

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

# **DİSPLASTİK NEVÜSLERDE ATİPİ VE DERMAL FİBROPLAZİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ahmet BABACAN

İZMİR-2011

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

# **DİSPLASTİK NEVÜSLERDE ATİPİ VE DERMAL FİBROPLAZİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ahmet BABACAN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Banu LEBE

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>i</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ .....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>v</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>vii</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
<b>AMAÇ.....</b>	<b>13</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>15</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>30</b>
<b>SONUÇ .....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>

## TABLO LİSTESİ

1. Melanositik deri lezyonlarının morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri .....	6
2. DN moleküler değişiklikler .....	8
3. DN derecelendirme kriterleri .....	11
4. Yapısal ve sitolojik atipi derecelendirme kriterleri .....	17
5. Serideki olguların lokalizasyonlarına göre dağılımı .....	18
6. Serideki olguların yapısal özellikleri .....	19
7. Olguların yapısal atipi dereceleri .....	19
8. Serideki olguların sitolojik özellikleri .....	20
9. Olguların sitolojik atipi dereceleri .....	20
10. Olguların yapısal atipi dereceleri ile dermal fibroplazi arasındaki ilişki .....	21
11. Olguların sitolojik atipi dereceleri ile dermal fibroplazi arasındaki ilişki .....	21
12. Lokalizasyonlara göre dermal fibroplazi dağılımı .....	22
13. Yaş gruplarına göre dermal fibroplazi dağılımı .....	22
14. Yapısal ve sitolojik atipi derecesi ile dermal fibroplazinin karşılaştırılması .....	23
15. Yapısal ve sitolojik atipi derecelendirme parametreleri arasındaki istatistiksel ilişki .....	24

## ŞEKİL LİSTESİ

1. Orta derecede yapısal atipi gösteren bileşik DN, bileşke köprüleşen melanositik yuvalar (H&E x20) .....	24
2. Orta derece yapısal atipi gösteren bileşke DN, her iki uçta tek hücreli melanositik hücre proliferasyonu ile sonlanım(H&E X20) .....	25
3. Orta dereceli yapısal atipi gösteren bileşke DN, tek hücreli melanositik proliferasyon (H&E, X20).....	25
4. Orta dereceli yapısal atipi gösteren bileşik DN, asimetri (H&E, X10) .....	26
5. Şiddetli yapısal atipi, diskoheziv yuvalar (H&E X40) .....	26
6. Orta derecede yapısal atipi gösteren bileşke DN, suprabazal melanositik yayılım (H&E, X40) .....	27
7. Şiddetli sitolojik atipi gösteren bileşke DN, hiperkromatik nükleuslu bazal keratinosit nükleusundan büyük atipik melanositik hücreler (H&E, X40) .....	27
8. Şiddetli sitolojik atipi gösteren bileşik DN, nükleol belirginliği (H&E, X40) .....	28
9. Orta derece yapısal ve şiddetli sitolojik atipi gösteren bileşik DN, lamellar fibroplazi (Masson trikrom, X40) .....	28
10. Şiddetli yapısal ve sitolojik atipi gösteren bileşke DN, konsantrik eozinofilik fibroplazi(Masson trikrom, X40) .....	29
11. Bileşik DN, konsantrik eozinofilik fibroplazi (Masson trikrom, X20) .....	29

## KISALTMALAR

<b>NAD:</b>	Yapısal ve sitolojik atipi içeren nevüs
<b>BN:</b>	Benign nevus
<b>KMM:</b>	Kutanöz malign melanom
<b>U.V:</b>	Ultraviyole radyasyon
<b>NIH:</b>	Ulusal Sağlık Enstitüsü
<b>H&amp;E:</b>	Hematoksilen & Eosin
<b>DN:</b>	Displastik nevus
<b>VEGF:</b>	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>D.E.Ü.T.F:</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>TSG:</b>	Tümör supresor gen
<b>ESM:</b>	Ekstraselüler matriks
<b>MMR:</b>	"Mismatch" tamir genleri
<b>BBA:</b>	Büyük büyütme alanı
<b>FGF:</b>	Fibroblast büyüme faktörü
<b>SCF:</b>	Kök hücre faktörü
<b>FGF-R:</b>	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü

## **Teşekkür**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında değerli katkılarını gördüğüm tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Prof.Dr.Banu Lebe'ye tez çalışmamdaki katkılarından ve önerilerinden, patoloji eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Patoloji eğitimim sırasında yetişmemde emeği geçen değerli öğretim üyelerine; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof.Dr.Tülay Canda, Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Erdener Özer, Prof.Dr.Şerefettin Canda, Prof.Dr.Uğur Pabuççuoğlu, Prof.Dr.Aydanur Kargı, Prof.Dr.Kutsal Yörükoğlu, Prof.Dr.Meral Koyuncuoğlu, Prof.Dr.Sülen Sarıoğlu, Prof.Dr.Özgül Sağol, Prof.Dr.E.Burçin Tuna, Prof.Dr.Sermin Özkal, Doç.Dr.E.Çağnur Ulukuş'a da teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Öğr.Gör.Uzm.Dr.Duygu Gürel, Uzm.Dr.Mehtat Ünlü, Uzm.Dr.Merih Güray Durak ve değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Tezimin histokimyasal boyama aşamasında her türlü yardımını ve desteğini gördüğüm Başteknisyen Yahya Tufan Orhan ve Teknisyen Salih Öztürk'e teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalında görevli Dr.Deniz Utku Altun'a teşekkür ederim.

Anabilim Dalı'nın sekreter, teknisyen, laborant ve personeline de teşekkürlerimi sunarım. Tezimin her aşamasında yardımını ve desteğini gördüğüm aileme de teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### **Displastik nevüslerde yapısal sitolojik atipi derecesinin belirlenmesi ve bu atipinin dermal fibroplazi ile ilişkisinin araştırılması**

Dr. Ahmet BABACAN

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pathology

[ahmet.babacan@deu.edu.tr](mailto:ahmet.babacan@deu.edu.tr)

**Amaç ve hipotez:** Malign melanomun kesin nedeni bilinmemesine karşın çalışmalarda DN varlığı melanom riskini artıran önemli bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Araştırmacılar, displastik nevüsleri yapısal ve sitolojik özelliklerine göre derecelendirmeyi önermektedir. Genellikle yapısal ve sitolojik atipi derecelendirmeleri arasında önemli ölçüde korelasyon izlenmektedir. DN'lerdeki dermal fibroplazi konsantrik ve lamellar fibroplazi şeklinde olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı displastik nevüslerde yapısal ve sitolojik atipi derecesini belirlemek ve bu atipinin dermal fibroplazi ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** 2003-2008 yılları arasında displastik nevüs tanısı alan 71 hastaya ait, 93 adet parafin blok bu çalışmanın gerecidir. Bloklardan hazırlanan, 4µm kalınlıkta, hematoksilin & eosin (H&E) boyalı kesitler ışık mikroskopunda incelenerek, yapısal ve sitolojik özelliklerine göre atipileri derecelendirilmiştir. Bu derecelendirmede, aşağıdaki özelliklerin intraepidermal ya da bileşke komponentte varlığı ya da yokluğu kaydedilmiştir. (1) Yapısal; sınırlanım, simetri, nestlerin kohezyonu, suprabazal melanositler, konfluens ve tek hücreli proliferasyon, (2) Melanosit sitolojisi; yuvarlak / ökromatik nükleus, nükleer genişleme, hücre büyümesi ve nükleol belirginliği. Her bir kritere 0 ya da 1 değeri verilmiştir. Yapısal ve sitoloji toplam skoru her olgu için elde edilmiştir. Kesitlere Masson Trikrom histokimyasal boyaması uygulanmış ve semikantitatif olarak değerlendirilerek fibroplazi var (1) ya da (0) şeklinde skorlanmıştır.



**Bulgular:** Çalışma kapsamına alınan 71 olgunun tamı sırasındaki yaşları 12 ile 75 yıl arasında değişmekte olup, ortanca değeri 33.62'dir. Olguların 32'si kadın (%45.1), 39'u ise erkektir (%54.9). Lezyonlar 71 hastaya ait 93 adet (33 adet bileşke ve 60 adet bileşik) nevüsten oluşmaktadır. Olgular yapısal atipi derecesine göre, 28 olgu (%30.1) hafif derecede, 48 olgu (%51.6) orta derecede ve 17 olgu (%18.3) şiddetli derecede yapısal atipili olarak skorlanmıştır. Sitolojik atipi derecesine göre 9 olgu (%9.7) hafif derecede, 28 olgu (%30.1) orta derecede ve 56 olgu (%60.2) şiddetli derecede sitolojik atipiyeye sahiptir. Yapısal ve sitolojik atipi derecesi arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir ( $r=0.084$ ).

Hafif yapısal atipili 6 olguda (%21.4), orta derecede yapısal atipili 31 olguda (%64.6), şiddetli derecede yapısal atipili 12 olguda (%70.6) , hafif sitolojik atipili 1 olguda (%11.1), orta derecede sitolojik atipili 10 olguda (%35.7) ve şiddetli derecede sitolojik atipili 10 olguda (%67.9) dermal fibroplazi saptanmıştır. Sitolojik ve yapısal atipi derecesi ile fibroplazi varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

**Sonuç:** Displastik nevüsler yapısal ve sitolojik atipi ile karakterize olup, bu özellikleri nedeniyle morfolojik ve biyolojik olarak banal melanositik nevüslerle melanomlar arasındadır. Çalışmamızda displastik nevüslerde yapısal ve sitolojik atipi derecesi arttıkça dermal fibroplazi varlığında anlamlı artış saptadık. Displastik nevüslerdeki stromal değişikliklerin histokimyasal yöntemlerle saptanması ve derecelendirilmesi, DN'lerin diğer banal nevüslerden ayrımında yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Displastik nevus, atipi derecelendirmesi, dermal fibroplazi

## SUMMARY

### **Evaluation of the grade of cytologic atypia in dysplastic nevi and it's relationship with dermal fibroplasia**

Dr. Ahmet BABACAN

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pathology

[ahmet.babacan@deu.edu.tr](mailto:ahmet.babacan@deu.edu.tr)

**Aim and hypothesis:** The exact cause of melanoma is unknown, despite many studies showed the existence of melanocytic dysplastic nevi as an important factor in increasing the risk of melanoma. Investigators suggested that dysplastic nevi should be graded with architectural and cytologic features. Generally there is a significant correlation between architectural and cytologic degree in different groups of patients.

Dermal fibroplasia in DN can be in concentric or lamellar form. In our study we aim to describe architectural and cytologic degree of atypia and to evaluate the relationship between this atypia and dermal fibroplasia

**Materials and methods:** Ninety three biopsies obtained from 71 patient who were diagnosed between 2003-2008 as dysplastic nevi are included in this study. Four µm thick H&E stained slides were prepared from paraffin blocks were evaluated by light microscopy and were graded according to architectural and cytologic features. In this grading the following features were recorded in the presence or absence of intraepidermal or junctional component. (1) *Architecture*: circumscription, symmetry, cohesiveness of nests, suprabasal melanocytes, confluence, and single-cell proliferation; (2) *Cytology of melanocytes*: round/euchromatic nuclei, nuclear enlargement, cell enlargement, and prominent nucleoli. Each criterion was given a value of 0 or 1, and a summation score was obtained for both architecture and cytology in each case. Masson Trichrome stain has been applied to the tissue sections and a semiquantitative evaluation of fibroplasia was performed and scored as positive (1) or negative (0).

**Results:** The study included 71 patients from the ages at diagnosis ranged from 12 to 75 years, and median is 33.62 . Of the cases, 32 (45.1 %) were female patients, while 39 (54.9 %) were male. Lesions are composed of 93 nevi of 71 patients ( 33 junctional and 60 compound nevi).

The cases of 28 patients by the degree of architectural atypia (30.1%) mild, 48 cases (51.6%) moderate and 17 cases (18.3%) were scored as severe architectural atypia. The degree of cytologic atypia in 9 cases (9.7%) mild, 28 cases (30.1%) moderate and 56 cases (60.2%) severely atypical cytologic features. There was a significant correlation between the degree of architectural and cytological atypia ( $r = 0.084$ ). Slight architectural atypia in 6 cases (21.4%), moderate architectural atypia 31 cases (64.6%), severe architectural atypia in 12 cases (70.6%), mild cytologic atypia 1 case (11.1%), moderate cytologic atypia 10 cases (% 35.7) and severe cytologic atypia 10 cases (67.9%) had dermal fibroplasia. A significant relationship was found between the presence of fibroplasia and the degree of cytologic and architectural atypia.

**Conclusion:** Dysplastic nevi is characterized by architectural and cytological atypia histologically and because of this features, morphologically and biologically they are between the common melanocytic nevi and melanoma. As the architectural and cytological atypia degree increases in dysplastic nevi in our study, we found a significant increase in the presence of dermal fibroplasia. Detection and grading of stromal changes in dysplastic nevi by histo-chemical methods, may be helpful to distinguish DN's from other banal nevi.

**Key words:** Dysplastic nevi, grading atypia, dermal fibroplasia

## GENEL BİLGİLER

### **1. DİSPLASTİK NEVÜSLER**

Clark ve ark. tarafından atipik nevüsün histolojik tanımlanmasından beri, tartışmalar histolojik değişikliklerin bireylerdeki melanom riski ve ailesel melanom ilişkisi etrafında odaklanmıştır (1). Sonraki çalışmalarda atipik nevüslerin iki klinik tipi vurgulanmaktadır. Familial DN sendromu; ailevi veya kişisel melanoma öyküsü ile birlikte çok sayıda nevüs varlığıdır. Sporadik DN sendromu; herhangi bir aile öyküsü olmaksızın değişik sayılarda bu nevusların varlığıdır (2,3). DN sendromunda bulunan melanositik nevuslar histolojik olarak melanositik displazi göstermekte ve mikroskopik görünüşleri belirgin neoplazi artış riski ile ilişkilendirilmektedir (2).

