



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

BENİGN, SINIRDA VE MALİGN
PİGMENTE DERİ LEZYONLARININ AYIRICI TANISINDA
VEGF, BFGF, P-CADHERİN VE E-CADHERİN'İN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. VEDAT ARSAV

KAYSERİ-2006

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen anneme, rahmetli babama,
değerli eŐime ve oğluma,
yetiŐmemde emeği geğen saygıdeğer hocalarıma,
tezimin hazırlanmasında katkıları bulunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Olgun
KontaŐ'a,
tezimin hazırlanmasında emeği geğen başta değerli arkadaŐım ve öğretim görevlisi
Yard. Doç. Dr. Kemal Deniz olmak üzere Őerife Uludağ, Münevver Baran, Ümran
Biçer, Kadriye Kızmaz, Sevil Öztekin, biyoistatistik uzmanı RuŐen Ezen'e sonsuz
teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MELANOSİTİK PROLİFERASYONLAR.....	4
2.2. BENİGN PİGMENTE LEZYONLAR.....	4
2.2.1. Melanositik nevüsler.....	5
2.2.2. Basit lentigo.....	7
2.2.3. “Junctional” nevüs.....	7
2.2.4. “Compound” nevüs.....	7
2.2.5. İntradermal nevüs.....	8
2.2.6. Edinsel nevüslerin patogenezi.....	9
2.3. DİSPLASTİK NEVÜSLER.....	10
2.4. MALİGN MELANOMA.....	13
2.4.1. Tümörojenik olan ve olmayan malign melanoma.....	14
2.4.2. Lentigo malign melanoma.....	15
2.4.3. Yüzeysel yayılan malign melanoma.....	16
2.4.4. Nodüler malign melanoma.....	16
2.4.5. Akral lentiginöz malign melanoma.....	17
2.4.6. Malign melanomada ayırıcı tanı.....	18
2.4.7. Malign melanomada prognoz.....	20
2.5. PAN CADHERİN (P-cadherin).....	21
2.6. EPİTELYAL CADHERİN (E-cadherin).....	22
2.7. BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR (bFGF).....	23
2.8. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF).....	23
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Hastalar ve tümör örnekleri.....	26
3.2. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi.....	26
3.3. E-cadherin ve P-cadherin antikorlarının skorlaması.....	27
3.4. VEGF ve bFGF antikorlarının skorlaması.....	27
3.5. İstatistiksel değerlendirme.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Klinikopatolojik bulgular.....	29
4.2. P-cadherin ekspresyonu.....	29
4.3. E-cadherin ekspresyonu.....	31
4.4. bFGF ekspresyonu.....	31
4.5. VEGF ekspresyonu.....	32
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

P-cadherin	Pan-“cadherin”
E-cadherin	Epitelyal “cadherin”
VEGF	“Vascular endothelial growth factor”
bFGF	“Basic fibroblast growth factor”
GFAP	“Glial fibrillary acidic protein”
WHO	“World Health Organization”
LCA	“Leucocyte common antijen”
TGF- β	“Tumor growth factor–beta”
FGFR–1	“Basic fibroblast growth factor” reseptörü–1
MVD	Mikroskopik damar yapılarının yoğunluğu
FLT–1	Tirozin kinaz
IL–8	“Interleukin–8”
JN	“Junctional” nevüs
CN	“Compound” nevüs
KN	Kombine nevüs
KMN	Konjenital melanositik nevüs
DN	Displastik nevüs
JDN	“Junctional” displastik nevüs
CDN	“Compound” displastik nevüs
LMM	Lentigo malign melanoma
YYMM	Yüzeyel yayılan malign melanoma
NMM	Nodüler malign melanoma
ALMM	Akral lentiginöz malign melanoma
UVB	“Ultraviole B”
VEGFR–2	“Vascular endothelial growth factor” reseptörü–2
FLK-1	“Fetal liver kinase”

