikoprotein olan gp100' e yönelik oldukça iyi bilinen klasik immünohistokimyasal bir antikordur (14,210,211). Öncelikle primer intraepitelyal melanositleri, fetal melanositleri ve aktive melanositleri boyar (14). HMB-45 günlük rutinde, düşük sensitivitesine rağmen yüksek spesifitesi nedeniyle sıklıkla S-100 pozitifliği gösteren neoplazilerde melanositik orijini göstermek açısından destekleyici olarak kullanılır (210). Ayrıca HMB-45'in temel kullanım alanlarından biri ise benign melanositik lezyonların melanomlardan ayrılmasıdır (14,210,211). HMB-45 benign lezyonlarda özellikle nevüslerde tabakalı bir boyanma paterni ile maturasyonu gösterir. Klasik nevüslerde yüzeysel pozitiflik izlenirken, genellikle malign lezyonlarda derinde ve/veya yaygın pozitiflik saptanır (211).

Yaptığımız çalışmada literatürde sayısız kez vurgulandığı gibi nevüslerde yüzeysel boyanma çok daha sık olarak saptandı (14,210,211). Derin boyanma ise sadece bir olguda görüldü. Yaygın boyanma hiçbir olguda saptanmadı. BML'lerde de benzer şekilde melanomlarla karşılaştırıldığında yüzeysel boyanma daha baskındı ($p<0,001$). Ancak BML'lerde ve melanomlarda derinde boyanma nevüslere göre daha

sık olarak saptandı ($p<0,001$; $p<0,001$). BML’lerde alt gruplar göz önüne alındığında 7 tane atipik Spitzoid lezyon mevcuttu ve bu olgulardan 3’ünde derinde boyanma saptanırken hiçbirinde diffüz boyanma izlenmedi. BML grubumuzda 1 tane atipik sellüler “blue” nevüs mevcut idi ve bu olguda da diffüz pozitiflik izlendi. Bu bulgular literatürde belirtilen “blue” nevüs, DPN ve Spitzoid lezyonlarda HMB-45 yararının daha az olduğu ve derinde boyanma izlenebildiği bilgisiyle örtüşmektedir (14,204). Çalışmamızda melanomlarda derin ve diffüz (yaygın) boyanma nevüse göre daha sık rastlanan bir bulguydu ($p<0,001$). Bulgularımız klasik nevüs, melanom ayırımında literatürde daha önce belirtildiği gibi HMB-45’in boyanma paterninin yararlı ve güçlü bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda BML’lerde görülen yüzeysel boyanma (%46,2) melanomdan daha sık olmakla birlikte derin (%43,6) ve diffüz (%10,3) boyanmanın BML’lerde de görülebilmesi bu antikorun ayırıcı tanısı güç olan melanositik lezyonlarda yararını kısıtlamaktadır.

Ki-67 proteini proliferasyon fazlarında eksprese edilen ancak G0 fazında eksprese edilmeyen önemli bir proteindir. Ki-67 proliferasyon indeksinin patoloji pratiğinde birçok tümörde tanısal ve prognostik önemli bir belirleyici olduğu bilinmektedir (212). Melanositik lezyonlarda da önemi literatürde vurgulanmıştır (212–215). Literatürde benign melanositik lezyonların Ki-67 proliferasyon indeksi farklı değerler göstermekle birlikte genellikle %5’in altında beklenir ve sıklıkla derin lokalizasyonda izlenmez (210,213,214). Bazı kaynaklarda klasik nevüslerin Ki-67 proliferasyon indeksinin %12’nin altında olduğu yönünde de bilgiler mevcuttur (17,210). Melanomlarda ise Ki-67 proliferasyon indeksi %5’in üzerinde boyanma gösterir ve sıklıkla günlük pratikte daha yüksek değerler beklenir (214,216). Bu çalışmada Ki-67 lokalizasyonun ayırıcı tanıda önemi nedeniyle istatistiksel çalışma için Ki-67 lezyonun üst ½ (yüzeysel), alt ½ (derin) ve genelinde değerlendirildi. Nevüs grubunda lezyonun üstünde Ki-67 proliferasyon indeksinin ortalama değeri %2,3 (%0-7), altında %0,7 (%0-3) ve genelinde %2,1 (%0-10) iken, BML’lerde lezyonun üst bölgesinde ortalama %5,4 (%0-20), derininde %1,3 (%0-5) ve genelinde %5,2 (%0-20) kadardı. Melanomlarda ise lezyon üst bölgesinde ortalama %26 (%1-70), altında %10,6 (%0-60) ve genelinde %21,6 (%1-70) olarak saptandı. Yapılan istatistiksel çalışmada melanomların nevüs ve BML’lere göre Ki-67 indeksi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). BML’lerde ise nevüslere göre yüzeysel ve genel Ki-67 değerleri

daha anlamlı yüksek olarak saptandı ($p=0,005$). Bu çalışmada Ki-67 proliferasyon değerleri literatürle uyumlu olarak klasik nevüs ve melanom ayırımında yararlı olduğunu göstermenin yanı sıra BML ve melanom ayırımında da yararlı olabileceği dikkati çekti ($p<0,001$). Ancak bazı durumlarda (gebelik, irritasyon vb.) benign lezyonlarında yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olabileceği literatürde bildirilmiştir (217). Spitz nevüslerde ise Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %4 olarak bildirilmiştir ve genellikle derin lokalizasyonda görülmediği ancak BML alt gruplarından atipik Spitz tümör kategorisinde değerlendirilen lezyonlarda ise daha yüksek değerlere ulaşabildiği bilinmektedir (218). Çalışma grubundaki Spitz nevüslerde ise en yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi %10, BML grubundaki Spitzoid lezyonlarda %1-14 aralığında saptandı. Sonuç olarak Ki-67 proliferasyon indeksinin klasik nevüs ve melanom ayırımında yararı net olmakla birlikte, Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek nevüs ve BML’lerde ek morfolojik bulgulara ve immunohistokimyasal panele ihtiyaç vardır (204). Çalışmamıza benzer şekilde literatürde Ki-67’nin benign ve malign lezyon ayırımında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu ileri sürülmüştür (204,213,214).

Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A) 9p21 lokalizasyonunda yer alır ve iki ürünü vardır; p16INK4A ve p14ARF. P16 proteini, hücre siklusunda G1/S kontrol noktasını regüle eden ve aynı zamanda iyi bilinen tümör baskılayıcı bir proteindir (209). Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin tümör gelişiminde yeri iyi bilinmektedir ve özellikle p16’nın melanom oluşumundaki yeri önemli araştırma konusu olmuştur (176). Ailevi melanomlarda sık etkilenen genlerden biri p16’dır. Ancak sporadik melanomlarda p16 mutasyonu ve bu bölgenin delesyonu daha nadirdir (%1) (167). P16’nın melanomagenezde önemi iyi bilinmekle birlikte günlük rutinde tartışmalı da olsa ayırıcı tanıda da kullanılmaktadır (176).

Daha önceki çalışmalarda immünohistokimyasal olarak p16 pozitifliği nevüslerde %61-100 aralığında bulunmuştur. İnvaziv melanomlarda immünohistokimyasal olarak p16 pozitifliği birçok çalışmada daha geniş bir aralıkta (%12-93) bildirilmiştir. Öte yandan metastatik melanomlarda ise %0-71 aralığında pozitivite saptanmıştır (176,219–222). Literatürde çalışmalar arasında ortaya çıkan bu farkların nedeni olasılıkla yöntem, raporlama sistemi ve yorumlama biçimine bağlıdır. Ancak basitleştirilmiş bir bakış açısıyla nevüsten, primer melanom ve metastatik

melanom yönüne doğru gidildikçe p16 boyanmasında azalma eğilimi görülmektedir. Çalışmamızda p16 sitoplazmik pozitifliği nevüslerin tümünde (%100), BML'lerde 44 olguda (%84,6) ve melanomlarda 25 olguda görüldü (%62,5). P16 nükleer pozitifliği ise nevüslerde 37 (%92,5), BML'lerde 41 (%78,8) ve melanomlarda ise 19 (%47,5) olguda saptandı. Ghiorzo ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Breslow kalınlığı 0,8 milimetreden az primer invaziv melanomların %51'inde p16 ekspresyonu izlenirken, 0,8 milimetreden fazla olan olgularda %21 oranında p16 ekspresyonu saptanmıştır (223). Günlük rutinde p16'nın ayırıcı tanıda kullanımının laboratuvarlar arasında fark gösterdiği iyi bilinmektedir. Bir grup çalışma nevüs melanom ayrımında p16'yı önermekte iken, bazı çalışmalarda ise inandırıcı sonuçlara ulaşılamamıştır (176,224,225). Literatürde iki benzer çalışmada nodal nevüs ayrımında p16 faydalı bulunmuştur (219,226). Çoğu çalışma geniş yüzde aralıklarına sahiptir. Bu farklılıklar antikör seçimi yanı sıra araştırmacıların sonuçları nasıl yorumladığı ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda sıkıntılı bir alan p16 proteinin nükleer ve/veya sitoplazmik olarak boyanmasıdır. Bu literatürü daha da karmaşık hale getirmektedir. Koh ve ark. 1995-2015 yılları arasındaki birçok çalışmayı sadece nükleer pozitif olmaları ya da nükleer ve sitoplazmik pozitif olmalarına göre tekrar sınıflandırmıştır. Nevüslerde sadece nükleer pozitiflik oranı %89-100 arası saptanmıştır. Hem nükleer hem sitoplazmik boyanma kabul edilirse bu aralık %61-100 aralığında olmaktadır. İnvaziv melanomlarda sadece nükleer pozitifliğe bakıldığında %50-68 aralığında p16 pozitifliği var iken hem nükleer hem sitoplazmik pozitifliğe bakıldığında bu oran %12-91 arasında değişmektedir. Yazarlar p16'nın sadece nükleer boyanmasının değerlendirilmesinin daha optimal olabileceğini göstermiştir (176). Ancak şu anda sadece nükleer boyanmanın biyolojik olarak anlamlı olup olmadığını ve sitoplazmik boyanmanın dikkate alınıp alınmaması gerektiği belirsizdir ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