Terminolojiyi geliştirmek, DN'un erken melanom ilişkisinin tanımlamak ve problemler üzerinde uzlaşma için 1992 yılı NIH konsensusunda DN terimi yerine yapısal ve sitolojik atipi içeren nevüs (NAD) tanımlaması önerildi. Tanı için gerekli histolojik kriterler asimetri, subepidermal fibroplazi, değişik büyüklükte yuvalanmalar ve rete uçlarında köprüleşme yapan içsi veya epitelioid melanositlerin oluşturduğu lentiginöz melanositik hiperplazi şeklinde tanımlanmıştır. İntraepidermal melanositlerin dermal komponentin bitiminden itibaren tek veya nest şeklinde devam etmesi tanıda önemli bir kriter olarak belirlenmiştir. Değişken derecede dermiste kan damarları etrafında lenfositik infiltrat sıklıkla izlenmiştir (4).

Sitolojik atipi gösteren tüm nevüsler örneğin genital nevuslar, akral nevuslar, neonatal ve çocukluk çağı nevusları sitolojik atipi göstermesine rağmen DN kategorisine alınmazlar. Benzer şekilde banal nevuslar da fokal sitolojik atipi gösterebilmektedir (5).

Clark ve ark. melanositik displazi tanısında yapısal ve sitolojik atipiyi birlikte gözönünde bulundurmakta ve sitolojik atipinin olmadığı durumlarda DN tanısı vermemektedirler (6). DN tanısı için major ve minör kriterler tanımlanmıştır=

#### **Major kriterler**

1. Atipik nevomelanositlerin bazal proliferasyonu. Bileşik DN'lerde dermal komponent bitiminden itibaren, yanlarda en az 3 rete boyunca asimetrik bazal nevomelanositik proliferasyonun devam etmesi (omuz belirtisi).
2. "Lentiginöz melanositik displazi" ve "epitelioid melanositik displazi" morfolojisindeki tek tek ya da nestler şeklinde atipik-displastik hücrelerin varlığı.

## **Minör kriterler**

1. Papiller dermal fibroplazi (Konsantrik eozinofilik fibroplazi, lameller fibroplazi).
2. Papiller dermiste perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu.
3. Yeni damar oluşumları ya da önceden var olan damarların belirginleşmesi.
4. Retelerin füzyonu.

Tanı iki major ve en az iki minör kriterin bulunmasıyla konulur (7).

Konsantrik eozinofilik fibroplazi genellikle melanositik atipili yada atipisiz lentiginöz epidermal ve melanositik hiperplazi ile ilişkilidir. Bu stromal patern en sık bileşke nevüslerde gözlenmekte ve lameller fibroplaziden daha kolay tanınmaktadır. Görünüm olarak dermal papillarda reteler arasında ve reteleri çevreleyen parlak eozinofilik bant şeklindedir. Genellikle papiller dermis altında izlenir ve bu farklı stromal paterniyle retiküler dermisten ayrılır. Ekstrasellüler matriks değişikliklerinden farklı olarak konsantrik eozinofilik fibroplazi alanlarında fibroblastlar artmıştır. Bant kalınlıkları 15-20  $\mu\text{m}$ 'dur, bazen 40  $\mu\text{m}$ 'a ulaşmaktadır. Fibriler yapısı epidermal bazal membrana paralel uzanma eğilimindedir, fakat fibriler kalınlık epidermal bazal membrandan kalındır. Fibril genişliği 1-3  $\mu\text{m}$ 'dir. Kollajen tip 4 immünohistokimyası ve PAS-giems histokimyasında bu fibriller epidermal bazal membrandan daha kalındır ve görünüş olarak diğer kollajen formlarına benzemektedir (8).

Lameller fibroplazi en belirgin stromal paternidir. Dermise doğru yayılan neoplastik stroma içinde ince kollajen fibril tabakaları arasındaki epidermise paralel uzamış fibroblast kümelerinden oluşur. Bu kümeler dermoepidermal bileşkeden uzaklaştıkça incilir ve sonuçta üçgenin küt ucu şeklinde sonlanır. Üçgenin boyu 75-100  $\mu\text{m}$  arasında değişirken, taban uzunluğu 75-150  $\mu\text{m}$  arasındadır. İnvaziv melanom alanında oluşan lameller fibroplazide bazı melanom hücreleri kollajen tabakaları arasında hapsolür. Sonuçta oluşan yapı melanom hücre sıralarının kollajen tabakaları ile birbirini izleyen sıralanması şeklinde görülür (8).

### **1.1) Klinik özellikler**

DN'ler melanomlarla benzer klinik özellikler içerir. Tanımlanan "ABCDs" kriterleri şu şekildedir:

1. "Asymmetry", Asimetri
2. "Border irregularity", Sınır düzensizliği
3. "Color variability", Renk değişiklikleri
4. "Diameter ", Çapın 5 mm'den büyük olması.

Bu kriterler şüpheli lezyonları tanımlamakta faydalı olmakla birlikte, sadece bu kriterlerle DN'leri diğer pigmente lezyonlar ve melanomlardan ayırmak zordur (9).

Clark ve ark. ilk olarak alacalı renk değişikliği ve düzensiz sınırlı, 5 mm'den büyük nevüsleri DN olarak tanımlamış ve daha doğru kriterler yerleşinceye kadar bu özellikleri kullanmışlardır (1, 10). Kelly ve ark. makuler komponentin izlendiği düzensiz pigment dağılımı, sınır düzensizliği, zeminde eritem, 5 mm'den fazla büyüklük gibi kriterlere göre DN'leri klinik özelliklerine göre tanımlamışlardır (11).

Sınırları belirsiz veya iyi sınırlı olmayan süperfisyel yayımlı melanomla karşılaştırıldığında DN'ler daha az düzensizdir ve keskin sınırlıdır. Lentigo malign melanom DN'e benzemekle birlikte, genellikle daha büyüktür ve daha fazla pigment değişikliği ve asimetri gösterir. Sıklıkla uniform sarımsı kahverenkli görünümündedir (12).

Son birkaç yılda DN'lerin melanomun direk prekürsörü olmasa bile major risk faktörü olduğu epidemiyolojik (1, 13, 14), morfolojik (1, 13-16), immünohistokimyasal (17- 20), genetik (22-27) çalışmalarla desteklenmektedir.

## **1.2) Epidemiyolojik özellikler**

KMM'lu olgulardaki DN bulunma insidansının yüksek olması DN'lü hastalarda, KMM gelişim riskinin arttığı söylenmektedir. Genel populasyonda DN görülme oranı %5 iken, sporadik KMM olgularında DN görülme oranı %15'tir. Ailevi MM ve sporadik MM olgularındaki DN varlığı oranı ise sırasıyla %100 ve %60'tır. DN varlığı KMM gelişim riskini sekiz kat ve daha fazla arttırmaktadır. Bir DN varlığı KMM gelişim riskini iki kat, on ya da daha fazla DN varlığı ise oniki kat arttırmaktadır (28).

Ahmet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (29) melanom özgeçmişli olan (grup A), ailede melanom öyküsü olan (grup B) ve melanom öyküsü olmayan (grup C) olgu gruplarından eksize edilen DN'ler bileşke melanosit aktivitesi, düzensiz melanositik nestler, tozsu melanin varlığı ve melanosit nükleusu büyüklüğü kriterlerine göre skorlanmıştır. İstatistiksel olarak displazi derecesi ile klinik nevüs fenotipi arasında anlamlı korelasyon bulunmamakla birlikte çok sayıda DN olanlarda displazi oranının daha fazla olduğu ve ailesel melanom hikayesi olanlarda melanom riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

KMM gelişiminde önemli bir etyolojik faktör olan UV'nin DN gelişiminde benzer etkili olduğu düşünülmektedir. KMM ve DN'e sahip hastaların fibroblastlarının UV, UV mimetik karsinojen ve 4-nitroquinoline-1-oxide karşı duyarlı olduğu bulunmuştur (30). Ayrıca, yapılan çalışmalar DN'lü hastalardaki lenfoblastik hücrelerde UV'nin indüklediği DNA hasar onarım yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir ve bu hastalardaki deri fibroblastlarının X-ray sonrası daha fazla kromatid kırılmaları gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (30).

Kromozomlarda büyük ve küçük yapısal ve sayısal anormallikler, yansıyan genel kromozomal instabiliteleri DN'lü hastalarda gösterilmiştir (28).

### **1.3) Ultrastrüktürel özellikler**

Elektron mikroskopik çalışmalar şiddetli displazili DN'ün radyal büyüyen melanomlar ile bazı ortak özellikleri paylaştığını göstermektedir (16). Bu ortak özellikler şöyle sıralanabilir:

1. Büyük displastik nevüs hücreleri,
2. Garip şekilli pleomorfik nukleuslar,
3. Gelişmiş golgi aygıtı,
4. Büyük ve düzensiz mitokondri,
5. Düzensiz yapılı anormal melanozomlar ve düzensiz melanizasyon.

DN'ün atipik melanositleri, KMM'a benzer şekilde, benign nevüsten daha fazla anormal melanozomlar içermektedir. Bu ultrastrüktürel özelliklerin benign nevüslerde gözlenmemesine rağmen DN'lerde bulunuşu, DN'ün benign ve malign melanositik lezyonlar arasında yer aldığını vurgulamaktadır (28).

### **1.4) İmmünohistokimyasal özellikler**

İmmünohistokimyasal tekniklerin uygulandığı çalışmalarda KMM'a yol açan progresyonda DN'ün orta lezyonel basamağı temsil ettiğini desteklemektedir (17). Bu özellikler;

1. Proliferasyon belirleyicisi (ki-67 ve cyclin vb) çalışmaları DN'lerdeki proliferatif aktivitenin benign nevüs (BN) ile KMM arasında olduğunu göstermektedir.
2. DN'lerde "mismatch" onarım proteinleri ekspresyonlarının BN ile KMM arasında yer aldığını göstermektedir.
3. DN'lerde p53 ekspresyonu saptanmakla birlikte, bu ekspresyon oranı malign melanomdan daha düşüktür (28) .

VEGF ekspresyonu çalışmaları ile radial büyüme fazındaki melanomlarda anjiogenezin başladığı ve progresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. DN'de primer melanomlardan daha düşük düzeyde VEGF ekspresyonu vardır (31).

Cyclin-D1 overekspresyonu orta ve şiddetli derecede sitolojik atipi gösteren DN'de hafif sitolojik atipi gösterenlerden anlamlı olarak yüksektir. Cyclin-D1 ekspresyonu spitz nevse benzer şekilde zonal paternde büyük oranda dermoepidermal lokalizasyonlu hücrelerde, daha az oranda da retiküler ve papiller dermis lokalizasyonlu hücrelerde saptanmaktadır. Cyclin-D1 ekspresyon oranı nevüsün sitolojik atipi derecesiyle korelasyon göstermektedir (32).

Ki-67 pozitif nevüs hücreleri BN ve DN'de düşük orandadır, bu pozivitite süperfisyal ve sıklıkla dermoepidermal bileşke yakınındadır. KMM'larda ki-67 nükleer boyanma paterni tüm tümör hücrelerinde yaygın olarak vardır. Benign ve malign melanositik lezyonların ayırımında ki-67 proliferasyon indeksi büyük yarar sağlamaktadır (33).

Melanositik deri lezyonlarının morfolojik, immünhistokimyasal ve moleküler zellikleri Tablo- 1 zetlenmiştir (28).



**Tablo 1.** Melanositik deri lezyonlarının morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri

ÖZELLİK	BN	DN	ERKEN KMM
<b>KLİNİK</b>			
Simetrik	Simetrik	Asimetrik	Asimetrik
Büyükklük	Küçük(5mm>)	Büyük(5mm<)	Değişken
Sınır	Regüler	İrregüler	İrregüler
Renk	Uniform	Değişken	Değişken
<b>HİSTOLOJİ</b>			
Sitolojik atipi	Yok	Düşük/şiddetli	Şiddetli
Yapısal atipi	Yok	Düşük/şiddetli	Şiddetli
<b>YAPISAL</b>			
Melanozomlar	Normal	Anormal	Anormal
Golgi	Normal	İyi gelişmiş	İyi gelişmiş
Mitokondri	Belirgin	Yoğun	Yoğun
<b>İMMÜNHİSTOKİMYASAL</b>			
MMR protein ekspresyonu	Güçlü	Orta	Azalmış
P53, HMB45 ekspresyonu	Yok	Orta	Belirgin
Proliferasyon marker ekspresyonu	Düşük	Orta	Yüksek
<b>GENETİK</b>			
MSI	-/+	+	+++
Allel kaybı	Yok	+	+++
TSG kaybı (p16ve p53)	Yok	+	+++
Onkogen değişiklikleri (ras)	Yok	+	+++

### **1.5) Genetik**

DN'de KMM'a benzer genetik değişikliklerin bulunması bu displastik lezyonların bazılarının melanom tümörogenezis sürecinde transizyonel evrelerde olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklikler;

1. Flow sitometri çalışmalarında DN'de anormal DNA içeriğinde artış,
2. "Linkage" analiz çalışmalarında KMM ve DN'lerin, 1p ve 9p bölgelerinde bulunan melanom yatkınlık genlerinin aynı pleotrofik görünümüleri,
3. DN ve KMM'da 1p, 9p ve 17p bölgelerindeki benzer allel kayıpları,
4. DN ve KMM'da aynı mikrosatellit instabilite şeklinin bulunması,
5. TP 53 ve ras gen mutasyonları,
6. DN ve yüzeysel yayılan melanomlardaki benzer DNA anormallikleri (28).

DN'deki moleküler değişiklikler komplekstir. Bunlar ekstraselüler matriks proteinleri, tümör supresor gen değişiklikleri, "mismatch" tamir proteinleri, onkogenler, bazı büyüme faktörleri ve bazı genetik değişiklikleri kapsar. KMM tümörogenezis sürecindeki eldeki veriler DN için sınırlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. DN'de saptanan moleküler değişiklikler Tablo 2 de gösterilmiştir (34).

**Tablo 2.** DN moleküler değişiklikler

GENETİK DEğİŞİKLİKLER	KROMOZOMAL BÖLGELER
Karyotip değişiklikleri	1p ve 9p
Alel kaybı	1p,9p,17p
Tümör supresor gen kaybı	
TP53	17p.13
p16/CDKN2A	9p22-21
Melastatin	15q13-q14
MMR protein değişiklikleri	
Mikrosatellit instabilite	1p32-36 ve 9p22-21
Onkogenler	
Ras gen	19q13.3-qter
Myc gen	8q24,12q24.13
Ekstra sellüler protein değişiklikleri	
İnterstisyel kollajen tip 1,3ve 6	17q21,2q31,21q22
Tenascin ve fibronektin	6p21.3,2q34
Büyüme faktörü değişiklikleri	
bFGF	4q25-27

### 1.6) DN'lerin histopatolojik özellikleri

DN'lerin sınıflandırması ve yeniden adlandırılması ile ilgili yapılan bir çalışmada melanositik nevüsler Elder (2) ve Clark (57) tarafından belirlenen histolojik özelliklere göre değerlendirilmiştir (6).

Bazalde ve retelerde melanositlerin düzensiz proliferasyonu ile birlikte epidermal hiperplazi yapısal atipi olarak değerlendirilmiştir. Nestler içinde melanosit agregasyonları oluşabilmektedir ve nestler laterale uzanma eğilimindedir, komşu reteler arasında horizontal köprüleşmeler oluşturmaktadır. Sitolojik atipi; nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi ile karakterizedir, fakat mitotik figürler seyrek. Sitolojik atipinin iki temel formu tanımlanmıştır. Birinci hücre tipi çekintili, hiperkromatik nükleusa sahiptir ve veziküler sitoplazması büzülme artefaktı göstermektedir. İkincisi ise epitelooid hücre görünümündedir, veziküler nükleusu ve melanin pigmeti içeren bol sitoplazması vardır (6).

Yapısal ve sitolojik atipiye ek olarak, dermal fibroplazi ve lenfositik infiltrat DN'de bulunmaktadır. Her ikisi de konak yanıtı olarak meydana gelmektedir. Dermal fibroplazi konsantrik veya lameller şekilde olabilmektedir. Lameller fibroplazi, papiller dermiste kalınlaşmış kollajen fibrillerin epidermise paralel, horizontal dizilimiyle oluşmaktadır. Konsantrik fibroplazi ise dermoepidermal bileşke altında reteleri çevreleyen asellüler kollajenden oluşmaktadır. Dermal lenfositik infiltrat ve dermal fibroplazi DN'ün spesifik histolojik özelliği değildir ve sıradan melanositik nevüslerde de görülebilmektedir (6).

Yapısal atipi tek başına görülebilmektedir veya sitolojik atipiyle birlikte. Şu ana kadar sadece yapısal atipi gösteren nevus bildirilmemiştir ve bu malign melanomun prekürsörü olarak sayılmamıştır(6). Displastik bileşik nevüslerde dermal komponent santralde lokalize ise lezyon simetriktir. Genellikle iyi sınırlı nestler ve dizilmiş melanositler subepidermal alanda bulunurlar. Derin dermal kısımlarda düzensiz agreagatlar daha az izlenir ve daha kompakt küçük gruplar oluşturmuş melanositik hücreler gözlenir. Daha büyük sferik intradermal nodüller genellikle yoktur bu yapıların varlığında vertikal büyüme fazındaki melanomdan şüphelenilmelidir (36).

Melanositler lezyon tabanında genellikle küçük fakat pigmente olabilmektedir. DN'de melanositler dermoepidermal bileşke ve subepidermal bölgede en belirgin nükleer atipi, nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis göstermektedir. DN tanısı için nükleer atipi gereklidir. Değişik büyüklükte, şekilde ve farklı boyanma yoğunluğu gösteren nükleuslar karakteristik olarak izlenmekle birlikte, Spitz nevüsü, pigmente iğsi hücreli nevüs, mavi nevüs, derin yerleşimli nevüslerde de melanosit nükleusları büyük olabilmekte ve nükleer özellikleri DN'lere benzemektedir. Dermal nevüs hücrelerinde mitotik figürler yok veya çok nadirdir bu alanlarda mitoz varlığında melanomadan şüphelenilmelidir (36) .

## **2. DN'lerde displazi derecelendirmesi**

Bir çok araştırmacı DN'lerde displazi derecelendirmesini savunmakla birlikte gözlemciler içi ve gözlemciler arası sonuçlar önemli oranda değişkenlik göstermektedir (37, 38). Düşük, orta ve şiddetli displazi şeklinde üç kategoride yada düşük ve yüksek dereceli displazi olarak iki kategoride displazi derecelendirilmesi önerilmektedir (38). Derecelendirme ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (39, 40).

Mc Nutt ve ark. tarafından yapılan çalışmada retrospektif olarak incelenen 20275 melanositik nevüs subjektif kriterler kullanılarak melanositlerde sitolojik atipi ve yapısal bozukluk gösterip göstermemesine göre sınıflandırılmış ve nevüsler hafif, orta ve şiddetli derecede atipili olarak derecelendirilmiştir (39).

Mc Nutt ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada hafif ve orta derecede displazili DN'ler genellikle iyi sınırlı, oldukça simetrik lezyonlardır. Yüksek derecede displazili DN'ler ise tam bir simetri göstermez, fakat epidermiste iyi sınırlıdır. Hafif ve orta derecede displazili DN'lerde nevüs hücreleri ve kümeleri çoğunlukla bozulmuş retelerde yerleşmiştir. Hafif, orta ve şiddetli derecede displazili DN'lerin büyük büyütmede sitolojik olarak özellikleri farklıdır. Mc Nutt ve ark. sitolojik derecelendirme ilgili olarak Minh ve ark.'nın (41) önerilerini temel almıştır (39) (Tablo - 3).

**Tablo 3.** DN derecelendirme kriterleri

Karakteristik özellikler	BN Atipisiz	DN Düşük dereceli	DN Orta dereceli	DN Yüksek dereceli	Melanom
Lateral uzanım	Keskin	Belirgin azalmış	Orta	Orta	Kötü
Simetri	İyi	İyi	İyi	Sıklıkla bozulmuş	Nadir
Bileşkede uzanım	Olağan değil	Olağan	Olağan	Olağan	Fazla
Retelerde distorsiyon	Bazen	Bazen	Genellikle	Daima	Bazen
Fibrozis	Regresif	Sık	Daima	Daima	Bazen
Melanosit dağılımı	Nest şeklinde	Nest şeklinde	Nest şeklinde	Nest şeklinde	Nest şeklinde
Yukarı migrasyon	Bazen santral	Nadir	Bazen santral	Bazen santral	Bazen santral ve periferik
Suprapapiller yerleşim	Az	Az	Genellikle az	Sıklıkla kapsama	kapsama
Nükleer şekil	Yaşla ilişkili	Küçük	Orta	Büyük	Orta/Büyük
Nükleol	Yaşla ilişkili	Küçük	Orta	Büyük	Büyük
Kromatin	Uniform	Kondanse	Parsiyel genişlemiş	Geniş bazı hücrelerde yoğun	Geniş, hiperkromatik ve yoğun
Mitoz/dermal	Az süperfisyel	Az süperfisyel	Az süperfisyel	Az süperfisyel	Süperfisyel ve derin mitoz

### **2.1) Hafif Sitolojik Atipi**

Melanosit nukleusları küçük bir nukleolus veya görünür bir nukleolus olmadan, ovoid-elipsoid şekilli, hiperkromatik ve girintili çıkıntılıdır. Nükleus şekli önemli ölçüde değişkendir. Sitoplazma, hücre çevresinde halo veya açık alan oluşturacak şekilde kollabedir. Bu histolojik özellikler sıklıkla bileşke zonda görülür. Melanositlerin pagetoid migrasyonu yoktur veya minimaldir. Nevüsün herhangi bir dermal komponentinde mitoz yoktur (39).

### **2.2) Orta Sitolojik Atipi:**

Büyük büyütmede nevus hücrelerinin nukleusu şekil ve kromatin açısından oldukça değişkendir. Birçok nukleus, bazal keratinosit boyutuna ulaşmıştır. Elipsoidal veya romboidal şekillidir. Hiperkromatiktir ve sıklıkla merkezinde küçük bir nukleolus vardır. Sıklıkla sitoplazma genişlemiştir. Hücre çevresinde halo göstererek fiksasyonda kollabe olmayabilir. İntraepidermal atipik mitozlar yoktur ve hatta daha derin dermal komponentte de tipik mitozda görülmez. Çok az sayıda normal görünümlü mitoz nevusun üst dermal bölümünde, epidermis kenarında veya deri eki epitelinde görülebilir (39).

### **2.3) Şiddetli Atipi**

Dikkatli bir inceleme üzerine lezyonun ortasında tek hücrelerin yukarı migrasyonu bazen bulunabilmesine rağmen, nevus hücre kümeleri baskındır. Lezyonun periferinde pagetoid migrasyon yoktur. Dermal komponent fazla olma eğilimindedir ve kümeler daha düşük derecede atipili lezyonlardan daha selülerdir. Stroma melanositik kümelerin arasına girer ve melanofaj, lenfositlerle beraber kollajen içerir. Büyük büyütmede şiddetli atipinin ana ayırıcı özellikleri nukleusun büyümesi ve genellikle komşu keratinosit nukleusundan büyük olmasıdır. Melanomda beklendiği gibi her alanda devam eden bir atipi yoktur. Nukleolus genellikle belirgindir. İğsi ve yuvarlak epitelooid nukleusun her ikisi de vardır. Bileşke komponentte mitozlar olabilir, fakat derin dermal komponentte mitoz olmayışı önemlidir. Derin dermal kısımda devam eden atipi yoktur (39).

Mc Nutt ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada hafif derecede displazili DN olgularının özgeçmişinde MM bulunma oranı %5.7 , orta derecede displazilide % 8.1 ve şiddetli derecede displazili %19.7 dir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( Ki kare,  $p \leq 0.001$ ), fakat bu hastalardaki melanom yaşam süresi artışının gözlenmesinin kontrolü olmadığı belirtilmektedir .

## AMAC

DN'ler banal nevüslerle melanoma arasında histolojik özellikler göstermektedir. Birçok grup yaptıkları çalışmalarda banal nevüs, DN ve KMM arasındaki moleküler farklılıkları göstermiştir. DN'lerin biyolojik spektrumunun melanoma ilerleme yönünde olduğuna dair görüşler bulgularla desteklenmektedir (34).

Melanositik displazinin derecelendirmesinin önemi tartışmalı olmakla birlikte literatürde bir çok araştırmacı yapısal ve sitolojik özelliklerine göre DN'leri derecelendirmiştir (6, 39, 40, 42, 44, 46-49).

Diğer sistemlerde hücresel atipi, nükleer genişleme, nükleer düzensizlik, kromatin yoğunluğu ile birlikte hiperkromazi ve bazen de nükleol belirginliği ile karakterizedir. DN tanısını verirken sitolojik atipi gözardı edilebilmektedir. Sitolojik olarak az sayıda hücrede random atipi izlenebilmektedir (50).

Sitolojik atipi ile yapısal atipi arasında önemli ölçüde korelasyon izlenmektedir (42, 48). Bir kısım araştırmacılar düşük ve orta dereceli displazi (40), bir kısım araştırmacılar da düşük, orta, yüksek dereceli displazi (39, 42) şeklinde derecelendirmeyi önermektedirler.

Shors ve ark.'nın DN ve KMM risk ilişkisini değerlendirmek için yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında, KMM hastalarından alınmış atipik nevüs biyopsileri 13 dermatopatoloğun katılımıyla her bir araştırmacının rutinde kullandığı kriterler eşliğinde birbirinden bağımsız şekilde derecelendirilmiştir. Bu araştırmacılar yüksek dereceli DN'lerin melanomanın bağımsız risk faktörü olduğunu öne sürmektedirler (44).

Melanositik tümör progresyonunda parankimdeki karakteristik değişikliklerle birlikte neoplastik stromal değişiklikler birlikte ilerlemektedir. Süperfisyel yayımlı melanomların heterojen stromasında diffüz fibroplazi ile birlikte anjiogenezis, parankimal stromal etkileşim olmaması veya dar uniform konsantrik eozinofilik fibroplazi şeklinde stromal değişiklikler izlenebilmektedir (8). Melanomlarda bant benzeri lenfositik infiltratla birlikte diffüz fibroplazi daha yaygın görülmektedir (50). Fibroblastların sayıca artışı ile birlikte eşlik eden ekstraselüler matriks artışı fibroplazi olarak adlandırılabilir. Fibroplazi ile ilişkili damarların artışı da izlenebilmektedir. Bu damarların muskuler komponenti seçilememekte ve muhtemelen anjiogenez sonrası oluşan kapiller ve venüllerden oluşmaktadır. Melanositik displazili lezyonlarda artmış



karmaşık stromal değişiklikler ile birlikte eşlik eden parankimal kompleksite izlenmektedir. Bazı olgularda parankimal stromal etkileşim izlenmeyebilmektedir (8).

DN'lerde fibroplazi tipik olarak konsantrik veya lamellar şeklindedir (5-9, 28, 36, 38, 50). Lamellar fibroplazi bazen invaziv melanom tabanında da izlenebilmekte ve bazı melanom hücreleri kollajen tabakaları arasında yakalanmış izlenimi veren görünümde olabilmektedir (8). Bazı farklı lokalizasyonlarda örneğin genital tip atipik melanositik nevüslerin stromal reaksiyon paterninin DN'den farklı olduğu belli belirsiz stromaya sahip olduğu bilinmektedir (35).

Melanom tümorogenezis sürecinde dermal fibroplazinin oluşum mekanizması ile ilgili birçok görüş bulunmakla birlikte fibroplazi oluşumunun kesin nedeni ve melanom tümorogenezis sürecindeki yeri ile ilişkili tartışmalar devam etmektedir ( 8, 50-58).

Literatürde DN'lerde yapısal ve sitolojik atipi derecelendirmesi ile dermal fibroplazi ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Çalışmamızda DN'lerde yapısal ve sitolojik özelliklerine göre melanositik atipiyi derecelendirmeyi ve bu atipinin dermal fibroplazi ile olası ilişkisini göstermeyi amaçladık.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma kapsamına D.E.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı'nda 2003-2008 yılları arasında DN tanısı almış 71 hastaya ait 93 nevüs alınmıştır. Hastalara ait dosyalardan hastanın özgeçmişi, yaşı, cinsiyeti, lezyonun anatomik lokalizasyonu bulunarak kaydedilmiştir.