P16 ile ilişkili diğer ilginç bir özellik boyanma paternlerindeki farklılıklardır. Güçlü yaygın veya yamalı boyanma sıklıkla benign nevüs ile ilişkilidir. Tersine primer invaziv melanomda az hücrede boyanma ya da tam veya bölgesel kayıp görülmektedir (176). Çalışmamızda ise p16 boyanmasını nükleer, sitoplazmik, nükleer ve sitoplazmik boyanmaları yanı sıra ortaya çıkan paternleri de değerlendirdik. Gruplar arasında p16 (sitoplazmik) boyanma yönünden nevüslerde BML ve melanomlara göre

daha sık yamalı boyanma izlendi ($p=0,009$ ve $p<0,001$). BML'lerde de melanomlara göre yamalı boyanma daha sık saptandı ($p=0,004$). Ayrıca melanom grubunda borderline ve nevüslere göre diffüz kayıp daha sık izlendi ($p=0,029$, $p<0,001$). BML'lerde de nevüs tanısı alanlara göre diffüz kayıp daha sık idi ($p=0,009$). Gruplar arası p16 (nükleer) boyanma yönünden değerlendirildiğinde ise melanom grubunda diffüz kayıp nevüs ve borderline grubuna göre daha sık ($p<0,001$, $p=0,004$), yamalı boyanma ise daha az görüldü ($p<0,001$). Çalışmamıza benzer şekilde Oaxaca ve ark. yaptığı bir çalışmada p16 homojen ve heterojen boyanmasına göre iki gruba ayrılmıştır ve bu gruplarda kendi içlerinde diffüz, yamalı ve fokal boyanma olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda yamalı boyanmanın en sık benign lezyonlarda görüldüğü, total kaybın (bölgesel ya da tüm lezyon genelinde) ise malignite için sensitif değil (%61) ancak spesifik (%100) olduğu saptanmıştır (227). Bulgularımız özellikle p16 boyanma paterninin ayırıcı tanıya katkı sağlayabildiğini göstermekle birlikte, değerlendirme oldukça subjektif ve güç olduğundan günlük rutinde kullanılmasının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza benzer şekilde birden çok parametrenin nevüs ve melanom ayırımında birlikte kullanılmasının önemi çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bir grup yazar günlük pratikte nevüs ve melanom ayırımında p16, Ki-67 ve HMB-45'ten oluşan skorlama sistemini önermektedir. Bu skorlama sisteminin aynı zamanda FISH sonuçları ile de uyumlu olduğunu saptanmıştır. Bu skorlama sisteminin melanom için sensitivitesi %97,4, spesifite %97,3 bulunmuştur (209,228). Pediatrik bir çalışmada bu skorlama sistemi Spitz lezyonlarda kullanılmıştır ve Spitz nevüs ile AST'yi Spitz melanomdan ayırdığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada 2 yaş altındaki çocuklarda Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek saptanmıştır. Normal şartlar altında nevüslerde Ki-67 indeksi yüksekliği melanom için endişelendirirken, p16 ve HMB-45 ile skorlama yapıldığında bu lezyonlarda skorun düşük olduğu izlenmiştir (229).

PRAME proteini kutanöz melanom, oküler melanom ve çeşitli melanom dışı malign tümörlerde ekspresyonu saptanabildiği gibi testis, over, plasenta, adrenaller ve endometrium gibi normal dokularda da eksprese edilir. Bu ekspresyon profilinden dolayı kanser testis ailesine ait bir proteini olarak kabul edilir ve immunoterapi için potansiyel bir hedeftir (15). Hedef tedavi, prognoz ve tanı için önemli bir belirleyici olan PRAME'de bilgiler birçok tümörde kısıtlıdır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır

(230). Ancak PRAME melanom ve nevüslerde farklı oranlarda ekspresyon gösterdiğinden literatürde bir grup çalışma melanositik lezyonlara odaklanmıştır (15,174,181,183,231). Yapılan çalışmalarda konvansiyonel nondezmoplastik melanomlarda %78-95.8 aralığında diffüz pozitiflik izlenirken nevüslerde %14'ün altında pozitiflik izlenir (181,183,232,233). Melanositik lezyonlarda farklı oranlarda PRAME pozitifliğini nedeniyle ayırıcı tanıda umut vadeden bir antikor gibi görünmektedir (181,232,233).

Melanomlarda PRAME boyanması ile tanı uyumunu değerlendiren çalışmalarda uyum %75-92,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca melanom için PRAME'in sensitivitesi %41-94, spesifitesi %95-100 aralığında bulunmuştur (15,174,182,231,233). P16 ve PRAME ile HMB-45 ve PRAME'in melanomların gösterilmesi için kullanıldığı iki çalışmada da PRAME her iki antikora da üstün bulunmuştur (182,232).

Bizim çalışmamızda PRAME hem yoğunluk hem de boyanma yüzdelerini dikkate alan HSCORE ile semikantitatif olarak değerlendirildi. Melanomlarda ortalama HSCORE 122,7 (0-280), nevüslerde 2 (0-80), BML'lerde 14,8 (0-210) olarak saptandı. Ayrıca melanomların, nevüs ve BML gruplarına göre daha yüksek HSCORE'a sahip olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ancak nevüs ve BML grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,190$). Melanom tanısı alan olguları diğer olgulardan ayırt etmede PRAME'e ilişkin en iyi kesim noktası 50 olarak belirlendi ve PRAME'in bu noktadaki duyarlılığı %82,5; seçiciliği %91,3; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %80,5 ve %92,3, tanısallık doğruluk oranı %88,6 olarak saptandı. Ancak HSCORE hakkında literatürde oldukça az veri olması nedeniyle literatürle uyumluluğu değerlendirmek için PRAME'in boyanma yoğunluğundan bağımsız, boyandığı hücre yüzdesi ile yapılan değerlendirmede literatürle uyumlu şekilde melanom tanısı alan gruptaki olguların PRAME boyanan hücrelerin yüzdesi melanomlarda %49,38 (%0-95), nevüslerde %1(%0-40), BML'lerde %6,37 (%0-75) olarak saptandı ve melanom grubundaki olguların yüzdesi diğer iki gruba göre oldukça yüksek idi. Nevüs ve BML grupları arasında PRAME yüzdeleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,195$). Çalışmamız PRAME'in değerlendirme yönteminden farksız olarak melanomları nevüsten ve BML'lerden ayırmada güçlü olduğunu ortaya koymakla birlikte tanı güçlüğü gösteren lezyonlarda

yararının sınırlı olduğu gösterildi. Literatürde bazı çalışmalarda nadir de olsa PRAME ekspresyonu güneş hasarı olan bölgedeki melanositik hiperplazi alanlarında da pozitifliğinin olabileceği saptanmıştır. Ayrıca aktinik hiperplazide, mitotik aktif nevüs, displastik nevüs gibi lezyonlarda da fokal PRAME pozitifliği görülmüştür (181–183). Spitzoid lezyonlarda ise PRAME daha az güvenilir bulunmuştur ve morfolojik atipi ile korelasyon saptanmamıştır (183). 112 melanositik lezyonun incelendiği 2020 yılında yapılan diğer bir çalışmada %8 olguda diffüz PRAME boyanması mevcuttur ve bu olgulardan %33'ü Spitz melanom grubundadır (183). Çalışma bulgularımız ve literatür fokal bile olsa melanom dışındaki melanositik lezyonlarda da PRAME pozitifliğinin görüldüğünü kesin olarak ortaya koymaktadır. Bu yüzden pozitifliği melanomu destekleyen önemli bir bulgu olmakla birlikte diğer klinik, morfolojik ve immunohistokimyasal bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda patoloğlara tanı algoritması açısından yol gösterici olması için önemli bir istatistiksel yöntem olan çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi de uygulandı. Nevüs ile BML grubunu ayırt etmede en fazla belirleyici faktörler sırasıyla yaş, güneş hasarı, Ki-67 proliferasyon indeksi, HMB-45 paterni, merkezde pagetoid yayılım olarak saptandı. Hasta genç, güneş hasarı bulguları fazla, Ki-67 proliferasyon indeksi düşük, HMB-45 yamalı boyanıyorsa ve merkezde pagetoid yayılım yoksa bulgular öncelikle nevüsü desteklemekteydi. Tanıyı veren patoloğlar bu bulguları saptadıklarında olasılıkla nevüs tanısından uzaklaşarak BML tanısını daha çok tercih etmekte gibi görünmektedir. Tanının belirlenmesinde malpraktis kaygısının ve deneyimin önemli bir yeri olabilir.

Öte yandan melanom ve BML grubunu ayırt etmede önem sırasına göre mitoz sayısı yüksekse, merkezde pagetoid yayılım mevcutsa ve PRAME HSCORE 50 ya da daha yüksek ise olgunun melanom çıkma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı. Benzer şekilde melanom nevüs ayırımında yeri olan faktörler sırasıyla merkezde pagetoid yayılım, toplam mitoz, yaş ve PRAME HSCORE olarak saptandı. İstatistiksel bulguların güneş hasarı dışında günlük rutinde patoloğun karar vermesinde etkili olan klinik, morfolojik ve immunohistokimyasal bulgularla uyumlu olduğu görünmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda PRAME'in özellikle klasik nevüs ve melanom ayırımında oldukça yararlı olduğunu görmekle birlikte tanı güçlüğü gösteren melanositik lezyonların (BML) gerek melenomdan gerekse klasik nevüslerden ayrılmasında yararının tek başına kısıtlı olduğu görülmüştür. Ancak klasik histopatolojik parametreler ve Ki-67 gibi diğer antikorların birlikte kullanımının ayırıcı tanıyı oldukça kolaylaştırdığı saptanmıştır. Borderline melanositik lezyonların geniş bir spektrumda bulunması, laboratuvarlara göre tanıda farklılıklar nedeniyle daha geniş bir seride çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak morfolojik parametreler, PRAME'i de içeren immünohistokimyasal panel, klinik tecrübe ve gerekli durumlarda moleküler korelasyon tüm melanositik lezyonlarda olmasa bile olguların önemli kısmında kesin tanıyı olanaklı kılmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama yaşları nevüsler için 33 (3-52), melanomlar için ise 57 (27-94) idi. BML'lerde ise ortalama yaş 39 (13-91) olarak saptandı. Melanom, BML ve nevüslere göre daha yaşlılarda görülmekte idi ($p<0,001$).

Melanomlarda kadın/erkek oranı 1,1, nevüslerde 1,4 iken borderline lezyonlarda 1,8 oranında saptandı. Kadın/erkek dağılımları gruplar arasında benzerdi.

Melanom daha çok ekstremitelerde (%46,2) yerleşimli iken bu sırayı baş boyun (%35,9) ve gövde (%17,9) takip etmekte idi. Melanomların ise nevüs ve BML'lere göre ekstremitelerde daha sık görüldüğü dikkati çekti ($p=0,022$; $p<0,001$). BML'lerin melanoma göre gövdede bulunma oranları daha yüksek bulundu ($p=0,004$). Nevüsler BML'lere göre baş-boyun lokalizasyonunda daha sık görülmekteydi ($p<0,001$).

Melanom olgularının en geniş çapları ortalama 13,1 milimetre (3-57) iken nevüslerde 5,6 (1-30), BML'lerde 5,8 (1-25) milimetre idi. Melanomların nevüs ve BML'lere göre daha büyük bir çapa sahip oldukları saptandı ($p<0,001$).