### **1. Histopatolojik İnceleme ve displazi derecelendirmesi**

Lezyonu temsil eden formalinde fikse dokulardan hazırlanan, arşivlenmiş parafin bloklardan elde edilen, 4µm kalınlıkta Hematoksilin & Eosin (H&E) boyalı kesitler, iki araştırmacı (AB ve BL) tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve DN tanıları doğrulanmıştır. Çalışmaya alınan olguların atipileri Shea ve ark.'nın kriterlerine göre skorlandırılmış ve derecelendirilmiştir (42). Kullanılan yapısal ve sitolojik atipi kriterleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

#### **1.1) Yapısal özellikler**

##### *1) Sınırlanma:*

Skor=0: Lezyonun her iki ucunda bileşke komponentte nest ile sonlanma

Skor=1: Her iki uçta ya da bir uçta tek hücre proliferasyonu ile sonlanma

##### *2) Simetri:*

Skor=0: Lezyonun tamamının simetri göstermesi (bileşke ve intraepidermal komponentler, kenarlarda en az iki rete boyunca bileşke komponentin devam etmesi, bileşkedeki nestlerin boyutu ve stromal yanıt kriterleri kullanılarak)

Skor=1: Bunlar dışında asimetri göstermesi.

##### *3) Kohezyon:*

Skor=0: Bileşkede %50'den fazla nestin kohezyon göstermesi

Skor=1: Diğer durumlar.

##### *4) Suprabazal melanositler:*

Skor=1: Epidermal bazal membran yukarısında intraepidermal olarak yerleşmiş tek tek veya nest oluşturmuş melanositlerin iki büyük büyütme alanından (BBA) daha fazla alanda varlığı

Skor=0: Diğer durumlar.

##### *5) Konflüens:*

Skor=1: Bileşkede melanositik nestler arasında %50 den fazla köprüleşme veya devam eden tek melanositik hücre proliferasyonu varlığı

Skor=0: Diğer durumlar.

Elde edilen skorların toplamı ile yapısal atipi derecesi belirlendi.

6) Tek hücre proliferasyonu:

Skor=1: Bileşkede %20 den fazla tek melanositik hücre proliferasyonu varlığı

Skor=0: Diğer durumlar

- 0-1= Hafif derece yapısal atipi (HYA)
- 2-3 = Orta derece yapısal atipi (OYA)
- 4-6 = Şiddetli derecede yapısal atipi (ŞYA)

## 1.2) Sitolojik özellikler

1) Nükleer şekil ve boyanma:

Skor=0: Nükleus yuvarlak-oval şekilli ve ökromatik ise

Skor=1: Diğer durumlar.

2) Nükleer büyüklük:

Skor=1: Melanosit nükleus çapı, bazal keratinosit nükleus çapından büyük ise

Skor=0: Diğer durumlar.

3) Nükleol belirginliği:

Skor=1: Hücrelerin %50'sinden fazlasında nükleol belirginliği

Skor=0: Diğer durumlar.

4) Hücre büyüklüğü:

Skor=1: Hücre boyutu, bazal keratinosit nükleus boyutunun 2 katından daha büyükse

Skor=0: Diğer durumlar.

Elde edilen skorların toplamı ile sitolojik atipi derecesi belirlendi (42).

- 0-1 : Hafif derece sitolojik atipi (HSA)
- 2 : Orta derece sitolojik atipi (OSA)
- 3-4 : Şiddetli derecede sitolojik atipi (ŞSA)

**Tablo 4.** Yapısal ve sitolojik atipi derecelendirme kriterleri

<b>Yapısal bozukluk</b>	0	1
Bileşke komponentte her iki uçta nestle sonlanım	Var	Yok
Simetri	Var	Yok
%50 den fazla nest kohezyonu	Var	Yok
Suprabazal melanositler	Yok	Var
%50 den fazla konfluens	Var	Yok
Tek hücre proliferasyonu yok veya fokal	Var	Yok
(0-1): Düşük (2-3): Orta (4-6): Şiddetli		
<b>Sitolojik atipi</b>		
Nükleus yuvarlak, oval, ökromatik	Var	Yok
Nükleus boyutu > bazal keratinosit nükleusu	Yok	Var
Nükleol belirginliği	Yok	Var
Hücre çapı > 2x bazal keratinosit nükleus çapı	Yok	Var
(0-1): Düşük (2): Orta (3-4): Şiddetli		

## **2. Histokimyasal değerlendirme**

DN'deki dermal fibroplaziyi ortaya çıkarmak için olgulara ait lizinli boş kesitlere masson trikrom histokimyasal tekniği uygulanmıştır (43).

Masson Trikrom histokimyası ile boyanan olgular iki araştırmacı tarafından ışık mikroskopisi altında değerlendirilerek, semikantitatif olarak fibroplazi var (1) ve fibroplazi yok (0) şeklinde skorlandı.

## **3. İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizde olguların yapısal ve sitolojik derecesi, histokimyasal boyanma özellikleri değerlendirildi. DN'lerin atipi dereceleri ile histokimyasal (Masson Trikrom) boyanma skorları arasındaki ilişki araştırıldı.

Çözümlemelerde SPSS 15.0 ve Epi Info 2002 Statcalc programları kullanıldı ve ki kare testi uygulandı. Anlamlılık için p değerinin 0.05'den küçük saptanması koşulu arandı.

## **BULGULAR**

### **1. Klinik Özellikler**

Çalışma kapsamına alınan 71 olgunun tanı anındaki yaşları 12-75 arasında olup ortanca değeri 33.62'dir. Olguların 32'si kadın, 39'u erkektir. Lezyonlar 71 hastaya ait 93 adet melanositik nevüsten oluşmaktadır. DN'lerin 33 'ü (%35.5) bileşke, 60'ı (%64.5) bileşik DN'dür. Olguların anatomik lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo-5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Olguların anatomik lokalizasyonlarına göre dağılımı

Anatomik lokalizasyon	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Gövde	66	71,0
Kol	7	7,5
Bacak	11	11,8
Belirtilmemiş	9	9,7
Total	93	100,0

### **2. Atipi derecelendirmesi**

#### **2.1) Yapısal Özellikler**

Bileşke melanositlerde konfluens 49 olguda (%52.7) (Şekil 1), bir veya her iki uçta nestle sonlanmanın kaybı 42 olguda (%45.2) (Şekil 2) ve tek hücreli melanositik proliferasyon varlığı 35 olguda (% 37.6) (Şekil 3) gözlenmiştir ve bunlar en sık görülen yapısal bozukluklardır.

Asimetri 25 olguda (%26.9) (Şekil 4), non-koheziv nest varlığı 31 olguda (%33.3) (Şekil 5), suprabazal melanositik yayılım 21 olguda (%22.6) (Şekil 6) izlenmiştir. Olguların yapısal atipi özellikleri Tablo 6.da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Olguların yapısal özellikleri

	Skor=0		Skor=1	
	n	%	n	%
Sınırlanma	51	54.8	42	45.2
Simetri	68	73.1	25	26.9
Kohezyon	62	66.7	31	33.3
Suprabazal melanositler	72	77.4	21	22.6
Konfluens	44	47.3	49	52.7
Tek hücre proliferasyonu	58	62.4	35	37.6

28 olguda (%30.1) HYA, 48 olguda (%51.6) OYA , 17 olguda (%18.3) ŞYA bulundu. Olguların yapısal atipi dereceleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Olguların yapısal atipi dereceleri

	Olgu sayısı(n)	Olgu yüzdesi (%)
HYA	28	30.1
OYA	48	51.6
ŞYA	17	18.3
Toplam	93	100

## 2.2) Sitolojik Özellikler

Anormal nükleer şekil ve boyanma paterni 54 olguda (%58.1), büyük hücre çapı 79 olguda (%84.9) (Şekil 7), nükleol belirginliği 62 olguda (%66.7), belirgin nükleer büyüme 59 olguda (%63.4) (Şekil 8) izlendi. Sitolojik özellikler Tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Olguların sitolojik özellikleri

	Skor=0		Skor=1	
	n	%	n	%
Anormal nükleer şekil ve boyanma	39	41.9	54	58.1
Nükleer büyüklük	34	36.6	59	63.4
Nükleol belirginliği	31	33.3	62	66.7
Hücre büyüklüğü	14	15.1	79	84.9

Dokuz olguda (%9.7) HSA, 28 olguda (%30.1) OSA ve 56 olguda (%60.2) ŞSA saptandı. Olguların sitolojik atipi derecelendirme oranları Tablo 9’da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** Olguların sitolojik atipi dereceleri

	Olgu sayısı(n)	Olgu yüzdesi (%)
HSA	9	9.7
OSA	28	30.1
ŞSA	56	60.2
Toplam	93	100

### 3. Histokimyasal değerlendirme

HYA’li 6 olguda (%21.4), OYA’li 31 olguda (%64.6), ŞYA’li 12 olguda (%70.6) da masson trikrom histokimyasalarında belirgin dermal fibroplazi saptanmıştır (Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Olguların yapısal atipi dereceleri ile dermal fibroplazi arasındaki ilişki

Yapısal atipi derecesi	Dermal fibroplazi		Total
	YOK	VAR	
HYA	n	22	28
	%	78,6%	21,4%
OYA	n	17	48
	%	35,4%	64,6%
ŞYA	n	5	17
	%	29,4%	70,6%
TOPLAM	n	44	93
	%	47,3%	52,7%

HSA'li 1 olguda (%11.1), OSA'li 10 olguda (%35.7) ve ŞSA'li 10 olguda (%67.9) masson trikr om histokimyelerinde belirgin dermal fibroplazi saptanmıştır (Tablo 11) .

**Tablo 11.** Olguların sitolojik atipi dereceleri ile dermal fibroplazi arasındaki ilişki

Sitolojik atipi derecesi	Dermal fibroplazi		Total
	YOK	VAR	
HSA	n	8	9
	%	88.9%	11.1 %
OSA	n	18	28
	%	64.3%	35.7%
ŞSA	n	18	56
	%	32.1%	67.9%
TOPLAM	n	44	93
	%	47,3%	52,7%

Anatomik lokalizasyonlarına göre olgular değerlendirildiğinde en sık gövde lokalizasyonunda dermal fibroplazi gözlenmiştir (31 olgu, %33.3). Dermal fibroplazinin en düşük oranda bulunduğu anatomik lokalizasyon ise koldur (5 olgu, %5.4) (Tablo 12).



**Tablo 12.** Anatomik lokalizasyonlara göre dermal fibroplazinin dağılımı

Anatomik lokalizasyon	Olgu sayısı	Dermal fibroplazi		Toplam
		YOK	VAR	
Gövde	n	35	31	66
Kol	n	2	5	7
Bacak	n	4	7	11
Bilinmeyen	n	3	6	9
Toplam	n	44	49	93

Dermal fibroplazi en sık 21-30 yaş aralığında (15 olgu), en az 61-70 yaş aralığında izlenmiştir (Tablo 13).

**Tablo 13.** Yaş gruplarına göre fibroplazi dağılımı

Yaş	Dermal fibroplazi		Dermal fibroplazi
	YOK	VAR	
11-20	4	5	9
21-30	15	15	30
31-40	4	8	12
41-50	5	4	9
51-60	3	5	8
61-70	1	0	1
71-80	1	1	2
Total	33 (46,5%)	38 (53,5%)	71 (100,0%)

#### 4. İstatiksel analiz sonuçları

Yapısal atipi derecesi ile dermal fibroplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( Ki kare,  $p<0.0001$ ).

Sitolojik atipi derecesi ile dermal fibroplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Ki kare,  $p<0,001$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Yapısal ve sitolojik atipi derecesi ile dermal fibroplazinin karşılaştırılması

Parametre (n)	Dermal fibroplazi	
	VAR	YOK
Yapısal Atipi		p<0.0001
HYA	22	6
OYA	17	31
ŞYA	5	12
Sitolojik Atipi		p<0.001
HSA	8	1
OSA	18	10
ŞSA	18	38

Yapısal atipi ve sitolojik atipi dereceleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ( $r=0.084$ ). Yapısal atipi derecelendirme parametresi olan tek hücre proliferasyonu ile sitolojik atipi parametresi olan hiperkromatik veya düzensiz şekilli nükleus arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.013$ ). Benzer şekilde, yapısal atipi parametresi olan bileşke komponentin her iki uçta nestle sonlanması ile de, sitolojik atipi parametresi olan hiperkromatik veya düzensiz şekilli nükleus arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.005$ ).

Nükleol belirginliği ile nestlerin diskohezyonu ( $p=0.013$ ) ve tek hücre proliferasyonu ( $p=0.000$ ) parametreleri arasında da anlamlı ilişki vardır.

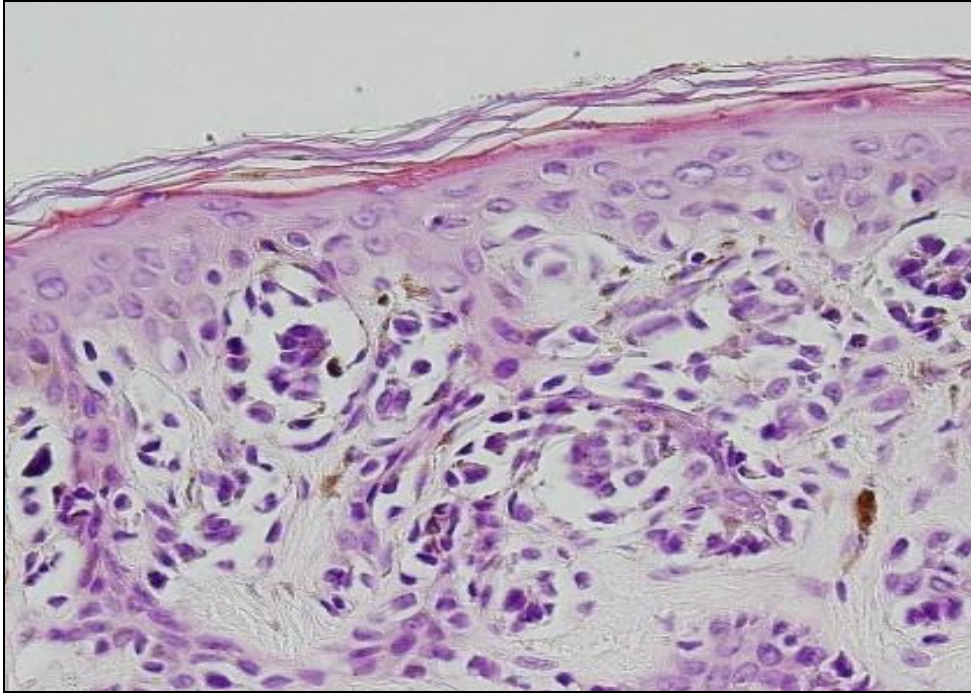
Hücre çapının bazal keratinosit nükleus çapından 2 katından fazla olması ile bileşkede melanositik nestler arasında %50 den fazla köprüleşme veya devam eden tek melanositik hücre proliferasyonu varlığı parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,011$ ).

Nükleol belirginliği ile bileşke komponentin her iki uçta nestle sonlanmaması parametreleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ( $p=0.008$ ) (Tablo-15).

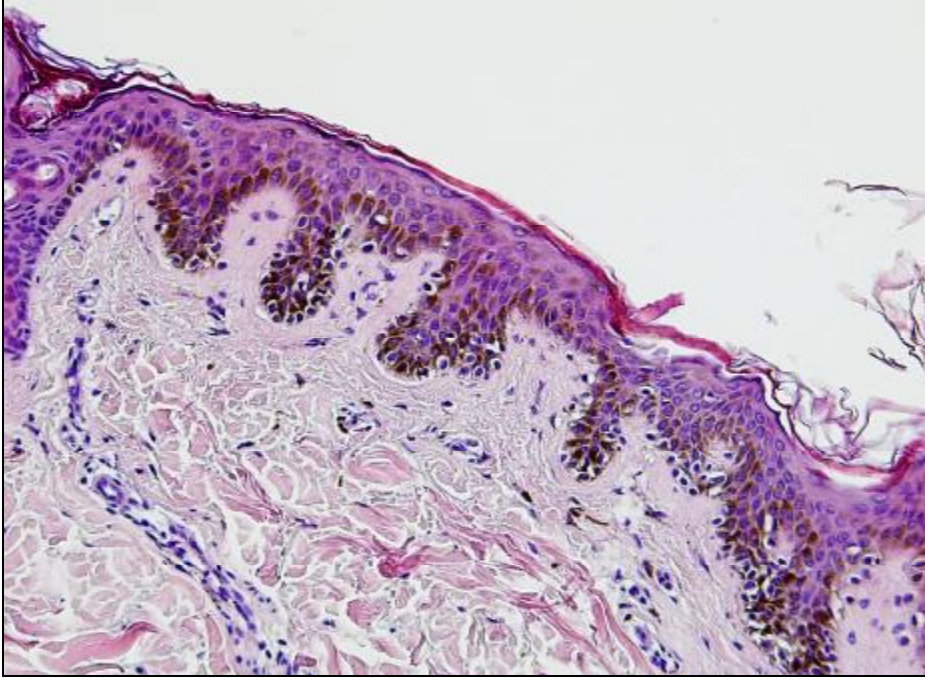
**Tablo 15.** Yapısal ve sitolojik atipi derecelendirme parametreleri arasındaki istatistiksel ilişki

	Simetri	Non-kohezyon	Suprabazal melanosit	Konfluens	Tek hücre proliferasyonu	Sınırlanım
Nükleus hiperkromatik/oval ve yuvarlak değil	0,322	0,378	0,924	0,289	0,013*	0,005*
Nükleus büyüklüğü	0,098	0,881	0,172	0,093	0,597	0,257
Nükleol belirginliği	0,077	0,013*	0,597	0,057	0,000*	0,008
Hücre büyüklüğü	0,446	0,103	0,137	0,011*	0,104	0,102

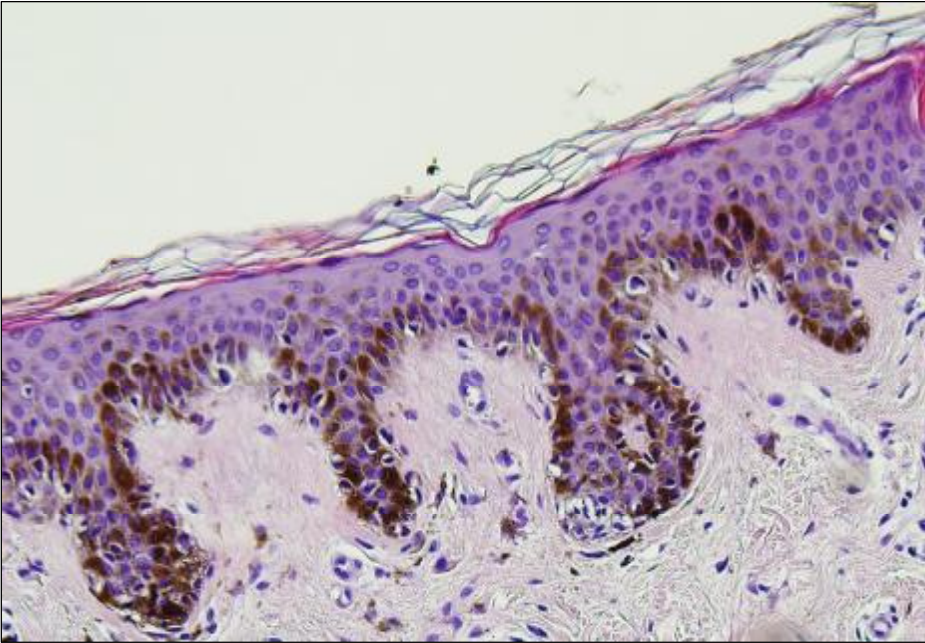
\* $p \leq 0.05$ , istatistiksel olarak anlamlı ilişki



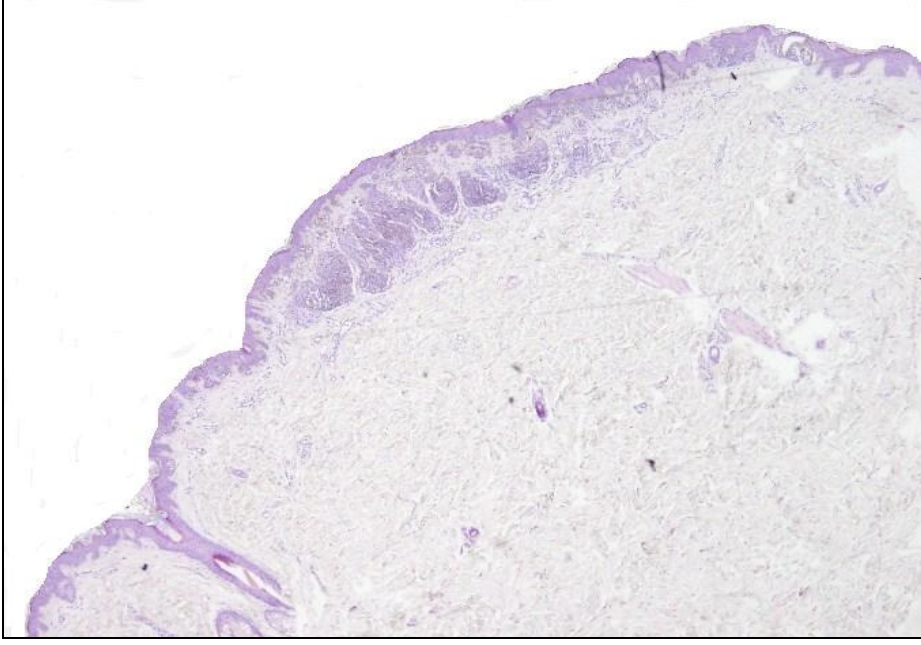
**Şekil 1.** Orta derece yapısal atipili bileşik DN’te bileşkede köprüleşen melanositik nestler (H&E, x20).



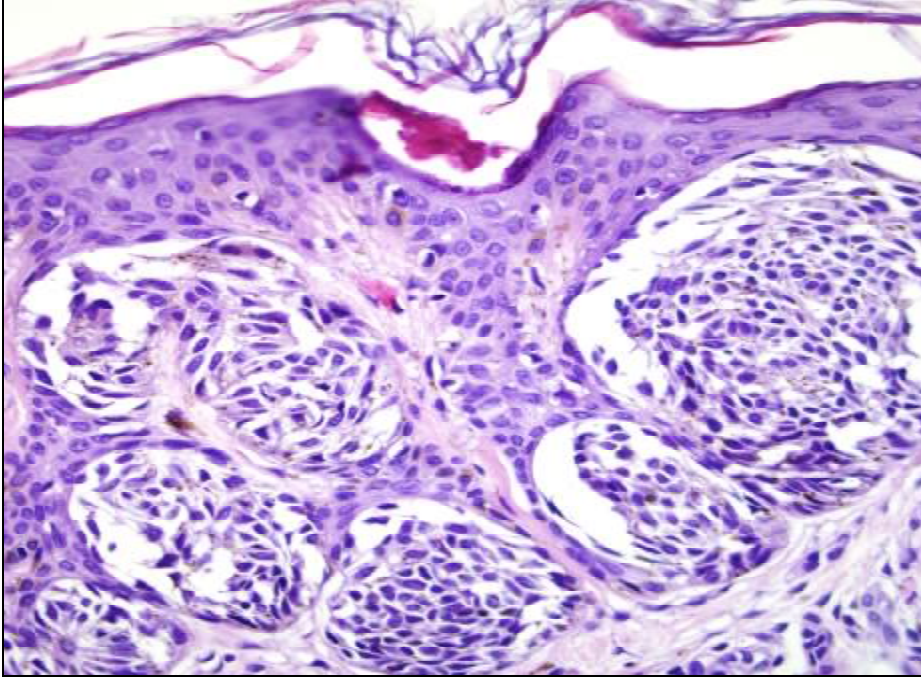
**Şekil 2. Orta derece yapısal atipili bileşke DN'te her iki uçta tek hücreli melanositik hücre proliferasyonu ile sonlanma (H&E, X20).**



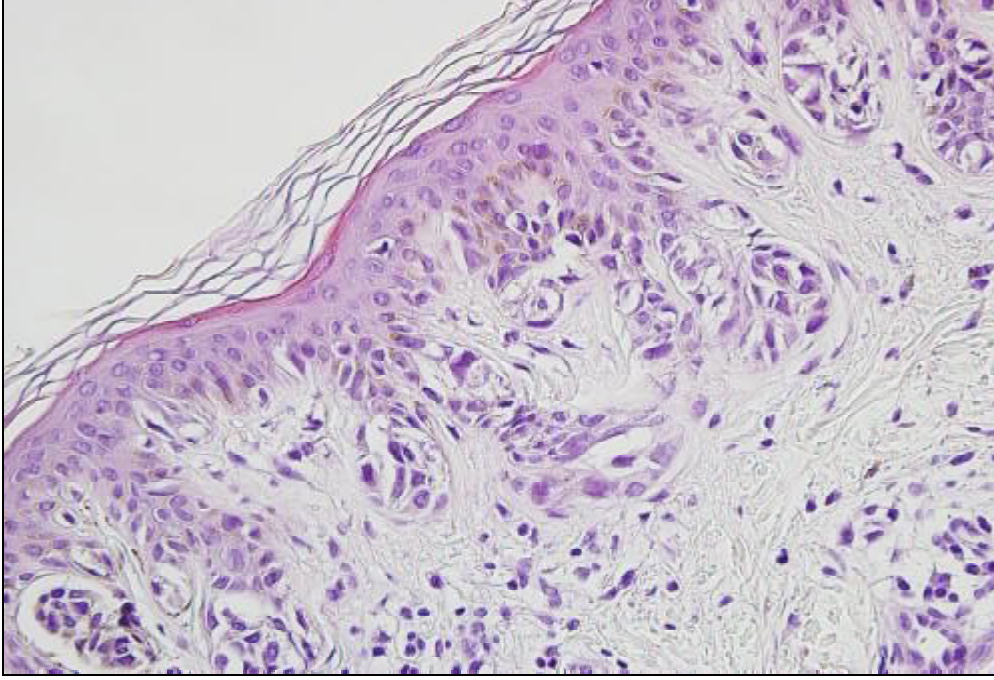
**Şekil 3. Orta derece yapısal atipili bileşke DN'te tek hücreli melanositik proliferasyon (H&E, X20).**



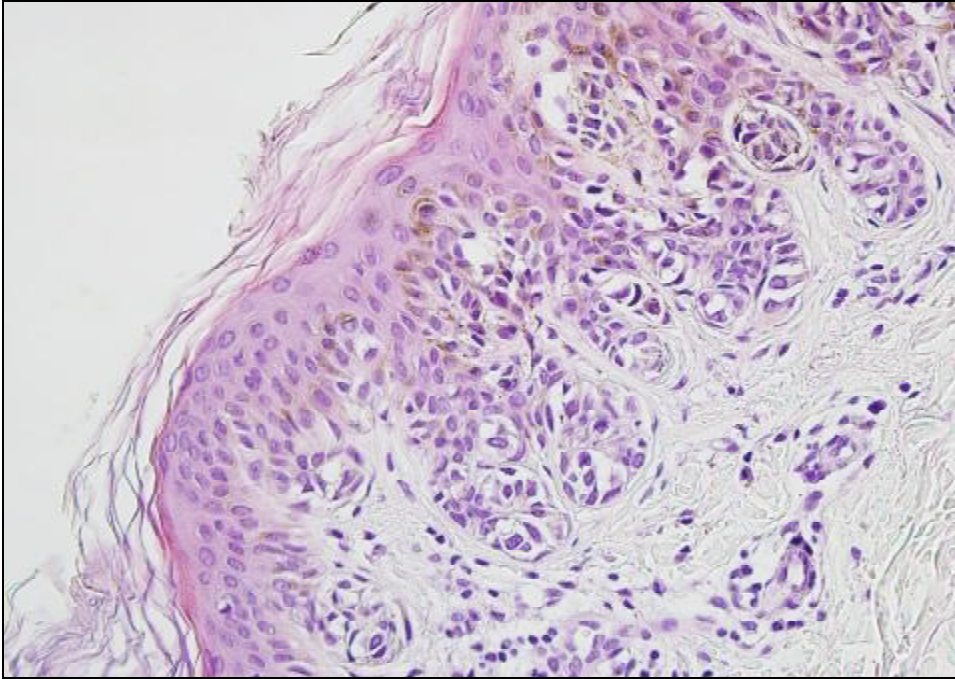
**Şekil 4. Orta dereceli yapısal atipili bileşik DN’te asimetri (H&E, X10).**