Morfolojik bulgular göz önüne alındığında gruplar arasında horizontal ve vertikal simetri, maturasyon ve nörotizasyon nevüslerde BML ve melanomlara göre daha sıktı ($p<0,001$). Ayrıca bu bulgular BML'lerde de melanomlara göre daha sık saptandı ($p<0,001$).

Gruplar arasında merkezde ve periferde pagetoid yayılım, atipi, mitoz (lezyonun üst ve alt $\frac{1}{2}$ 'si ile lezyon geneli) melanomlarda nevüs ve BML'lere göre daha sık saptandı ($p<0,001$). BML'lerde de nevüslere göre merkezde ve periferde pagetoid yayılım daha yaygın görüldü ($p=0,029$, $p=0,009$). Her iki alandaki pagetoid yayılım birlikte değerlendirildiğinde benzer olarak melanomlarda diğer iki gruba göre ($p<0,001$) ve BML'lerde nevüslere göre daha sık olarak saptandı ($p=0,034$).

Güneş hasarının BML grubunda nevüs grubuna göre daha az görüldüğü dikkati çekti ($p=0,002$).

Gruplar arasında nekroz ve pigment varlığı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p=0,180$; $p=0,632$).

HMB-45 nevüslerin %97,4'ünde yüzeysel boyanırken bu oran melanomlarda %3,4, BML'lerde %46,2 idi. Melanomlarda en sık derinde boyanma izlendi (%69). Nevüslerde derinde boyanma %2,6 iken BML'lerde %43,6 olarak saptandı. Ayrıca nevüslerde hiç diffüz boyanma izlenmezken BML'lerde %10,3, melanomlarda ise %27,6 oranında diffüz boyanma saptandı. Nevüslerde, BML ve melanom gruplarına göre, BML de ise melanomlara göre yüzeysel boyanma daha sıklı ($p<0,001$). BML'lerde ve melanomlarda nevüslere göre derin boyanma daha sıklı ($p<0,001$). Ayrıca melanomlarda nevüslere göre daha sık yaygın (diffüz) boyanma gözlemlendi ($p<0,001$).

Melanomlarda Ki-67 yüzdelerindeki ortalama değeri lezyon genelinde %21,6, derininde %10,6 ve üstünde %26 olmak üzere diğeri gruplardan belirgin olarak yüksekti ($p<0,001$). BML grubunda (lezyon genelinde %5,2, derininde %1,3, üstünde %5,4) nevüs grubuna (lezyon genelinde %2,1, derininde %0,7, üstünde %2,3) göre üst ve lezyon genelinde Ki-67 proliferasyon indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak görüldü ($p=0,005$).

Melanomlarda, nevüs ve BML grubuna göre p 16 (nükleer) diffüz kayıp daha sık saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,004$), Öte yandan nevüs ve BML grubuna göre melanom tanısı alanlarda yamalı boyanma daha nadir görüldü ($p<0,001$).

BML ve melanom gruplarına göre nevüs tanısı alanlarda p16 (sitoplazmik) yamalı boyanma daha sık görüldü ($p=0,009$ ve $p<0,001$). Melanom grubuna göre BML grubunda da yamalı boyanma daha sık saptandı ($p=0,004$). Nevüs ve BML tanısı alanlara göre melanom grubunda diffüz kaybın daha fazla ($p<0,001$ ve $p=0,029$) olduğu ve nevüs tanısı alanlara göre BML grubunda da diffüz kaybın daha sık olması da dikkati çekti ($p=0,009$).

Melanomlarda PRAME diffüz, nükleer güçlü boyanma eğiliminde iken benign lezyonlarda genellikle pozitifite saptanmadı. Gruplar arasında PRAME immünohistokimyasal boyanması HSCORE yöntemi ile değerlendirildi. Ortalama HSCORE melanomlarda 122,75 (0-280) iken BML'lerde 14,8 (0-210) ve nevüslerde 2 (0-80) olarak saptandı. HSCORE melanom tanısı alan grupta BML ve nevüs gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Nevüs ve BML grupları

arasında ise PRAME HSCORE yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,190$).

Çalışmamızda HSCORE yöntemi kullanılmış olmakla birlikte literatürde PRAME boyanma yüzdeleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yüzden gruplar arasında PRAME yüzdeleri de araştırılmıştır. Melanomlarda PRAME yüzdesinin ortalama değeri %49,38 (%0-95) gibi yüksek bir değerdayken nevüslerde %1 (%0-40), BML'lerde %6,37 (%0-75) olarak saptandı. Melanom grubundaki olgular BML ve nevüslere göre daha yüksek PRAME yüzdesine sahipti ($p<0,001$). Nevüs ve BML gruplarında ise PRAME yüzdeleri istatistiksel olarak birbirine benzer bulundu ($p=0,195$).

Çalışmamızın temel amaçlarından birisi değerlendirilen morfolojik ve immünohistokimyasal bulguların melanomu öngörmede yeterliliği idi. Bunu saptamak için ilk olarak PRAME (HSCORE) düzeyleri araştırıldı. PRAME HSCORE'a ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (Eğri Altında Kalan Alan = 0,879; %95 Güven Aralığı: 0,802-0,957 ve $p<0,001$). Melanom tanısı alan olguları diğer olgulardan ayırt etmede PRAME'e ilişkin en iyi kesim noktası 50 olarak saptandı. PRAME'in bu noktadaki duyarlılığı %82,5; seçiciliği %91,3; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %80,5 ve %92,3 olup tanısal doğruluk oranı %88,6 olarak saptandı.

Diğer bir antikor olan Ki-67 göz önüne alındığında; Melanomu öngörmede lezyon genelinde "hot spot" olarak değerlendirilen Ki-67 boyanma yüzdelere ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (Eğri Altında Kalan Alan = 0,748; %95 Güven Aralığı: 0,650-0,846 ve $p<0,001$). Melanom tanısı alan olguları diğer olgulardan ayırt etmede Ki-67'ye ilişkin en iyi kesim noktası %5 olup Ki-67'nin bu noktadaki duyarlılığı %62,5; seçiciliği %76,1; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla; %53,2 ve %82,4 olup tanısal doğruluk oranı %71,9 olarak saptandı.

Gruplar arasında PRAME'e ilişkin frekans dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Melanom grubunda $PRAME \geq 50$ olanlar nevüs ve BML gruplarına göre daha yüksek orandaydı ($p<0,001$, $p<0,001$). Nevüs ve BML grupları arasında ise PRAME'e ilişkin frekans dağılımları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0,131$).

Gruplar arasında Ki-67'ye ilişkin frekans dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Melanom grubunda Ki-67 $\geq$ %5 olanlar nevüs ve BML gruplarına göre daha fazlaydı ($p<0,001$ ve $p=0,028$). BML grubunda da Ki-67 $\geq$ %5 olanlar nevüs grubundakilere göre daha sık görülmekteydi ($p=0,003$).

Çalışmamızda patoloğlara tanı algoritması açısından yol gösterici olması için çoklu terimli ileriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi yaptık. Nevüs ile BML grubunu ayırt etmede sırasıyla yaş, güneş hasarı, Ki-67 proliferasyon indeksi, HMB-45 paterni, merkezde pagetoid yayılım öne çıktı. Hasta genç, güneş hasarı bulguları fazla, Ki-67 proliferasyon indeksi düşük, HMB-45 yamalı boyanıyorsa ve merkezde pagetoid yayılım yoksa bulgular öncelikle nevüsü desteklemekteydi.

Öte yandan melanom ve BML grubunu ayırt etmede mitoz sayısı yüksek, merkezde pagetoid yayılım mevcut ve PRAME HSCORE'un 50 ya da daha yüksek skora sahip olması durumunda olgunun melanom çıkma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı.

Benzer şekilde merkezde pagetoid yayılımın mevcut olması, mitozun yüksek, yaşı ileri ve PRAME HSCORE'un 50 ya da daha yüksek skora sahip olması nevüse karşı melanomu destekleyen bulgular idi.

Çalışmamızın temel amaçlarından biri olmamakla birlikte invaziv melanom grubu içerisinde toplam mitoz sayısı ile Breslow kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttu ($r=0,744$ ve $p<0,001$). Vasküler veya perinöral invazyon gözlenmeyen olgulara göre invazyon tespit edilen grupta mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$, $p=0,048$). TIL'i olmayan olgulara göre TIL'i düşük veya yüksek olgulardaki mitoz sayısı daha yüksek saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,045$). Bu bulgular mitozun güçlü prognostik belirleyici olduğunun göstergesidir.

Metastaz gelişmeyen olgulara göre metastatik olan olguların istatistiksel anlamlı olarak Breslow kalınlıkları daha fazla, Clark seviyeleri daha yüksek, ülserasyon ve vasküler invazyon görülme sıklıkları ise daha fazlaydı ($p<0,05$). Öte yandan gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Çalışmamız süresince nevüs ve BML tanısı alan olgularda metastaz ve/veya exitus saptanmadı. Ancak çalışmamızda izlem süresi çalışmamızın esas amacının mortalite takibi olmaması nedeniyle kısadır ve bu bilginin doğrulanması gerektiği düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *Journal of Translational Medicine*. 2012 Aug 30 [cited 2020 Sep 24];10(1).
2. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nature Genetics*. 2011 Oct 28 [cited 2020 Sep 24];43(10):1018–22.
3. Gerami P, Yélamos O, Lee CY, Obregon R, Yazdan P, Sholl LM, et al. Multiple cutaneous melanomas and clinically atypical moles in a patient with a novel germline BAP1 mutation. *JAMA Dermatology*. 2015 Nov 1 [cited 2020 Sep 24];151(11):1235–9.
4. Crompton JG, Busam KJ, Bartlett EK. Interpretation of the Complex Melanoma Pathology Report. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2020;29(3):327–38.
5. Zhang J, Miller CJ, Sobanko JF, Shin TM, Etzkorn JR. Frequency of and factors associated with positive or equivocal margins in conventional excision of atypical intraepidermal melanocytic proliferations (AIMP): A single academic institution cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct 1;75(4):688–95.
6. Urso C, Giannini A, Bartolini M, Bondi R. Histological analysis of intraepidermal proliferations of atypical melanocytes. *American Journal of Dermatopathology* [Internet]. 1990 [cited 2020 Aug 6];12(2):150–5.
7. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC, Gupta K, Walker MJ, Solomon G. The dermal-based borderline melanocytic tumor: A categorical approach. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):469–79.
8. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology*. 2004;36(5):428–34.
9. Pusiol T. Theory and practical application of superficial atypical melanocytic proliferations of uncertain significance (SAMPUS) and melanocytic tumours of uncertain malignant potential (MELTUMP) terminology: experience with second opinion consultation. *Pathologica*. 2012 [cited 2020 Aug 6];104(2).
10. Pusiol T. Clinical Features, Dermoscopic Patterns, and Histological Diagnostic Model for Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential (MELTUMP). *Acta Dermatovenerol Croat*. 2015 [cited 2020 Aug 6];23(3).
11. Zembowicz A, Scolyer RA. Nevus/melanocytoma/melanoma: An emerging paradigm for classification of melanocytic neoplasms? *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011 Mar;135(3):300–6.
12. Möller MG, Pappas-Politis E, Zager JS, Santiago LA, Yu D, Prakash A, et al. Surgical management of melanoma-in-situ using a staged marginal and central excision technique. *Annals of Surgical Oncology*. 2009 Jun [cited 2020 Aug 6];16(6):1526–36.
13. Hazan C, Dusza SW, Delgado R, Busam KJ, Halpern AC, Nehal KS. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan [cited 2020 Aug 6];58(1):142–8.

14. Prieto VG, Shea CR. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions. Vol. 35, *Journal of Cutaneous Pathology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2021 Feb 3]. p. 1–10.
15. Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. Comparison of Immunohistochemistry for PRAME With Cytogenetic Test Results in the Evaluation of Challenging Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jul 1;44(7):893–900.
16. Memon A, Bannister P, Rogers I, Sundin J, Al-Ayadhy B, James PW, et al. Changing epidemiology and age-specific incidence of cutaneous malignant melanoma in England: An analysis of the national cancer registration data by age, gender and anatomical site, 1981-2018. *The Lancet regional health Europe*. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 4];2.
17. WHO classification of Skin Tumors. 2018.
18. Goldblum John R. WLL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11 th. 2018. 2306 p.
19. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology. 5 th. 2020. 1320 p.
20. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Vol. 150, *British Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2022 May 8]. p. 179–85.
21. Sardana K, Chakravarty P, Goel K. Optimal management of common acquired melanocytic nevi (moles): Current perspectives. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014;7:89–103.
22. Marghoob AA, Burnett ME. Nevogenesis: Mechanisms and clinical implications of nevus development. *Nevogenesis: Mechanisms and Clinical Implications of Nevus Development*. 2012 [cited 2022 Jun 24]. 1–160 p.
23. Massi G, LeBoit PE. Histological diagnosis of nevi and melanoma. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. 2014. 1–752 p.
24. Massi G, Leboit PE. Nevus Spilus (Speckled lentiginous nevus). In: *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. Steinkopff; 2004. p. 121–4.
25. Harvey NT, Wood BA. A practical approach to the diagnosis of melanocytic lesions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019 Jul [cited 2020 Aug 2];143(7):789–810.
26. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: Nevi of special sites. *Modern Pathology*. 2006 [cited 2020 Oct 18];19:4–20.
27. Fabrizi G, Pagliarello C, Parente P, Massi G. Atypical nevi of the scalp in adolescents. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2007 May [cited 2020 Oct 18];34(5):365–9.
28. Hofmann-Wellenhof R. Special Criteria for Special Locations 2. Scalp, Mucosal, and Milk Line. Vol. 31, *Dermatologic Clinics*. *Dermatol Clin*; 2013 [cited 2020 Oct 18]. p. 625–36.
29. Ahn CS, Guerra A, Sangüeza OP. Melanocytic Nevi of Special Sites. *The American Journal of Dermatopathology*. 2016 Dec 1 [cited 2020 Oct 18];38(12):867–81.
30. Rongioletti F, Ball RA, Marcus R, Barnhill RL. Histopathological features of flexural melanocytic nevi: A study of 40 cases. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2000 [cited 2020 Oct 18];27(5):215–7.

31. Lazova R, Lester B, Glusac EJ, Handerson T, McNiff J. The characteristic histopathologic features of nevi on and around the ear. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2005 Jan 1 [cited 2020 Oct 18];32(1):40–4.
32. Yıldız P, Kucuk OS, Tosuner Z, Arıcı BN, Dızman D, Deveci U, et al. A Rare Confusing Nevus Variant: Meyerson Nevus. *Bezmialem Science*. 2018 May 31;80–2.
33. Meyerson LB. A Peculiar Papulosquamous Eruption Involving Pigmented Nevi. *Archives of Dermatology*. 1971 May 1 [cited 2020 Oct 16];103(5):510–2.
34. Loh J, Kenny P. Meyerson phenomenon. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010 [cited 2020 Oct 16];14(1):30–2.
35. Dhaille F, Courville P, Joly P, Balguerie X. Balloon cell nevus: Histologic and dermoscopic features. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb [cited 2020 Sep 25];72(2):e55–6.
36. Herd RM, Hunter JAA. Familial halo naevi. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1998 [cited 2020 Oct 16];23(2):68–9.
37. Kamińska-Winciorek G, Szymszał J. Dermoscopy of halo nevus in own observation. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2014;31(3):152–8.
38. Wayte DM, Helwig EB. Halo nevi. *Cancer*. 1968 Jul 1 [cited 2020 Oct 16];22(1):69–90.
39. Mooney MA, Barr RJ, Buxton MG. Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1995 Aug 1 [cited 2020 Oct 16];22(4):342–8.
40. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, Mihm MC. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Seminars in Oncology*. 1975 [cited 2022 Jun 25];2(2):119–47.
41. Toussaint S, Kamino H. Dysplastic changes in different types of melanocytic nevi. A unifying concept. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1999 Feb [cited 2020 Oct 16];26(2):84–90.
42. Harvell JD, Meehan SA, LeBoit PE. Spitz's nevi with halo reaction: A histopathologic study of 17 cases. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1997 [cited 2020 Oct 16];24(10):611–9.
43. Tokura Y. Halo congenital nevus undergoing spontaneous regression. Involvement of T-cell immunity in involution and presence of circulating anti-nevus cell IgM antibodies. *Archives of Dermatology*. 1994 Aug 1 [cited 2020 Oct 16];130(8):1036–41.
44. Guzzo C, Johnson B, Honig P. Cockarde Nevus: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Dermatology*. 1988 Nov 1 [cited 2020 Sep 25];5(4):250–3.
45. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, Shea CR. Recurrent melanocytic nevus: A histologic and immunohistochemical evaluation. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2001 [cited 2020 Oct 18];28(8):400–6.
46. King R, Hayzen BA, Page RN, Googe PB, Zeagler D, Mihm MC. Recurrent nevus phenomenon: A clinicopathologic study of 357 cases and histologic comparison with melanoma with regression. *Modern Pathology*. 2009 May 6 [cited 2020 Oct 18];22(5):611–7.
47. Islam MN, Bhattacharyya I, Proper SA, Glanz SM, Vega JM, Hassanein AM. Melanocytic Matricoma: A Distinctive Clinicopathologic Entity. *Dermatologic Surgery*. 2007 Jul 1 [cited 2020 Oct 18];33(7):857–63.

48. Sexton M, Sexton CW. Recurrent pigmented melanocytic nevus: A benign lesion, not to be mistaken for malignant melanoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1991 [cited 2020 Oct 18];115(2):122–6.
49. Sommer LL, Barcia SM, Clarke LE, Helm KF. Persistent melanocytic nevi: A review and analysis of 205 cases. Vol. 38, *Journal of Cutaneous Pathology*. J Cutan Pathol; 2011 [cited 2020 Oct 18]. p. 503–7.
50. Fox JC, Reed JA, Shea CR. The recurrent nevus phenomenon: A history of challenge, controversy, and discovery [Internet]. Vol. 135, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. Arch Pathol Lab Med; 2011 [cited 2020 Oct 18]. p. 842–6.
51. Kornberg R, Ackerman AB. Pseudomelanoma: Recurrent Melanocytic Nevus Following Partial Surgical Removal. *Archives of Dermatology*. 1975 [cited 2020 Oct 18];111(12):1588–90.
52. Fabrizi G, Pennacchia I, Pagliarello C, Massi G. Sclerosing nevus with pseudomelanomatous features. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008 Nov [cited 2020 Oct 18];35(11):995–1002.
53. Ko CJ, Bolognia JL, Glusac EJ. “Clark/dysplastic” nevi with florid fibroplasia associated with pseudomelanomatous features. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb [cited 2020 Oct 18];64(2):346–51.
54. Seab JA, Graham JH, Helwig EB. Deep penetrating nevus. *American Journal of Surgical Pathology*. 1989 [cited 2020 Oct 18];13(1):39–44.
55. Cooper PH. Deep penetrating (plexiform spindle cell) nevus: A frequent participant In combined nevus. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1992 [cited 2020 Oct 18];19(3):172–80.
56. Robson A, Morley-Quante M, Hempel H, McKee PH, Calonje E. Deep penetrating naevus: Clinicopathological study of 31 cases with further delineation of histological features allowing distinction from other pigmented benign melanocytic lesions and melanoma. *Histopathology*. 2003 Dec [cited 2020 Oct 18];43(6):529–37.
57. Magro CM, Abraham RM, Guo R, Li S, Wang X, Proper S, et al. Deep penetrating nevus-like borderline tumors: A unique subset of ambiguous melanocytic tumors with malignant potential and normal cytogenetics. *European Journal of Dermatology*. 2014 Sep 1;24(5):594–602.
58. Barnhill RL, Busam KJ, Piepkorn MW. Pathology of melanocytic nevi and melanoma. *Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. 1–648 p.
59. Yeh I, Lang UE, Durieux E, Tee MK, Jorapur A, Shain AH, et al. Combined activation of MAP kinase pathway and β -catenin signaling cause deep penetrating nevi. *Nature Communications*. 2017 Dec 1 [cited 2020 Oct 19];8(1):1–8.
60. Bender RP, McGinniss MJ, Esmay P, Velazquez EF, Reimann JD. Identification of HRAS mutations and absence of GNAQ or GNA11 mutations in deep penetrating nevi. *Modern Pathology*. 2013 Oct [cited 2020 Oct 19];26(10):1320–8.
61. Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus: A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 1996 Mar [cited 2020 Oct 19];20(3):259–72.
62. Zembowicz A, Knoepp SM, Bei T, Stergiopoulos S, Eng C, Mihm MC, et al. Loss of expression of protein kinase A regulatory subunit 1 α in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *American Journal of Surgical Pathology*. 2007 Nov [cited 2020 Oct 19];31(11):1764–75.