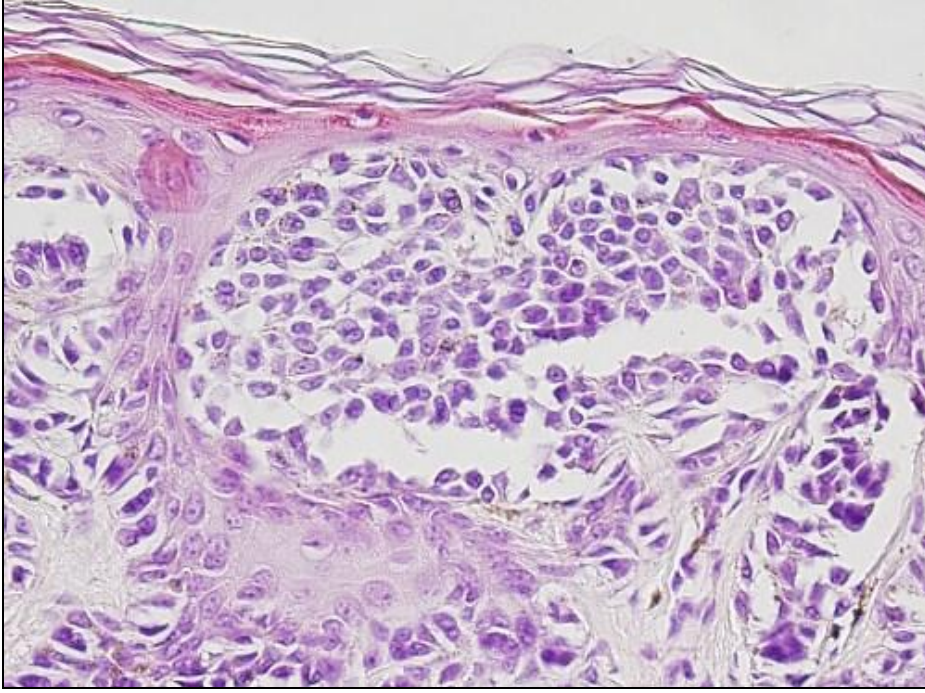
**Şekil 5. Şiddetli yapısal atipili DN’te diskoheziv nestler (H&E, X40).**



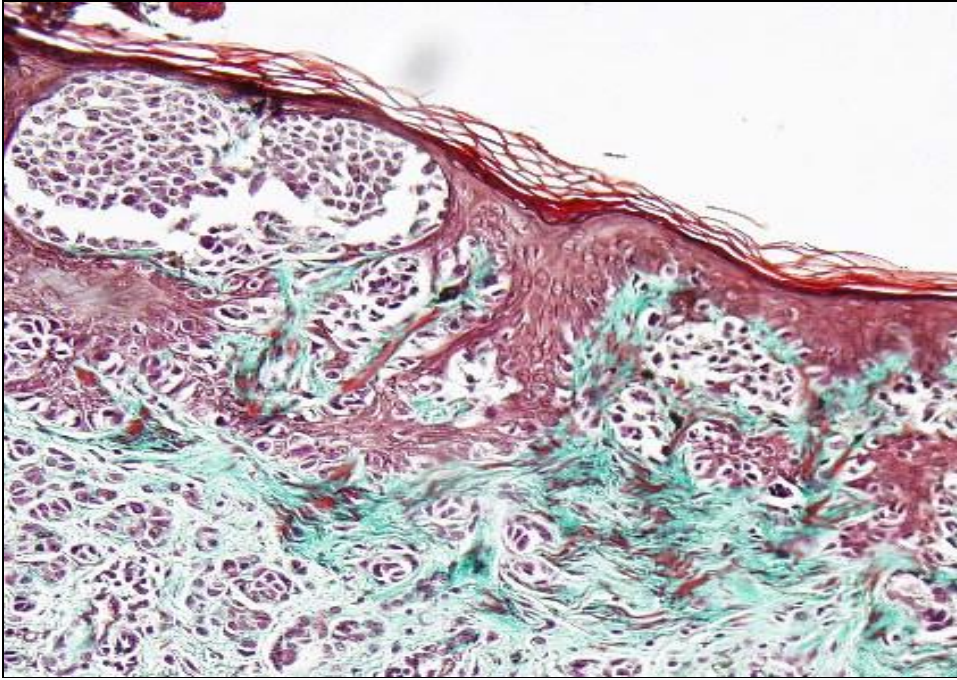
**Şekil 6. Orta derece yapısal atipili bileşke DN’te suprabazal melanositik yayılım (H&E, X40).**



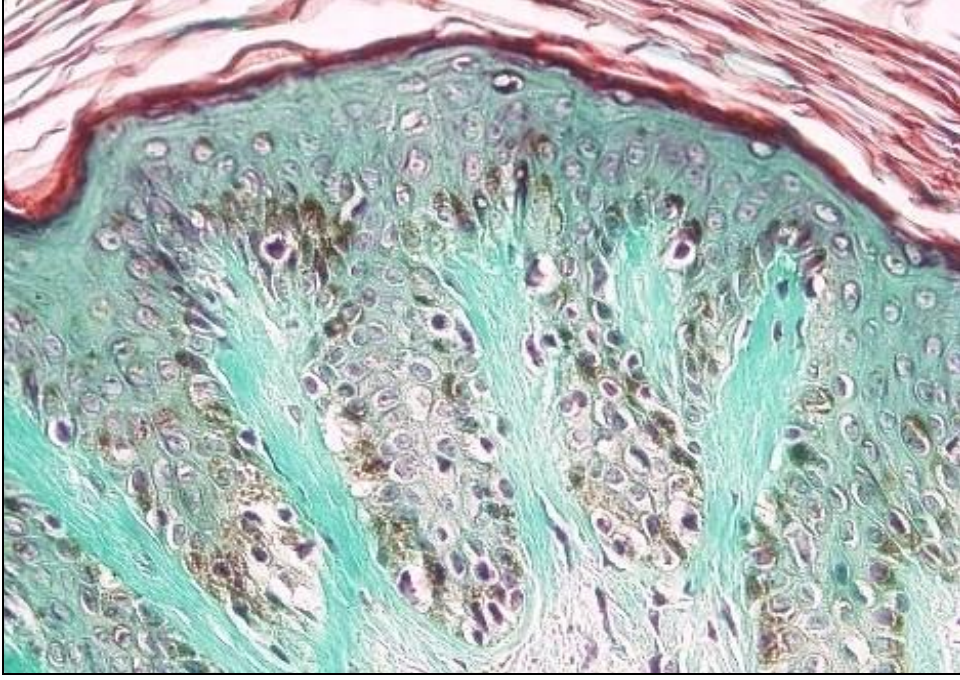
**Şekil 7. Şiddetli sitolojik atipili bileşke DN’te hiperkromatik nükleuslu, bazal keratinosit nükleusundan büyük atipik melanositik hücreler (H&E, X40).**



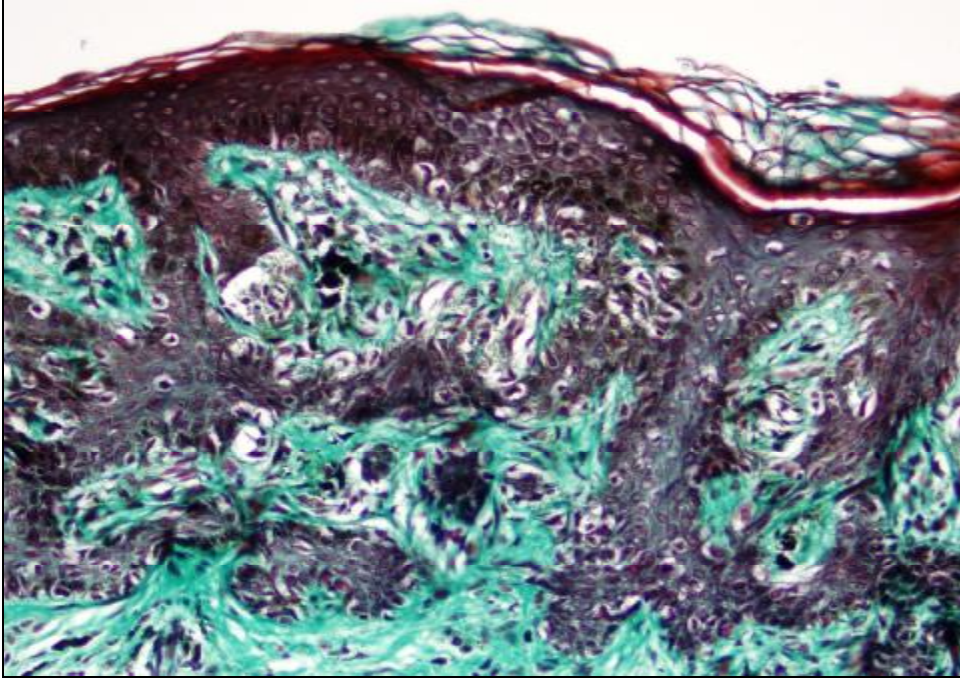
**Şekil 8. Şiddetli sitolojik atipili bileşik DN'te nükleol belirginliği (H&E, X40).**



**Şekil 9. Orta derece yapısal atipili ve şiddetli sitolojik atipili bileşik DN'te lamellar fibroplazi (Masson Trikrom, X40).**



**Şekil 10. Şiddetli yapısal atipili ve şiddetli sitolojik atipili bileşke DN'te konsantrik fibroplazi (Masson Trikrom, X40).**



**Şekil 11. Bileşik DN, konsantrik fibroplazi (Masson Trikrom, X20)**



## TARTIŞMA

DN'ler melanomlar için önemli risk faktörü ve potansiyel prekürsördür. İlk olarak ailesel melanom öyküsü olan iki olguda Clark ve ark. tarafından KMM'a transformasyon gösterilmiş "B-K mole sendromu" olarak adlandırılmıştır (1). Prekürsör lezyonlar regresyon veya progresyon eğiliminde olanlar olmak üzere iki geniş grupta incelenebilmektedir. Bazı 4 mm'den küçük dermal nevüsler geniş ölçüde regresyon eğilimindeyken, klinik olarak atipik, 5 mm'den büyük nevüsler KMM'a progresyon gösterebilmektedir (13). Familial DN sendromlu olgularda yaşam boyu KMM gelişme riski %100 oranına ulaşırken, sporadik DN sendromunda genel popülasyona göre bu risk 2 ile 8 kat daha fazladır (7). Yapılan diğer çalışmalarda genel popülasyonda DN'lerin KMM'un en önemli prekürsörü olduğu gösterilmiştir (2). Bir çok araştırmacı melanositik atipi derecelendirmesini savunmakla birlikte, araştırma sonuçları önemli oranda değişkenlik göstermektedir (37, 38). Bir çok çalışmada yayınlanmış derecelendirme kriterleri mevcuttur (39- 40, 42, 44, 46-49).

Pozo ve ark. (40) DN'leri; dermal simetri, lateral uzanım, kohezyon, epidermal melanositlerin migrasyonu, maturasyon, regresyon, nükleer özellikler, nükleer derece, melanin, inflamatuvar infiltrat ve fibroplazi kriterlerini kullanarak düşük (2-3 kriter), orta (4-5 kriter) ve yüksek (6-7 kriter) displazili olmak üzere derecelendirmiştir. Bu kriterler kullanılarak şiddetli displazili DN tanısı %99.5 oranında konurken, düşük ve orta derece DN ayrımını sağlayan anlamlı yapısal özellikler belirlenmemiştir. Düşük dereceli ve orta dereceli DN ayrımında, düşük dereceli DN'lerin nükleer pleomorfizm göstermemesi ve daha az oranda anizokaryozis dışında farklılık izlenmemiştir. Çoklu değişkenli analizde bileşkede simetri, suprabaziler melanosit varlığı ile birlikte 3 nükleer değişken (pleomorfizm, kromatin paterni ve nükleol belirginliği) derecelendirmenin major belirleyicileri olmuştur. Bu değişkenlerle güvenli şekilde düşük ve yüksek dereceli melanositik displazi ayrımı yapılabilmektedir. Derecelendirme bileşke patern özelliklerine göre yapılmış olup, suprabazal melanositik yayılımın eşlik ettiği lentijinöz melanositik hiperplazi bulgularıyla beraber nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği, hiperkromazi ve anizokaryozis varlığı yüksek dereceli, regresyon bulguları ile inflamasyon varlığında düşük-orta dereceli şeklindedir. Regresyonu histolojik olarak melanosit taşması, lamellar fibroplaziden farklı dermal fibrozis, dermiste artmış vaskülarite, melanofajlarla birlikte, değişik derecelerde lenfositik infiltrat şeklinde tanımlanmışlardır. Regresyon düşük derece atipi ile korele değilken, bunun tersine nükleer atipi derecesi ile korelasyon göstermektedir. İstatistiksel açıdan 2 nükleer değişken; pleomorfizm ve kromatin paterni şiddetli DN atipi derecesi ile negatif korelasyon göstermektedir. Stromal reaksiyon; inflamasyon ve fibroplaziyi kapsamaktadır.