63. Zhang AJ, Rush PS, Tsao H, Duncan LM. BRCA1-associated protein (BAP1)-inactivated melanocytic tumors. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2019 Dec 11 [cited 2020 Oct 11];46(12):965–72.
64. Scolyer RA, Zhuang L, Palmer AA, Thompson JF, McCarthy SW. Combined naevus: A benign lesion frequently misdiagnosed both clinically and pathologically as melanoma. *Pathology*. 2004;36(5):419–27.
65. Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: A follow- up study. *J Am Acad Dermatol*. 1998 [cited 2020 Oct 15];39(3):428–33.
66. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Apr 1 [cited 2020 Oct 15];32(4):595–9.
67. Cribier BJ, Santinelli F, Grosshans E. Lack of clinical-pathological correlation in the diagnosis of congenital naevi. *British Journal of Dermatology*. 1999 [cited 2020 Oct 15];141(6):1004–9.
68. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. Vol. 52, *Journal of the American Academy of Dermatology*. *J Am Acad Dermatol*; 2005 [cited 2020 Oct 15]. p. 197–203.
69. Simons EA, Huang JT, Schmidt B. Congenital melanocytic nevi in young children: Histopathologic features and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2017 May 1 [cited 2020 Oct 15];76(5):941–7.
70. Wood BA. Paediatric melanoma. *Pathology*. 2016 Feb 1 [cited 2020 Oct 15];48(2):155–65.
71. Chen ACC, McRae MY, Wargon O. Clinical characteristics and risks of large congenital melanocytic naevi: A review of 31 patients at the Sydney Children’s Hospital. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012 Aug [cited 2020 Oct 15];53(3):219–23.
72. Yun SJ, Kwon OS, Han JH, Kweon SS, Lee MW, Lee DY, et al. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: A nationwide retrospective study. *British Journal of Dermatology*. 2012 Jan [cited 2020 Oct 15];166(1):115–23.
73. Phadke PA, Rakheja D, Le LP, Selim MA, Kapur P, Davis A, et al. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: A histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 2011 May [cited 2020 Oct 15];35(5):656–69.
74. Nguyen TLT, Theos A, Kelly DR, Busam K, Andea AA. Mitotically active proliferative nodule arising in a giant congenital melanocytic nevus: A diagnostic pitfall. *American Journal of Dermatopathology*. 2013 Feb [cited 2020 Oct 15];35(1).
75. van Houten AH, van Dijk MCRF, Schuttelaar MLA. Proliferative nodules in a giant congenital melanocytic nevus-case report and review of the literature. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2009 Oct 9 [cited 2020 Oct 15];37(7):764–76.
76. Yélamos O, Arva NC, Obregon R, Yazdan P, Wagner A, Guitart J, et al. A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children. *American Journal of Surgical Pathology*. 2015 Feb 28 [cited 2020 Oct 15];39(3):405–15.

77. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer*. 2005 Jan 1 [cited 2022 Apr 23];41(1):45–60.
78. Sini MC, Manca A, Cossu A, Budroni M, Botti G, Ascierto PA, et al. Molecular alterations at chromosome 9p21 in melanocytic naevi and melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2008 Feb 1 [cited 2022 Apr 23];158(2):243–50.
79. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 12 [cited 2020 Oct 7];373(20):1926–36.
80. Spitz K, Piliang M, Mostow E. Sophie Spitz: A woman ahead of her time. *International Journal of Women's Dermatology*. 2019 Jul 1 [cited 2020 Oct 7];5(3):190–1.
81. Allen AC. A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer*. 1949 [cited 2020 Oct 10];2(1):28–56.
82. Dal Pozzo V, Benelli C, Restano L, Gianotti R, Cesana BM. Clinical review of 247 case records of spitz nevus (epithelioid cell and/or spindle cell nevus). *Dermatology*. 1997 [cited 2020 Oct 10];194(1):20–5.
83. Busam KJ, Barnhill RL. Pagetoid spitz nevus: Intraepidermal spitz tumor with prominent pagetoid spread. *American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19(9):1061–7.
84. Petronic-Rosic V, Shea CR, Krausz T. Pagetoid melanocytosis: When is it significant? *Pathology*. 2004;36(5):435–44.
85. Requena C, Requena L, Kutzner H, Yus ES. Spitz nevus: A clinicopathological study of 349 cases. *American Journal of Dermatopathology*. 2009 Apr [cited 2020 Oct 10];31(2):107–16.
86. Paniago Pereira C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of Large Spindle and/or Epithelioid Cells (Spitz's Nevus). *Archives of Dermatology*. 1978 [cited 2020 Oct 10];114(12):1811–23.
87. Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the spitz nevus. *Cancer*. 1977 [cited 2020 Oct 10];40(1):217–25.
88. Crotty KA, Scolyer RA, Li LXL, Palmer AA, Wang L, McCarthy SW. Spitz naevus versus Spitzoid melanoma: When and how can they be distinguished? *Pathology*. 2002 Jan 1;34(1):6–12.
89. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL. Spitz tumors in children: A grading system for risk stratification. *Archives of Dermatology*. 1999 Mar [cited 2020 Oct 11];135(3):282–5.
90. Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG, Lupton GP, Graham JH. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *American Journal of Surgical Pathology*. 1989 [cited 2020 Oct 11];13(11):931–9.
91. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical spitz tumors in childhood. *Cancer*. 1995 [cited 2020 Oct 11];76(10):1833–45.
92. Cerroni L, Barnhill R, Elder D, Gottlieb G, Heenan P, Kutzner H, et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: Results of a tutorial held at the XXIX symposium of the international society of dermatopathology in Graz, October 2008. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010 Mar [cited 2020 Oct 11];34(3):314–26.

93. Kim J, McCarthy SW, Thompson JF, Pupo GM, Vonthethoff L, Nash P, et al. Cellular blue naevus involving the urinary bladder. *Pathology*. 2012 Dec 1;44(7):664–8.
94. Habougite C, Michiels-Marzais D, Wang Q, Pissaloux D, de la Fouchardiere A. Linear variant of large plaque-type blue naevus with subcutaneous cellular nodules. Vol. 49, *Pathology*. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2020 Aug 29]. p. 542–4.
95. Sugianto JZ, Ralston JS, Metcalf JS, McFaddin CL, Smith MT. Blue nevus and “malignant blue nevus:” A concise review. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2016 Jul 1 [cited 2020 Aug 28];33(4):219–24.
96. Hung T, Argenyi Z, Erickson L, Guitart J, Horenstein MG, Lowe L, et al. Cellular blue nevi/melanocytic lesions: Analysis of clinical, histological, and outcome data in 37 cases. *American Journal of Dermatopathology*. 2016 Jul 1;38(7):499–503.
97. Yazdan P, Haghighat Z, Guitart J, Gerami P. Epithelioid and fusiform blue nevus of chronically sun-damaged skin, an entity distinct from the epithelioid blue nevus of the carney complex. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 Jan [cited 2020 Aug 29];37(1):81–8.
98. Rodriguez HA, Ackerman L v. Cellular blue nevus: Clinicopathologic study of forty-five cases. *Cancer*. 1968 Mar 1 [cited 2020 Aug 30];21(3):393–405.
99. Md JC, Leslie Smith J. Malignant blue nevus. *Cancer*. 1991 [cited 2020 Aug 30];67(10):2653–7.
100. Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm MC, Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: A clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called “malignant blue nevus.” *American Journal of Surgical Pathology*. 2001 [cited 2020 Aug 30];25(3):316–23.
101. Temple-Camp CRE, Saxe N, King H. Benign and malignant cellular blue nevus. A clinicopathological study of 30 cases. *American Journal of Dermatopathology*. 1988 [cited 2020 Aug 30];10(4):289–96.
102. Tran TA, Carlson JA, Basaca PC, Mihm MC. Cellular blue nevus with atypia (atypical cellular blue nevus): A clinicopathologic study of nine cases. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1998 [cited 2020 Aug 30];25(5):252–8.
103. Mones JM, Ackerman AB. “Atypical” blue nevus, “malignant” blue nevus, and “metastasizing” blue nevus: A critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. Vol. 26, *American Journal of Dermatopathology*. Am J Dermatopathol; 2004 [cited 2020 Aug 30]. p. 407–30.
104. van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O’Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009 Jan 29 [cited 2020 Aug 30];457(7229):599–602.
105. Mills OL, Marzban S, Zager JS, Sondak VK, Messina JL. Sentinel node biopsy in atypical melanocytic neoplasms in childhood: A single institution experience in 24 patients. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2012 Mar [cited 2020 Aug 6];39(3):331–6.
106. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous melanocytic lesions: selected problem areas.. Vol. 124 Suppl, *American journal of clinical pathology*. Am J Clin Pathol; 2005 [cited 2020 Aug 6].
107. Rywlin AM. Intraepithelial melanocytic neoplasia (IMN) versus intraepithelial atypical melanocytic proliferation (IAMP). Vol. 10, *The American Journal of dermatopathology*. Am J Dermatopathol; 1988 [cited 2020 Aug 6]. p. 92–3.

108. Abraham RM, Karakousis G, Acs G, Ziober AF, Cerroni L, Mihm MC, et al. Lymphatic invasion predicts aggressive behavior in melanocytic tumors of uncertain malignant potential (MELTUMP). *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 May [cited 2020 Aug 6];37(5):669–75.
109. Lott JP, Elmore JG, Zhao GA, Knezevich SR, Frederick PD, Reisch LM, et al. Evaluation of the Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis (MPATH-Dx) classification scheme for diagnosis of cutaneous melanocytic neoplasms: Results from the International Melanoma Pathology Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug 1;75(2):356–63.
110. Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, Bröcker EB, Pinkel D. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Research*. 1998 [cited 2020 Aug 6];58(10):2170–5.
111. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH, Bröcker EB, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Research*. 2000 [cited 2020 Aug 6];60(7):1968–73.
112. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying Melanocytic Tumors Based on DNA Copy Number Changes. *American Journal of Pathology*. 2003 [cited 2020 Aug 6];163(5):1765–70.
113. Ensslin CJ, Hibler BP, Lee EH, Nehal KS, Busam KJ, Rossi AM. Atypical Melanocytic Proliferations: A Review of the Literature. *Dermatol Surg*. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jun 26];44(2):159.
114. Ferrara G, de Vanna AC. Fluorescence In Situ Hybridization for Melanoma Diagnosis: A Review and a Reappraisal. *Am J Dermatopathol*. 2016 Apr 1 [cited 2022 Apr 23];38(4):253–69.
115. Mooi WJ. “lentiginous melanoma”: Full-fledged melanoma or melanoma precursor? Vol. 21, *Advances in Anatomic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Aug 6]. p. 181–7.
116. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun 1 [cited 2020 Aug 6];72(6):1047–53.
117. ACER E, Kaya Erdoğan H. Sık Görülen Deri Kanserlerinin Epidemiyolojisi. *Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*. 2019 [cited 2020 Oct 6];4:52–60.
118. Sağlık Bakanlığı. 2017 yılı Türkiye kanser istatistikleri. 2017 [cited 2022 May 4].
119. Gussack GS, Reintgen D, Cox E, Fisher SR, Cole TB, Seigler HF. Cutaneous Melanoma of the Head and Neck: A Review of 399 Cases. *Archives of Otolaryngology*. 1983 Dec 1 [cited 2020 Aug 30];109(12):803–8.
120. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical Stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Annals of Surgery*. 1984 [cited 2020 Aug 30];200(6):769–75.
121. Patterson RH, Helwig EB. Subungual malignant melanoma: A clinical—pathologic study. *Cancer*. 1980 Nov 1 [cited 2020 Aug 30];46(9):2074–87.

122. BLESSING K, KERNOHAN NM, PARK KGM. Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology*. 1991 Nov 1 [cited 2020 Aug 30];19(5):425–30.
123. Takematsu H, Obata M, Tomita Y, Kato T, Takahashi M, Abe R. Subungual melanoma. A clinicopathologic study of 16 Japanese cases. *Cancer*. 1985 Jun 1 [cited 2020 Aug 30];55(11):2725–31.
124. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. Epstein FH, editor. *New England Journal of Medicine*. 1999 Apr 29 [cited 2020 Aug 30];340(17):1341–8.
125. BERAL V, EVANS S, SHAW H, MILTON G. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*. 1983 [cited 2020 Aug 30];109(2):165–72.
126. Kelly JW, Shpall SN. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Sep 1;17(3):459–68.
127. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*. 1990 [cited 2020 Aug 30];66(2):387–95.
128. Hole DJ, Hunter JAA, Mackie RM, Clark J. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1986 [cited 2020 Aug 30];292(6535):1555–9.
129. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005 Oct 26 [cited 2020 Aug 30];104(9):1962–7.
130. Anderson DE, Smith JL, McBride CM. Hereditary Aspects of Malignant Melanoma. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1967 May 29 [cited 2020 Sep 24];200(9):741–6.
131. Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M, Dupont Guerry, Halpern A, Schultz D, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer*. 1994 Dec 15 [cited 2020 Aug 30];74(12):3118–25.
132. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology*. 1970 [cited 2020 Oct 6];2(2):85–98.
133. Mihm MC, Clark WH, From L. The Clinical Diagnosis, Classification and Histogenetic Concepts of the Early Stages of Cutaneous Malignant Melanomas. Vol. 284, *New England Journal of Medicine*. 1971. p. 1078–82.
134. Baykal C, Ekinçi AP. Malign Melanom: Risk Faktörleri ve Temel Klinik Özellikler. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2015;9(1):1–7.
135. Purdue MP, Maldonado JL, Fridlyand J, Bastian BC. Re: Determinants of BRAF mutations in primary melanomas (multiple letters) [2]. Vol. 97, *Journal of the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst*; 2005 [cited 2020 Oct 6]. p. 401–2.
136. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2005 Nov 17 [cited 2020 Oct 6];353(20):2135–47.

137. Lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC, Whiteman DC. Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. *International Journal of Cancer*. 2006 Aug 1 [cited 2020 Oct 6];119(3):636–42.
138. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 4 [cited 2020 Oct 6];95(11):806–12.
139. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *International Journal of Cancer*. 2011 May 1 [cited 2020 Oct 6];128(10):2425–35.
140. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. Rees J, editor. *PLoS Medicine*. 2008 Jun 3 [cited 2020 Oct 6];5(6):0941–52.
141. Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nature Genetics*. 2015 Sep 29 [cited 2020 Oct 6];47(10):1194–9.
142. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, Arcila M, Halpern AC, Hollmann T, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2015 Oct 1 [cited 2020 Oct 6];39(10):1357–62.
143. Lee S, Barnhill RL, Dummer R, Dalton J, Wu J, Pappo A, et al. TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Scientific Reports*. 2015 Jun 10 [cited 2020 Oct 7];5.
144. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *American Journal of Pathology*. 2000 [cited 2020 Oct 7];157(3):967–72.
145. Kiuru M, Jungbluth A, Kutzner H, Wiesner T, Busam KJ. Spitz tumors: Comparison of histological features in relationship to immunohistochemical staining for ALK and NTRK1. *International Journal of Surgical Pathology*. 2016;24(3):200–6.
146. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nature Communications*. 2014 Jan 20 [cited 2020 Oct 7];5.
147. Yeh I, Botton T, Talevich E, Shain AH, Sparatta AJ, de La Fouchardiere A, et al. Activating MET kinase rearrangements in melanoma and Spitz tumours. *Nature Communications*. 2015 May 27 [cited 2020 Oct 7];6.
148. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 May [cited 2020 Oct 7];37(5):676–84.
149. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Sep 10 [cited 2020 Oct 7];24(26):4340–6.
150. Woodman SE, Davies MA. Targeting KIT in melanoma: A paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. Vol. 80, *Biochemical Pharmacology*. *Biochem Pharmacol*; 2010 [cited 2020 Oct 7]. p. 568–74.

151. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, Nohadani M, Carlisle A, Thomas JM, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. *Journal of Pathology*. 2013 Jul [cited 2020 Oct 7];230(3):261–9.
152. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Apr 1;134(4):1067–74.
153. Fan Y, Lee S, Wu G, Easton J, Yergeau D, Dummer R, et al. Telomerase expression by aberrant methylation of the TERT promoter in melanoma arising in giant congenital nevi. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016 Jan 1 [cited 2020 Oct 7];136(1):339–42.
154. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Jan 27 [cited 2020 Oct 7];127(1):179–82.
155. van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in Uveal Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010 Dec 2;363(23):2191–9.
156. Maize JC, McCalmont TH, Carlson JA, Busam KJ, Kutzner H, Bastian BC. Genomic analysis of blue nevi and related dermal melanocytic proliferations. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005 Sep [cited 2020 Oct 7];29(9):1214–20.
157. Chan MP, Andea AA, Harms PW, Durham AB, Patel RM, Wang M, et al. Genomic copy number analysis of a spectrum of blue nevi identifies recurrent aberrations of entire chromosomal arms in melanoma ex blue nevus. *Modern Pathology*. 2016 Mar 1 [cited 2020 Oct 7];29(3):227–39.
158. Costa S, Byrne M, Pissaloux D, Haddad V, Paindavoine S, Thomas L, et al. Melanomas associated with blue nevi or mimicking cellular blue nevi: Clinical, pathologic, and molecular study of 11 cases displaying a high frequency of GNA11 mutations, BAP1 expression loss, and a predilection for the scalp. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016 Mar 1 [cited 2020 Oct 7];40(3):368–77.
159. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Dec 20 [cited 2020 Oct 7];27(36):6199–206.
160. AJCC Cancer Staging Manual | Mahul B. Amin | Springer. In: Springer International Publishing. 2017 [cited 2020 Oct 7]. p. 1024.
161. Keough KMW, Parsons CS, Phang PT, Tweeddale MG. Interactions between plasma proteins and pulmonary surfactant: Surface balance studies. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1988 [cited 2020 Oct 7];66(9):1166–73.
162. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Mar 20 [cited 2020 Oct 7];25(9):1129–34.
163. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: Observer accuracy and reproducibility study. *BMJ (Online)*. 2017 Jun 28 [cited 2020 Oct 7];357:2813.
164. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015 Jun 20 [cited 2022 Jun 26];161(7):1681–96.

165. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: An integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014 [cited 2020 Sep 25];9:239–71.
166. Turaçlı İD. Malign melanom oluşum ve ilerleme sürecinde gözlenen bazı moleküler değişimler. Vol. 11, *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2017. p. 184–8.
167. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malveyh J, et al. Update in genetic susceptibility in melanoma. Vol. 3, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2015 [cited 2020 Oct 7]. p. 210.
168. Küsters-Vandeveldel HVN, Creyten D, van Engen-van Grunsven ACH, Jeunink M, Winnepeninckx V, Groenen PJTA, et al. SF3B1 and EIF1AX mutations occur in primary leptomeningeal melanocytic neoplasms; yet another similarity to uveal melanomas. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Jan 15 [cited 2020 Oct 7];4(1):5.
169. Murali R, Wiesner T, Rosenblum MK, Bastian BC. GNAQ and GNA11 mutations in melanocytomas of the central nervous system. Vol. 123, *Acta Neuropathologica*. NIH Public Access; 2012 [cited 2020 Oct 7]. p. 457–9.
170. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* (1979). 2010 Dec 3 [cited 2020 Oct 7];330(6009):1410–3.
171. Scolyer RA, Crotty KA, Palmer AA, McCarthy SW. Pagetoid spread of melanocytes in Spitz naevi: Authors' reply [7]. Vol. 34, *Pathology*. Carfax Publishing Company; 2002. p. 591.
172. Prieto VG, McNutt NS, Lugo J, Reed JA. The intermediate filament peripherin is expressed in cutaneous melanocytic lesions. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1997 [cited 2021 Feb 3];24(3):145–50.
173. Huttenbach Y, Prieto VG, Reed JA. Desmoplastic and spindle cell melanomas express protein markers of the neural crest but not of later committed stages of Schwann cell differentiation. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2002 Oct 1 [cited 2021 Feb 3];29(9):562–8.
174. Alomari AK, Tharp AW, Umphress B, Kowal RP. The utility of PRAME immunohistochemistry in the evaluation of challenging melanocytic tumors. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 9];48(9):1115–23.
175. Fedchenko N, Reifennath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. Vol. 9, *Diagnostic pathology*. Diagn Pathol; 2014 [cited 2021 Jun 9]. p. 221.
176. Koh SS, Cassarino DS. Immunohistochemical Expression of p16 in Melanocytic Lesions: An Updated Review and Meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jul 1 [cited 2022 May 2];142(7):815–28.
177. GCO. Global Cancer Observatory. Vol. 593, *Malaysia Cancer Statistics*. 2020 [cited 2022 May 4]. p. 1–2.
178. Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: Findings of a risk management panel study. *American Journal of Surgical Pathology*. 2003 Sep 1;27(9):1278–83.
179. Ackerman AB. Discordance among expert pathologists in diagnosis of melanocytic neoplasms. *Hum Pathol*. 1996 [cited 2022 May 8];27(11):1115–6.