Lezyonlarda değişken derecelerde lenfositik infiltrat ve dermal fibroplaziyi ise %95.1 olguda saptamışlardır. Tüm DN olguları hem yapısal hem sitolojik atipi içermektedir. Melanositik displaziyi tanımladıkları yapısal özellikler ve sitolojik kriterlerin toplamı ile hafif, orta, yüksek dereceli displazi şeklinde derecelendirme yapmışlardır. Çalışmalarında nükleer pleomorfizm ve kromatin paterni şiddetli DN atipi derecesi ile negatif korelasyon gösterirken çalışmamızda pozitif korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda DN'lerde atipiyi derecelendirirken yapısal ve sitolojik özelliklerine göre her bir parametreyi ayrı ayrı değerlendirdik. Bulunan skorların toplamı ile yapısal ve sitolojik atipi derecesini belirledik. Yapısal atipi derecelendirme kriterlerimiz arasında dermal inflamatuvar infiltrat, melanosit maturasyonu, regresyon ve dermal fibroplazi yer almamaktadır. Yapısal ve sitolojik atipi derecesi ile dermal fibroplaziyi ayrı ayrı karşılaştırıp, hem yapısal hem sitolojik atipi ile dermal fibroplazi arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık. Olgularımızın %52.7 sinde ve en sık gövde lokalizasyonunda dermal fibroplazi vardır. Olgularımızda yapısal ve sitolojik atipi derecesi arttıkça, fibroplazi görülme sıklığının arttığını gözlemledik. Pozo ve arkadaşlarının (40) çalışmalarında şiddetli melanositik displazi gösteren olgular histolojik regresyon bulguları ile negatif korelasyon göstermektedir. Dermal fibroplazi ile melanositik displazi derecesi karşılaştırılmamıştır. Derecelendirmenin temelinde bu protokoldeki standart kriterlerin varlığı veya yokluğu esasına göre skora yapılmıştır. Nükleer özelliklerin %50'den fazla melanositte görülmesi kaydıyla, büyüklük, pleomorfizm, kromatin dağılımı, nükleol belirginliği gibi kriterlere göre en az 3 kriter varlığında "yüksek nükleer atipi derecesi var" şeklinde tanımlamışlardır (40) .

Çalışmamızda sitolojik atipiyi derecelendirirken 3 veya daha fazla nükleer kriter varlığında, benzer şekilde ŞSA terimini kullandık. Olgularımızda hafif, orta, şiddetli sitolojik atipi derecesi ile fibroplazi arasında anlamlı ilişki saptadık ( $p<0.001$ ). Başka bir deyişle olgularımızdaki sitolojik atipi derecesi arttıkça dermal fibroplazi varlığında da anlamlı artış izledik. Buna göre, sitolojik atipiyi hafif, orta, şiddetli olmak üzere güvenilir şekilde derecelendirmede, fibroplazi varlığı anlamlı bir kriter olarak kullanılabilir.

Arumi ve ark. (39) tarafından yapılan çalışmada melanositik displazi derecesi arttıkça melanom özgeçmiş prevalansında artış olduğu bulunmuştur. Displaziyi derecelendirirken kullanılan yapısal kriterler herhangi bir dermal komponent ötesinde intraepidermal bileşke uzanım, retelerde kompleks distorsiyon ve dermal fibrozistir. Sitolojik kriterler ise, temel olarak nükleer büyüklük, kromatin dağılımı, nükleol belirginliği, hiperkromazi ve nükleer boyanma

değişiklikleridir. Derecelendirme sadece yapısal veya sadece sitolojik atipi kriterlerine dayandırılmamıştır. Arumi ve ark (39) çalışmalarında derecelendirmede kombine yapısal ve sitolojik özellikleri birlikte kullanmışlardır. Araştırmacılar yüksek dereceli atipili DN'e sahip kişilerde melanom gelişme riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmektedirler (39).

Arumi ve ark.'nın çalışmasında (39) melanositlerin periferik pagetoid migrasyonu atipi derecesini bir basamak yükseltirken, çalışmamızda yapısal atipi derecesine direkt etki eden bir parametredir. Serilerindeki tüm olgularda bileşke komponentin dermal komponentin bitiminden itibaren en az üç rete boyunca devam etmesi, papiller dermal fibrozis, retelerde uzama ve distorsiyon, değişken derecede lenfositik infiltrat izlenmiştir. Şiddetli melanositik displazi gösteren olguları epidermise sınırlı, fakat asimetrik olma eğilimindedir. Yerleşimi suprapapiller lokalizasyon olup pagetoid yayılım ve epidermis içi düzensiz yayılım izlenmemiştir.

Çalışmamızda yapısal atipi derecesi ile sitolojik atipi derecesi arasında anlamlı ilişki izlenmekle birlikte, farklı yapısal ve sitolojik atipi derecelerine sahip olgularımızın olduğunu gözlemledik. Arumi ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçların aksine histopatolojik değerlendirmede 33 olgumuzda bileşke DN olması nedeniyle, omuz belirtisi saptamadık. Olgularımızın tümünde dermal fibroplazi saptanmamıştır. Çalışmamızda sitolojik atipiyi değerlendirirken nükleer şekil, büyüklük, nükleol belirginliği, hücre büyüklüğü temel alınmıştır. Sitoplazmik değişiklikler ve mitoz varlığı KMM'ü düşündürmemek kaydıyla sitolojik atipi derecesine etki etmemektedir. Görüşümüz aynı olgularda farklı yapısal bozukluklar ve hücresel değişiklikler izlenebileceğinden dolayı yapısal ve sitolojik atipi derecelendirmesi ayrı ayrı yapılmalı ve bu atipi dereceleri birlikte yorumlanmalıdır.

Bergman ve ark. da melanom özgeçmiş olan kişilerde DN görülme olasılığının belirgin olarak arttığını bildirmektedir (45).

Çalışmamızda olgularımızı Shea ve ark.'nın (42) DN'lerin yapısal ve sitolojik özelliklerine göre tanımladıkları derecelendirme kriterlerine göre skorlayıp melanositik atipiyi derecelendirdik. Yapısal ve sitoloji toplam skoru her olgu için elde edildi. Shea ve ark.'nın (42) çalışmalarında istatistiksel açıdan yapısal ve sitolojik atipi dereceleri arasında korelasyon saptanmıştır. Tek hücreli melanositik proliferasyon ile hiperkromatik veya düzensiz şekilli nükleus varlığı arasında da yüksek oranda korelasyon bulunmuştur. Büyük melanositik nükleus içeren olgular, suprabazal

melanositik yayılım ve konfluen melanositik proliferasyon gösterme eğilimindedir. İlginç bir şekilde bu çalışmada büyük melanositik nükleus içeren olgular iyi sınırlı olma eğilimindedir.

Çalışmamızda da yapısal ve sitolojik atipi dereceleri arasında benzer şekilde anlamlı korelasyon saptadık ( $r=0.084$ ). Ayrıca yapısal ve sitolojik atipi derecelendirmesinin temelini oluşturan kriterler arasında yer alan hiperkromatik veya düzensiz şekilli nükleuslu melanositler ile tek hücre proliferasyonu ( $p=0,013$ ) ve bileşke komponentin her iki uçta nestle sonlanmaması ( $p=0.005$ ) parametreleri arasında anlamlı ilişki izledik. Nükleol belirginliği ile nestlerin diskohezyonu ( $p=0,013$ ) ve tek hücre proliferasyonu ( $p=0,000$ ), hücre çapının bazal keratinosit nükleus çapından 2 katından fazla büyüklüğü ile bileşkede melanositik nestler arasında %50 den fazla köprüleşme veya devam eden tek melanositik hücre proliferasyonu varlığı ( $p=0,011$ ) arasında anlamlı ilişki saptadık. Nükleol belirginliği ile bileşke komponentin her iki uçta nestle sonlanmaması ( $p=0,008$ ) parametreleri arasında da anlamlı ilişki saptadık.

Retrospektif bir çalışmanın zorluğu olarak hastaların deribilim muayeneleri, klinik atipi, renk değişiklikleri, asimetri ve sınır düzensizlikleri gibi klinik özellikleri çalışmamızda değerlendirilememiştir. Arumi ve ark.'nın (39) olgularının tümü bileşik tip DN'lerden oluşmaktadır ve olgularının tümünde dermal fibroplazi bulunmaktadır. Her ne kadar displazi derecesi arttıkça melanom özgeçmiş insidansında artış olduğunu belirtse de, fibroplazinin görülmediği yüksek dereceli melanositik displazi olguları bulunması olasılık dahilindedir. Hipotezimiz atipi derecesi arttıkça dermal fibroplazi görülme sıklığının artması şeklindedir. Bu hipotezi kanıtlamak için tüm olguların atipi derecesini belirledik. Masson trikrom ile histokimyasal boyanma sonrası dermal fibroplaziyi semikantitatif olarak değerlendirdik. Bulgularımız melanositik atipi derecesi arttıkça, dermal fibroplazi varlığında anlamlı artış izlendiğini desteklemektedir.

Shors ve ark.'nın (44) yüksek derece displazi ile ilişkili bağımsız melanom riskini değerlendiren çalışmalarında displazi derecelendirmesinde gözlemciler arası güvenilirlik zayıf olmasına karşın, DN'leri melanomun bağımsız risk faktörü olarak önermektedirler.

Weinstock ve ark.'nın (46) melanositik displazi tanısı için yaptıkları büyük vaka-kontrol çalışmalarında, melanositlerin nükleer ve hücresel özelliklerine göre displazi derecelendirilmiş, her

ne kadar dermatopatolog ve melanom uzmanlarının yaptıkları derecelendirmede uyum görülse de displazi derecelendirilmesi sadece sitolojik özelliklere göre yapılmıştır.

Literatürde derecelendirme ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen derecelendirmenin temelini oluşturan tanımlayıcı kriterler konusunda fikirbirliği yoktur. Araştırmacıların bir kısmı sadece sitolojik, bir kısmı da hem yapısal, hem sitolojik özelliklerine göre melanositik displazi derecelendirmektedirler. Bulgularımız literatürde yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde yapısal atipiyle sitolojik atipi arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Derecelendirmenin standardizasyonu ve güvenilir kriterlerin yerleşmesi için daha fazla olgu sayısı içeren, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

DN'lerdeki fibroplazi konsantrik veya lameller şeklinde olabilmektedir. Lameller fibroplazi papiller dermiste kalınlaşmış kollajen fibrillerin horizontal veya vertikal dağılımlarıyla oluşmaktadır. Konsantrik fibroplazi dermoepidermal bileşke altında rete kenarlarında devam eden geniş bant şeklinde asellüler kollajenden oluşmaktadır (5-9, 28, 36, 38, 50, 58).

Konsantrik eozinofilik fibroplazi genellikle melanositik atipi ile veya atipisiz lentiginöz epidermal ve melanositik hiperplazi ile ilişkili olup en sık prekürsör nevüslerde gözlenmektedir. Histolojik görünümü papillalarda reteler arası ve etrafında parlak eozinofilik bant şeklindedir. Genellikle konsantrik eozinofilik fibroplazi alanlarında fibroblastlar artmıştır (8). Lameller fibroplazi en belirgin stromal paternidir. Dermise doğru yayılan neoplastik stroma ince kollajen fibril tabakaları arasındaki paralel uzamış fibroblast kümelerinden oluşur. İnvaziv melanomlarda da izlenebilmektedir (8). Güçlü bir şekilde parankimal ekstrasellüler matriks ile tümör etkileşimini göstermektedir. Ayrıca konnektif doku değişikliklerine süperfisyel vasküler pleksus etrafındaki lenfosit kümelenmeleri de eşlik etmektedir (58). Lamellar fibroplazi melanositik prekürsör lezyonların progresyonunun uç noktasını işaret etmektedir. Bu değişiklikler DN ile melanom başlangıcı arasında lezyonlarda belirgin olarak izlenmektedir (13).

Clark ve ark. (8) melanositik neoplazi gelişim ve oluşum aşamasındaki parankimal stromal ilişkilerdeki progresif değişikliklerle ilgili lezyon dışı deride 7 farklı parankimal stromal etkileşim paterni tanımlamışlardır:

1. Stromanın programlı diferansiyasyonu yaygın görülen nevüslerde karakteristik regresyona yol açmaktadır.
2. DN'de melanositik nükleer atipi olmadan konsantrik eozinofilik fibroplazi olması,

3. Süperfisyal yayımlı melanomlarda metastatik özellik olmadan anjiogenezis ile birlikte fibroplazinin yaygın görülmesi,
4. Metastaz yeteneği olmaksızın prekürsör nevus ve melanomlarla birlikte lamellar fibroplazi gözlenmesi,
5. Diffüz fibroplazi ile birlikte anjiogenezis,
6. Dar, uniform konsantrik eozinofilik fibroplazi,
7. Parankimal stromal etkileşim olmaması.

Işık mikroskopik çalışmalarda nevüs hücrelerinden oluşan nestler ve melanom nestlerinin tip-IV kollajen ve lamininden oluşan bazal membran materyali ile çevrili olduğu gösterilmiştir. Bazal membran materyali değişken kalınlıkta ve amorf görünümündedir. Tip-IV kollajen, laminin ve MMP-2 sentezi melanom hücreleri kadar komşuluğundaki fibroblastlar tarafından da sentezlenmektedir. Bazal membran üretiminin çoğunlukla melanom hücreleri mi yoksa fibroblastlar tarafından mı yapıldığı bilinmemektedir. Olasılıkla melanom hücreleri ve fibroblastlardan salınan MMP-2 değişik oranda bazal membranın belirli kısımlarını yıkmakta ve invazyonun ilerlemesine yol açmaktadır. Görünüşte bazal membran, melanom hücreleri ve fibroblastlar tarafından yeniden sentez edilmektedir. Olasılıkla bazal membran materyali melanom hücrelerine karşı bariyer görevi görmektedir. Bazal membranda melanositler ile ESM arasındaki etkileşim nöral krest kaynaklı melanositlerin geri migrasyonu ile oluşmaktadır (51).

Fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve stem cell faktör (SCF) melanosit büyümesinde en önemli büyüme faktörleridir, ve bFGF- FGFR-1 ile SCF -c-kit reseptörleri ile taşınırlar. Bu büyüme faktörleri keratinositler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir. Normal melanositler tarafından ifade edilmezken, melanom hücrelerinde ifade edilmektedir. Orta ve yüksek düzeyde b-FGF ekspresyonu DN'lerde bulunmakla birlikte, yaygın kazanılmış nevüslerde de ekspresyon saptanmıştır. b-FGF üretimi anjiogenez ve parakrin biçimde fibröz stroma formasyonunu gelişmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda bFGF/FGFR-1 ve SCF/c-kit melanom ve melanositik nevüslerde birlikte ekspresyonları ve histolojik karakteristik özellikleriyle ilişkisi gösterilmiştir (52).

Çalışmamızda 49 olguda (%52.7) atipiyle birlikte dermal fibroplazi izlenmektedir. HSA'li 1 olguda (%11.1), OSA'li 10 olguda (%35.7), ŞSA'li 10 olguda (%67.9), HYA'li 6 olguda (%21.4), OYA'li 31 olguda (%64.6) ve ŞYA'li 12 olguda (%70.6) dermal fibroplazi saptadık. Fibroplazinin proliferasyonunu melanositler, komşu keratinositler ve fibroblastların otokrin veya parakrin etki ile salgıladıkları bazı büyüme faktörleri ile etkileşiminden oluştuğu öne sürülmektedir (52).

Melanositik displazi gelişiminde değişik stromal paternler tanımlanmıştır (8, 35). Olgularımızda saptadığımız sitolojik atipi ve yapısal atipi derecelerinin artması ile dermal fibroplazi varlığının anlamlı artması bu görüşü desteklemektedir. Olgularımızdan 44'ünde (%47.3) sitolojik atipi varlığına rağmen, parankimal stromal etkileşim saptanmamıştır. DN'lerdeki stromal değişikliklerin derecesi, DN'lerin, diğer banal nevüslerden ayırımında yardımcı olabileceğini düşünmekle birlikte kesin kabul gören görüşler yoktur.

DN'ler melanom gelişiminde ara lezyonel basamak olduğunu düşündürmekle birlikte bu lezyonların progresyonu ve invazyon aşamasına geçiş mekanizmalarının ispatı için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. DN'lerdeki stromal değişikliklerin derecesi DN'leri diğer banal nevüslerden ayırmada yardımcı olabilir. Dermal fibroplazi, DN'lerde neoplastik hücre-stroma ilişkisini yansıtan değerli bir belirteçtir. Dermal fibroplazinin değerlendirilmesi ve DN'lerdeki atipi dereceleri ile ilişkisinin saptanması, DN'lerde MM progresyon riskinin anlaşılmasına yönelik yeni çalışmalara katkıda bulunacaktır.

## SONUÇLAR

1. Olgular yapısal atipi derecelerine göre; 28 olgu (%30.1) HYA'li, 48 olgu (%51.6) OYA'li ve 17 olgu (%18.3) ŞYA'li olarak derecelendirilmiştir.
2. Olgular sitolojik atipi derecelerine göre; 9 olgu (%9.7) HSA'li, 28 olgu (%30.1) OSA'li ve 56 olgu (%60.2) ŞSA'li olarak derecelendirilmiştir.
3. Yapısal ve sitolojik atipi dereceleri arasında anlamlı bir ilişki ve pozitif korelasyon saptanmıştır.
4. HYA'li 6 olguda (%21.4), OYA'li 31 olguda (%64.6) ve ŞYA'li 12 olguda (%70.6) dermal fibroplazi saptanmıştır. Yapısal atipi derecesi ile dermal fibroplazi varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.
5. HSA'li 1 olguda (%11.1), OSA'li 10 olguda (%35.7) ve ŞSA'li 10 olguda (%67.9) dermal fibroplazi saptanmıştır. Sitolojik atipi derecesi ile dermal fibroplazi varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.
6. DN'lerdeki dermal fibroplazinin histokimyasal yöntemlerle saptanması, DN'lerde melanositik atipi derecesi ile malign melanoma progresyon riskinin anlaşılmasına yönelik yeni çalışmalara katkıda bulunacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". Arch Dermatol 1978; 114:732-8.
2. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH Jr. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. Cancer 1980; 46:1787-94.
3. Elder DE, Greene MH, Bondi EE, Clark WH Jr. Acquired melanocytic nevi and melanoma. The dysplastic nevus syndrome. In: Ackerman AB, editor. Pathology of malignant melanoma. New York: Masson; 1981. p. 185-215.
4. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. NIH Consensus Development Conference. January 27-29, 1992. Consensus Statement 1992; 10:1-25.
5. Culpepper KS, Granter SR, McKee PH. My approach to atypical melanocytic lesions. J Clin Pathol 2004 57:1121-31.
6. Seywright MM, Doherty VR, MacKie RM. Proposed alternative terminology and subclassification of so called "dysplastic naevi". J Clin Pathol 1986; 39:189-94.
7. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. Hum Pathol 1991; 22:313-19.
8. Clark WH Jr, Tucker MA, Goldstein AM. Parenchymal-stromal interactions in neoplasia. Theoretical considerations and observations in melanocytic neoplasia. Acta Oncol 1995; 34:749-57.
9. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The "dysplastic" nevus. Clin Dermatol 2009; 27:103-15.
10. Salopek TG, Kopf AW, Stefanato CM, et al. Differentiation of atypical moles (dysplastic nevi) from early melanomas by dermoscopy. Dermatol Clin 2001; 19:337-45.

11. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, et al. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 1997; 167:191-4.
12. David E Elder. Dysplastic naevi, an update. *Histopathology* 2010; 56:112–20.
13. Clark WH Jr. Tucker MA. Problems with lesions related to the development of malignant melanoma: common nevi, dysplastic nevi, malignant melanoma insitu, and radial growth phase malignant melanoma. *Hum Pathol* 1998; 29:8–14.
14. Rhodes AR, Mihm MC Jr, Weinstock MA. Dysplastic melanocytic nevi: a reproducible histologic definition emphasizing cellular morphology [published erratum appears in *Mod Pathol* 1989;2:426] [see comments]. *Mod Pathol* 1989; 2:306–19.
15. Rhodes AR, Melski JW, Sober AJ, et al. Increased intraepidermal melanocyte frequency and size in dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma. A comparative quantitative study of dysplastic melanocytic nevi, superficial spreading melanoma, nevocellular nevi, and solar lentigines. *J Invest Dermatol* 1983; 80:452–9.
16. Langer K, Rappersberger K, Steiner A, et al. The ultrastructure of dysplastic naevi: comparison with superficial spreading melanoma and common naevocellular naevi. *Arch Dermatol Res* 1990; 282:353–62.
17. Hussein MR, Roggero E, Sudilovsky EC, et al. Alterations of mismatch repair protein expression in benign melanocytic nevi, melanocytic dysplastic nevi, and cutaneous malignant melanomas. *Am J Dermatopathol* 2001; 23:308–14.
18. Lassam NJ, From L, Kahn HJ. Overexpression of p53 is a late event in the development of malignant melanoma. *Cancer Res* 1993; 53:2235–8.
19. Smoller BR, McNutt NS, Hsu A. HMB-45 staining of dysplastic nevi. Support for a spectrum of progression toward melanoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:680–4.

20. Takahashi H, Strutton GM, Parsons PG. Determination of proliferating fractions in malignant melanomas by anti-PCNA/cyclin monoclonal antibody. *Histopathology* 1991; 18:221–7.
21. Rudolph P, Schubert C, Tamm S, et al. Telomerase activity in melanocytic lesions: a potential marker of tumor biology. *Am J Pathol* 2000; 156:1425–32.
22. Hussein MR, Sun M, Tuthill RJ, et al. Comprehensive analysis of 112 melanocytic skin lesions demonstrates microsatellite instability in melanomas and dysplastic nevi, but not in benign nevi. *J Cutan Pathol* 2001; 28:343–50.
23. Birindelli S, Tragni G, Bartoli C, et al. Detection of microsatellite alterations in the spectrum of melanocytic nevi in patients with or without individual or family history of melanoma. *Int J Cancer* 2000; 86:255–61.
24. Park WS, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Allelic deletion at chromosome 9p21 (p16) and 17p13 (p53) in microdissected sporadic dysplastic nevus. *Hum Pathol* 1998; 29:127–30.
25. Boni R, Zhuang Z, Albuquerque A, et al. Loss of heterozygosity detected on 1p and 9q in microdissected atypical nevi [letter]. *Arch Dermatol* 1998; 134:882–3.
26. Lee JY, Dong SM, Shin MS, et al. Genetic alterations of p16INK4a and p53 genes in sporadic dysplastic nevus. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:667–72.
27. Beitner H, Nakatani T, Hedblad MA. A transmission electron microscopical study of dysplastic naevi. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:411–16.
28. Hussein MR. Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol* 2005; 58:453–6.

29. Ahmed I, Piepkorn MW, Rabkin MS, Meyer LJ, Feldkamp M, Goldgar DE, Skolnick MH, Zone JJ. Histopathologic characteristics of dysplastic nevi. Limited association of conventional histologic criteria with melanoma risk group. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:727-33.
30. Howell JN, Greene MH, Corner RC, et al. Fibroblasts from patients with hereditary cutaneous malignant melanoma are abnormally sensitive to the mutagenic effect of simulated sunlight and 4-nitroquinoline 1-oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:1179-83.
31. Einspahr JG, Thomas TL, Saboda K, Nickolof BJ, Warneke J, Curiel-Lewandrowski C, Ranger-Moore J, Duckett L, Bangert J, Fruehauf JP, Alberts DS. Expression of vascular endothelial growth factor in early cutaneous melanocytic lesion progression. *Cancer* 2007; 110:2519-27.
32. Ewanowich C, Brynes RK, Medeiros L, McCourty A, Lai R. Cyclin D1 expression in dysplastic nevi: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125:208-10
33. Ling-Xi L. Li, Stanley W. McCarthy, Allan A. Palmer, Jillian J. Kril. A zonal comparison of MIB1-Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22:489-95.
34. Hussein MR, Wood GS. Molecular aspects of melanocytic dysplastic nevi. *J Mol Diagn* 2002; 4:71-80.
35. Clark WH Jr, Hood AF, Tucker MA, Jampel RM. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interactions in the biology of neoplasia. *Hum Pathol* 1998; 29: S1-S24.
36. Mooi WJ. The dysplastic naevus. *J Clin Pathol* 1997; 50: 711-715.
37. De Wit PE, Van't Hof-Grootenboer B, Ruiter DJ, Bondi R, Brocker EB, Cesarini JP et al. Validity of the histopathological criteria used for diagnosing dysplastic naevi. An interobserver study by the pathology subgroup of the EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993; 29: 831-9.
38. Murphy GF, Mihm MCJ. Recognition and evaluation of cytological dysplasia in acquired melanocytic nevi. *Hum. Pathol* 1999; 30; 506-12.

39. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Mod Pathol* 2003; 16:764–71.
40. Pozo L, Naase M, Cerio R, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:194–204.
41. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC Jr. *The melanocytic proliferations*. 1st ed. New York: Wiley; 2001.
42. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlating architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. *Hum Pathol* 1999; 30:500–5.
43. K peliog lu A, Ali, Pabu çuoğlu H, Uğur. *Patoloji ve Sitopatoloji Laboratuvar Teknikleri*. 1995; TC. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları, sayfa : 89-90
44. Shors AR, Kim S, White E et al. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:988–993.
45. Bergman W, Ruiter DJ, Scheffer E, van Volten WA. Melanocytic atypia in dysplastic nevi. Immunohistochemical and cytophotometrical analysis. *Cancer* 1988; 61:1660–6.
46. Weinstock MA, Barnhill RL, Rhodes AR, Brodsky GL. Reliability of the histopathologic diagnosis of melanocytic dysplasia. The Dysplastic Nevus Panel. *Arch Dermatol* 1997; 133:953–8.
47. Smoller BR, Egbert BM. Dysplastic nevi can be diagnosed and graded reproducibly: a longitudinal study. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:399–402.
48. Barnhill RL, Roush GC, Duray PH. Correlation of histologic architectural and cytoplasmic features with nuclear atypia in atypical (dysplastic) nevocmelanocytic nevi. *Hum Pathol* 1990; 21:51-8.
49. Balkau D, Gartmann H, Wischer W, Grootens A, Hagemeyer HH, Hundeiker M, Suter L. Architectural features in melanocytic lesions with cellular atypia. *Dermatologica* 1988; 177:129-37.

50. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Mod Pathol* 2006; 19:S4-S20.
51. Schaumburg-Lever G, Lever I, Fehrenbacher B, Möller H, Bischof B, Kaiserling E, Garbe C, Rassner G. Melanocytes in nevi and melanomas synthesize basement membrane and basement membrane-like material. An immunohistochemical and electron microscopic study including immunoelectron microscopy. *J Cutan Pathol* 2000; 27:67-75.
52. Giehl KA, Nägele U, Volkenandt M, Berking C. Protein expression of melanocyte growth factors (bFGF, SCF) and their receptors (FGFR-1, c-kit) in nevi and melanoma. *J Cutan Pathol* 2007; 34:7-14.
53. Salopek TG, Yamada K, Ito S, Jimbow K. Dysplastic melanocytic nevi contain high levels of pheomelanin: quantitative comparison of pheomelanin / eumelanin levels between normal skin, common nevi, and dysplastic nevi. *Pigment Cell Res* 1991; 4:172-179.
54. Carola Berking, Richelle Takemoto, Kapaettu Satyamoorthy, Rosalie Elenitsas, and Meenhard Herlyn. Basic Fibroblast Growth Factor and Ultraviolet B Transform Melanocytes in Human Skin. *A J Pathol* 2001; 158:943-53.
55. Rabkin MS. The limited specificity of histological examination in the diagnosis of dysplastic nevi. *J Cutan Pathol* 2008; 35 :20-3.
56. Sachdeva M, Frambach GE, Crowson AN, Deng AC, Mihm MC Jr, Magro CM. De novo intraepidermal epithelioid melanocytic dysplasia as a marker of the atypical mole phenotype – a clinical and pathological study of 75 patients. *J Cutan Pathol* 2005; 32:622-28.
57. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry DIV, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15:1147-65.
58. Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. *Br J Cancer* 1991; 64:631-44.