180. Carney PA, Frederick PD, Reisch LM, Knezevich S, Piepkorn MW, Barnhill RL, et al. How concerns and experiences with medical malpractice affect dermatopathologists' perceptions of their diagnostic practices when interpreting cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 8];74(2):317-324.e8.
181. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018 Nov 1 [cited 2020 Aug 6];42(11):1456–65.
182. Kline N, Menge TD, Hrycaj SM, Andea AA, Patel RM, Harms PW, et al. PRAME Expression in Challenging Dermal Melanocytic Neoplasms and Soft Tissue Tumors With Melanocytic Differentiation. *The American Journal of Dermatopathology*. 2022 Jun [cited 2022 Jul 2];44(6):404–10.
183. Raghavan SS, Wang JY, Kwok S, Rieger KE, Novoa RA, Brown RA. PRAME expression in melanocytic proliferations with intermediate histopathologic or spitzoid features. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 9];47(12):1123–31.
184. van der Velden HMJ, van Rossum MM, Blokx WAM, Boezeman JBM, Gerritsen MJP. Clinical characteristics of cutaneous melanoma and second primary malignancies in a dutch hospital-based cohort of cutaneous melanoma patients. *Dermatol Res Pract*. 2009 [cited 2022 May 8];2009(1).
185. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol*. 2006 [cited 2022 May 8];86(1):50–6.
186. Moreira J, Moreira E, Azevedo F, Mota A. Cutaneous malignant melanoma: A retrospective study of seven years (2006-2012). *Acta Medica Portuguesa*. 2014 [cited 2022 May 8];27(4):480–8.
187. Amerio P, Manzoli L, Auriemma M, Carbone A, Proietto G, Angelucci D, et al. Epidemiology and clinical and pathologic characteristics of cutaneous malignant melanoma in Abruzzo (Italy). *Int J Dermatol*. 2009 [cited 2022 May 8];48(7):718–22.
188. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*. 2011 Feb 25 [cited 2022 May 8];11.
189. Sula B, Uçmak F, Kaplan MA, Urakçi Z, Arica M, Isikdogan A. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in Southeast Anatolia in Turkey. *Pan Afr Med J*. 2016 [cited 2022 May 8];24.
190. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2001 May 2 [cited 2022 May 2];93(9):678–83.
191. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008 Apr 15 [cited 2022 May 3];112(8):1795–804.
192. Titus L, Barnhill RL, Lott JP, Piepkorn MW, Elder DE, Frederick PD, et al. The influence of tumor regression, solar elastosis, and patient age on pathologists' interpretation of melanocytic skin lesions. *Laboratory Investigation* 2017 97:2. 2016 Nov 28 [cited 2022 May 3];97(2):187–93.

193. Liu-Smith F, Ziogas A. An age-dependent interaction between sex and geographical UV index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May 1 [cited 2022 May 8];82(5):1102.
194. Fernandez EM, Helm KF. The Diameter of Melanomas. *Dermatologic Surgery*. 2004 Sep 1 [cited 2022 Jul 2];30(9):1219–22.
195. Gonzalez A, West AJ, Pitha J v., Taira JW. Small-diameter invasive melanomas: clinical and pathologic characteristics. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1996 Apr 1 [cited 2022 Jul 2];23(2):126–32.
196. Abbasi NR, Yancovitz M, Gutkowitz-Krusin D, Panageas KS, Mihm MC, Googe P, et al. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2008 Apr [cited 2022 Jul 2];144(4):469–74.
197. Urso C, Rongioletti F, Innocenzi D, Batolo D, Chimenti S, Fanti PL, et al. Histological features used in the diagnosis of melanoma are frequently found in benign melanocytic naevi. *Journal of Clinical Pathology*. 2005 Apr;58(4):409–12.
198. Urso C. Atypical histologic features in melanocytic nevi. *American Journal of Dermatopathology*. 2000 [cited 2022 Jul 2];22(5):391–6.
199. Silhouette symmetry: an unsupportable histologic criterion for distinguishing Spitz nevi and compound nevi from malignant melanoma - PubMed. [cited 2022 Jul 2].
200. Nurdjaja V, Yozu M, Mathy JA. Essential Components of Melanoma Histopathological Reporting: The Surgical Oncologist's Perspective. *Journal of Skin Cancer*. 2018 [cited 2022 Jul 2];2018.
201. Scolyer RA, Rawson R v., Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Modern Pathology* 2019 33:1. 2019 Nov 22 [cited 2022 May 8];33(1):15–24.
202. Ruhoy SM, Kolker SE, Murry TC. Mitotic activity within dermal melanocytes of benign melanocytic nevi: A study of 100 cases with clinical follow-up. *American Journal of Dermatopathology*. 2011 Apr [cited 2022 Jul 2];33(2):167–72.
203. Marsch AF, McKee RM, Werbel T, Ruo B, Hinds BR. The Relationship Between Epidermal Mitotic Density, Atypical Mitotic Figure Density, Breslow Depth, Ulceration, and Dermal Mitotic Rate in Cutaneous Melanoma: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Surgical Pathology*. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 8];29(6):592–9.
204. Culpepper KS, Granter SR, McKee PH. My approach to atypical melanocytic lesions. *J Clin Pathol*. 2004 Nov [cited 2022 Jul 2];57(11):1121–31.
205. Lu D, Levin EC, Dehner LP, Lind AC. Proliferative activity in melanocytic nevi from patients grouped by age with clinical follow-up. *J Cutan Pathol*. 2015 Dec 1 [cited 2022 Jul 2];42(12):959–64.
206. Xavier-Júnior JCC, Ocanha-Xavier JP, Camilo-Júnior DJ, D'ávila SCGP, Mattar NJ. Interesting overlooked findings in melanocytic nevi. *Surgical and Experimental Pathology* 2019 2:1. 2019 Jun 27 [cited 2022 Jul 2];2(1):1–8.
207. Brown MA, Tallon B. Mitotic Activity in Juvenile Benign Nevi. *American Journal of Dermatopathology*. 2017 Mar 1 [cited 2022 Jul 2];39(3):187–8.
208. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S jaw, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary

- cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003 Mar 15 [cited 2022 Jul 2];97(6):1488–98.
209. Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S, Bouvier S, de Braekeleer M, et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagnostic Pathology*. 2015 Oct 26 [cited 2020 Oct 11];10(1).
 210. Saleem A, Narala S, Raghavan SS. Immunohistochemistry in melanocytic lesions: Updates with a practical review for pathologists. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2022 Jul 1;39(4):239–47.
 211. Leleux TM, Prieto VG, Diwan AH. Aberrant expression of HMB-45 in traumatized melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Sep 1 [cited 2022 Jul 2];67(3):446–50.
 212. Liu Q, Peng Z, Shen L, Shen L. Prognostic and Clinicopathological Value of Ki-67 in Melanoma: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021 Sep 8;11.
 213. Vyas NS, Charifa A, Desman GT, Goldberg M, Singh R, Phelps RG, et al. Observational Study Examining the Diagnostic Practice of Ki67 Staining for Melanocytic Lesions. *American Journal of Dermatopathology*. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 8];41(7):488–91.
 214. Lebe B, Pabuçcuoğlu U, Özer E. The significance of Ki-67 proliferative index and cyclin D1 expression of dysplastic nevi in the biologic spectrum of melanocytic lesions. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2007 Jun [cited 2022 May 8];15(2):160–4.
 215. Soyer HP. Ki 67 immunostaining in melanocytic skin tumors. Correlation with histologic parameters. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1991 Aug 1 [cited 2022 May 8];18(4):264–72.
 216. Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *American Journal of Dermatopathology*. 2008 Apr [cited 2022 Jul 2];30(2):117–22.
 217. Wilford CE, Brantley JS, Diwan AH. Atypical histopathologic features in a melanocytic nevus after cryotherapy and pregnancy. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2014 Oct 1 [cited 2022 Jul 2];41(10):802–5.
 218. Tom WL, Hsu JW, Eichenfield LF, Friedlander SF. Pediatric “STUMP” lesions: Evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Mar 1 [cited 2022 Jul 2];64(3):559–72.
 219. Piana S, Tagliavini E, Ragazzi M, Zanelli M, Zalaudek I, Ciarrocchi A, et al. Lymph node melanocytic nevi: pathogenesis and differential diagnoses, with special reference to p16 reactivity. *Pathol Res Pract*. 2015 May 1 [cited 2022 May 9];211(5):381–8.
 220. Reed JA, Loganzo F, Shea CR, Walker GJ, Flores JF, Glendening JM, et al. Loss of Expression of the p16/Cylin-dependent Kinase Inhibitor 2 Tumor Suppressor Gene in Melanocytic Lesions Correlates with Invasive Stage of Tumor Progression1. *Cancer*. 1995 [cited 2022 Jul 2];55:2713–8.
 221. Chang LM, Cassarino DS. p16 Expression Is Lost in Severely Atypical Cellular Blue Nevi and Melanoma Compared to Conventional, Mildly, and Moderately Atypical Cellular Blue Nevi. *ISRN Dermatology*. 2014 Jan 22 [cited 2022 Jul 2];2014:1–6.
 222. Donigan JM, de Luca J, Lum C. Cyclin D1 and p16 Expression in Blue Nevi and Malignant Melanoma. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2017 [cited 2022 Jul 2];25(2):91–4.

223. Ghiorzo P, Villaggio B, Sementa AR, Hansson J, Platz A, Nicoló G, et al. Expression and localization of mutant p16 proteins in melanocytic lesions from familial melanoma patients. *Hum Pathol*. 2004 [cited 2022 May 9];35(1):25–33.
224. Mason A, Wititsuwannakul J, Klump VR, Lott J, Lazova R. Expression of p16 alone does not differentiate between Spitz nevi and Spitzoid melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2012 Dec [cited 2022 May 9];39(12):1062–74.
225. al Dhaybi R, Agoumi M, Gagné I, McCuaig C, Powell J, Kokta V. P16 Expression: A marker of differentiation between childhood malignant melanomas and Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug [cited 2022 May 9];65(2):357–63.
226. Mihic-Probst D, Saremaslani P, Komminoth P, Heitz PU. Immunostaining for the tumour suppressor gene p16 product is a useful marker to differentiate melanoma metastasis from lymph-node nevus. *Virchows Archiv*. 2003 Dec [cited 2022 May 9];443(6):745–51.
227. Oaxaca G, Billings SD, Ko JS. p16 Range of expression in dermal predominant benign epithelioid and spindled nevi and melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2020 Sep 1 [cited 2022 May 9];47(9):815–23.
228. Uguen A, Uguen M, Guibourg B, Talagas M, Marcorelles P, de Braekeleer M. The p16-Ki-67-HMB45 Immunohistochemistry Scoring System is Highly Concordant with the Fluorescent in Situ Hybridization Test to Differentiate between Melanocytic Nevi and Melanomas. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2018 Jul 1 [cited 2022 May 9];26(6):361–7.
229. Garola R, Singh V. Utility of p16-Ki-67-HMB45 score in sorting benign from malignant Spitz tumors. *Pathology - Research and Practice*. 2019 Oct 1;215(10):152550.
230. Lezcano C, Pulitzer M, Moy AP, Hollmann TJ, Jungbluth AA, Busam KJ. Immunohistochemistry for PRAME in the Distinction of Nodal Nevi From Metastatic Melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Apr 1;44(4):503–8.
231. Toyama A, Siegel L, Nelson AC, Najmuddin M, Bu L, LaRue R, et al. Analyses of Molecular and Histopathologic Features and Expression of PRAME by Immunohistochemistry in Mucosal Melanomas. *Mod Pathol*. 2019 Dec 1 [cited 2022 May 9];32(12):1727.
232. Ruby KN, Li Z, Yan S. Aberrant expression of HMB45 and negative PRAME expression in halo nevi. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jul 2];48(4):519–25.
233. See SHC, Finkelman BS, Yeldandi A v. The diagnostic utility of PRAME and p16 in distinguishing nodal nevi from nodal metastatic melanoma. *Pathology - Research and Practice*. 2020 Sep 1;216(9):153105.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel bilgiler

Adı- Soyadı: Merve MERT

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

Medeni durumu:

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Özel Gündoğdu koleji (1998-2003)

TED koleji (2003-2006)

Meram Anadolu lisesi (2006-2010)

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016)

III- Ünvanları

Asistan Doktor (2018-halen)

IV- Mesleki deneyimi

Sağlık bilimleri üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2018- halen)

9. EKLER

EK-1: Tez Konusu Onay Formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Merve MERT
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN
1-Tez Başlığı/Konusu:	Tanı zorluğu gösteren melanositik lezyonlarda PRAME antikoru ve diğer tanıya yardımcı antikorların önemi.
2-Araştırma sorusu:	Tanı zorluğu gösteren melanositik lezyonlarda PRAME antikoru, histomorfolojik bulgular ve diğer tanıya yardımcı antikorlar rutin pratikte katkı sağlar mı?
3-Araştırmanın amacı:	PRAME antikorunun melanom tanısında değeri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir ancak borderline melanositik lezyonlarda (BML) tanıya katkısı tam bilinmemektedir. Bu çalışmamızda tanı zorluğu gösteren, BML’lerde PRAME antikoru ve diğer tanıya yardımcı antikorların tanıda önemini göstermeyi ve rutin patoloji pratiğinde tanıya sağlayabileceği katkıları araştırmayı hedefledik.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2016-2021 yılları arasında tanı almış, 52 tanımlı (“ <i>descriptive</i> ”) melanositik lezyon, 40 nevüs ve 40 melanom olgusu çalışmaya alınacaktır. Dahil edilen vakaların biyopsi materyalleri (blok-lam) ve raporları arşivden çıkarılacaktır. Biyopsi örneklerinden immünohistokimyasal çalışma için en fazla lezyon içeriği olan parafin bloklar seçilecektir. Lezyonlarda klasik

	histomorfolojik bulgular ile HMB-45, Ki-67, p16 ve PRAME antikorları ışık mikroskopunda çalışmada adı geçen iki patolog tarafından değerlendirilecektir. Bulgular klasik istatistiksel yöntemler yanı sıra çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi yöntemi ile de değerlendirilecektir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Borderline melanositik lezyonlar için çalışmaya alınma kriterleri : kesin tanı almayan, yorumlu çıkarılan melanositik olgular; borderline melanositik lezyon (BML), atipik melanositik lezyon (AML), spitzoid neoplazm vb. tanılar almış, tam olarak neyi tanımladığı net olmayan olgular; ülkemizde displastik nevüs tanımı atipik melanositik lezyonlar için de kullanılabildiğinden displastik nevüs veya displastik nevüs yönünde tanımlı olgular; patolog tarafından izlem, re-eksizyon, geniş eksizyon önerilen olgular; yeterli klinik bilgiye sahip en az bir yıl izlemi olan olgular; parafin blokta yeterli miktarda dokusu bulunan olgular. Bu grubun morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini karşılaştırmak için 2016-2021 yılları arasında tanı alan 40 nevüs olgusu ve 40 melanom olgusu da çalışmaya alındı. Bu gruplara ait çalışmaya alınma kriterleri: yeterli klinik bilgiye sahip en az 1 yıl izlemi olan olgular, parafin blokta yeterli miktarda dokusu bulunan olgulardır. Tüm gruplar için çalışmada dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi: yeterli klinik bilgiye sahip olmayan ve bir yıl izlemi bulunmayan olgular, parafin blokta yeterli miktarda dokusu bulunmayan olgular.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Benign, borderline ve malign lezyonlarda histomorfolojik bulgular (simetri, matürasyon, mitoz vb) ile HMB-45, Ki-67, p16, PRAME antikorlarının tanıdaki katkıları
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Araştırma retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.
8- Araştırma hipotezi:	Melanositik lezyonlarda histomorfolojik bulgularla birlikte HMB-45, Ki-67, p16, PRAME belirteçleri malign-benign ayırımında faydalı olabilir. Böylece hasta yönetimi ve takibi daha sağlıklı yapılabilir.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Gülhane Eğitim ve araştırma hastanesinde tanı almış, 52 tanımlı (“ <i>descriptive</i> ”)

	melanositik lezyon, 40 nevüs ve 40 melanom olgusunun çalışmaya dahil edilmesi hedeflenmiştir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelenecektir. Tanımlayıcı istatistikler; kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterilecektir. Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı kesikli ve sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirilecektir. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı kesikli ve sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği; bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelenecektir. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda ise post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan grup(lar) tespit edilecektir. Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanılacaktır. Öte yandan 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanılacaktır. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarındaki kategorik verilerin analizlerinde gözelerin en az $\frac{1}{4}$'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda Fisher Freeman Halton testiyle inceleme yapılacaktır. Melanom tanısı alan olguları diğer gruplardan ayırt etmede PRAME HSCORE ve Ki-67 boyanma yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir

	belirleyiciliğe sahip olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak araştırılacaktır. ROC eğrisi altında kalan alanların önemli bulunması durumunda duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma eriştiği noktalar en iyi (optimal) kesim noktaları olarak kabul edilecektir. Ardından melanom tanısını öngörmede PRAME skorlarının ve Ki-67 boyanma yüzdelerinin optimal kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları hesaplanacaktır. İnvaziv melanom grubu içerisinde toplam mitoz sayısı ile Breslow kalınlıkları arasındaki ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı hesaplanarak değerlendirilecektir. Nevüs tanısı alan grup ile borderline grubunu ve melanom tanısı alan grup ile borderline grubunu ayırt etmede en fazla belirleyici olabilecek faktörler çoklu terimli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi ile tespit edilecektir. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanmış olan tüm değişkenler regresyon modeline aday risk faktörleri olarak dahil edilecektir. Klinik olarak önemli olmadığı düşünülen değişkenler ile kimi alt kategorilerdeki olgu sayısının yeterli olmadığı veya çoklu bağlantı problemine sahip olan değişkenler model dışında tutulacaktır. Ayrıca final modelde yer alan her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralıkları ve Wald istatistikleri hesaplandı. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılacaktır. Toplam mitoz, PRAME HSCORE ve Ki-67 boyanma yüzdelerine yönelik nokta grafiği ile kaplanmış kutu-çizgi grafikleri ise BioVinci <i>trial</i> ver. 3.0.0 (BioTuring Inc., San Diego, CA, USA) paket programında oluşturulacaktır. Sonuçlar için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Melanom-melanositik nevüs ayrımı tam olarak yapılamayan lezyonlar genellikle borderline melanositik lezyonlar olarak adlandırılır. Bu lezyonların gerçek sıklığını tam olarak saptamak zordur. Literatürde insidansı %5,2-8 arasında değişmektedir.

	Ülkemizdeki oranı bilinmemektedir. Pratikte bu lezyonların göreceli olarak sık olması, ameliyatlarda ve tedavi prosedürlerinde önemli değişiklikler oluşturması nedeniyle günlük patoloji pratiğinde kaygı yaratır. Uluslararası çalışmalarda ve ülkemizde yapılan çalışmalarda daha önce PRAME ve/veya diğer tanıya yardımcı belirteçleri (HMB-45, Ki-67, p16) değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte bu belirteçlerin tümü ile histomorfolojik parametreleri birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmadığından çalışmamız özgün niteliktedir.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Yok.

Tez danışmanı
Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN
Kontrol edilmiştir ve uygundur

EK-2: Tez Konusu



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 50687469-100.
Konu : Tez Konusu Hk.

28/12/2021

**GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
(TUEK BİRİMİNE)**

Tıbbi Patoloji AD.Bşk.lığında görevli Uzm.Öğrc.Dr.Merve MERT' e verilen teze ait bilgiler tez danışmanı değişikliği nedeniyle revize edilmiştir
Arz ederim.

Prof.Dr.Gülçin ŞİMŞEK
T.Patoloji Eğitim
Sorumlusu

DAĞITIM :

Gereği :

GTF Dekanlığı (Uzm.Öğr.Birimine)

Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN (Ankara Dr.A.Y.O.EAH T.Patoloji)

GEAH TUEK BİRİMİNE

Uzm. Öğr. Merve MERT (GEAH T.Patoloji)

S.N	UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN ADI SOYADI	ÇALIŞMANIN BAŞLAMA TARİHİ	ÇALIŞMANIN BİTİŞ TARİHİ	ÇALIŞMANIN KONUSU	DANIŞMAN
1	Dr. Merve MERT	Haziran 2020	Haziran 2022	Tanı zorluğu gösteren melanositik lezyonlarda prame antikor ve diğer tanıya yardımcı antikorların önemi.	Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN

EK-3: Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

21.10.2021

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 21.10.2021
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2021/16
PROJE/ KARAR NO : 2021-309 (Değerlendirilme Tarihi: 08.07.2021-21.10.2021)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN, Dr. Merve MERT, Prof. Dr. Mükerrerem SAFALI ve Prof. Dr. Mehmet GAMSIZKAN'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 2021/309 kayıt numaralı, "**Tanı Zorluğu Gösteren Melanositik Lezyonlarda PRAME Antikoru ve Diğer Tanıya Yardımcı Anlikorların Önemi**" başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji. Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Suat DOĞANCI (Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	TOPLANTIYA KATILMADI
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
9	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
11	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
12	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
15	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK-4: Turnitin Orijinallik Raporu

 **Turnitin Orijinallik Raporu**

TANI ZORLUĞU GÖSTEREN
MELANOSİTİK LEZYONLARDA PRAME
ANTİKORU VE DİĞER TANIYA YARDIMCI
ANTİKORLARIN ÖNEMİ Merve Mert
tarafından

TANI ZORLUĞU GÖSTEREN
MELANOSİTİK LEZYONLARDA PRAME
ANTİKORU VE DİĞER TANIYA YARDIMCI
ANTİKORLARIN ÖNEMİ (Merve MERT
TEZ) den

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%4	Internet Sources: %3 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %2

kaynaklar:

07-Tem-2022 12:28 ÖÖ +03' de işleme
kondu
NUMARA: 1867438149
Kelime Sayısı: 33478

1 1% match (14-Nis-2021 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Ankara University on 2021-04-14](#)

2 1% match (16-Haz-2015 tarihli internet)
http://dspace.baskent.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/baskent/1730/Firdevs_Tugba_Bozkurt_Uzmanlik_Tezi.pdf?sequence=3&isAllowed=y

3 1% match (31-Ara-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Kirikkale University on 2019-12-31](#)

4 1% match (07-May-2019 tarihli internet)
<http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/844/439cff66-1f63-40e6-9c1f-00694194e26e.pdf?isAllowed=y&sequence=1>