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	Melanositler, nevüs hücreleri ve melanoma hücreleri arasındaki morfolojik farklılıklar.....	4
Tablo 2.2	Benign melanositik tümörlerde WHO histolojik sınıflaması.....	5
Tablo 2.3	Melanositik nevüs varyantları ve ayırıcı özellikleri.....	8
Tablo 2.4	Displastik nevüs ve radial büyüme fazındaki malign melanomalar arasındaki anahtar özellikler.....	12
Tablo 2.5	Malign melanositik tümörlerde WHO histolojik sınıflaması.....	15
Tablo 2.6	Breslow tümör kalınlığı değerlendirme indeksi.....	20
Tablo 2.7	Clark invazyon seviyesi sistemi.....	20
Tablo 3.1	E-cadherin ve P-cadherin ekspresyon skorlarının değerlendirilmesi.....	27
Tablo 3.2	VEGF ve bFGF ekspresyon skorlarının değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4.1	Vakaların klinikopatolojik verileri.....	30
Tablo 4.2	P-cadherin ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi.....	30
Tablo 4.3	E-cadherin ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi.....	31
Tablo 4.4	bFGF ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi.....	32
Tablo 4.5	VEGF ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Anjiogenetik faktörler ve primer malign melanoma gelişimi arasındaki ilişki.....	25
Şekil 4.1	Yoğunluğuna ve yaygınlığına göre P-cadherin, E-cadherin, bFGF ve VEGF boyanması.....	34
Şekil 4.2	P-cadherin, E-cadherin, bFGF ve VEGF ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi	35

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada patolojide sık rastlanan bir sorun olan malign melanomayı, displastik nevüs ve melanositik nevüslerden ayırmada doku adezyon molekülleri olan pan-“cadherin” (P-cadherin) ve epitelyal “cadherin” (E-cadherin) ile “vascular endothelial growth factor” (VEGF) ve “basic fibroblast growth factor” (bFGF) immünohistokimyasının yararlarını göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 24 melanositik nevüs, 34 displastik nevüs ve 24 malign melanoma vakasında P-cadherin, E-cadherin, bFGF ve VEGF ekspresyonu ile vakalar arasındaki boyanma şiddeti farklılıkları incelenmiştir.

Bulgular: P-cadherin ve E-cadherin ekspresyonu melanositik nevüs ve displastik nevüs vakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı boyanma göstermiştir. Melanositik nevüs, displastik nevüs ve malign melanoma vakalarında bFGF ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Melanositik lezyonlardaki VEGF ekspresyonu melanositik nevüs ve displastik nevüs ile malign melanoma vakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmaktadır.

Her iki “cadherin” molekülü ile melanositik nevüslerde zayıf pozitif, displastik nevüslerde orta şiddette ve kuvvetli pozitif boyanma paterni elde edilmiştir. bFGF ile melanositik nevüs, displastik nevüs ve malign melanoma vakalarında birbirine yakın boyanma paterni izlenmiştir. VEGF ile melanositik nevüs ve displastik nevüs vakalarında çoğunlukla zayıf ve orta şiddette pozitif boyanma

elde edilirken malign melanoma vakalarında kuvvetli pozitif boyanma dikkati çekmektedir.

Sonuç: Bu çalışmada melanositik nevüs, displastik nevüs ve malign melanoma vakaları P-cadherin, E-cadherin, ve VEGF immünohistokimyasal boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olduğu kanısına vardık. Bununla birlikte benign melanositik lezyonlarda da bu göstergeler eksprese edilebilmektedir.

Zor vakalarda başta VEGF olmak üzere P-cadherin ve E-cadherin'in beraber kullanılması ayırıcı tanıya yardımcı olabilecektir. Ancak halen en önemli ayırıcı tanı kriteri klasik histopatolojik inceleme olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: P-cadherin, E-cadherin, bFGF, VEGF, melanositik lezyonlar

ABSTRACT

Aim: In this study we aimed that to investigate the usefulness immunohistochemical expression of VEGF, bFGF and tissue adhesion molecules such as, P-cadherin, E-cadherin, in differentiating the malignant melanoma from dysplastic nevi, melanocytic nevi which is a common problem.

Materials and methods: In this study 24 melanocytic nevi, 34 dysplastic nevi and 24 malignant melanoma cases are analyzed for P-cadherin, E-cadherin, bFGF and VEGF expression and the staining intensity differences between them.

Results: Expression of P-cadherin and E-cadherin showed statistically significant difference between melanocytic nevi and dysplastic nevi cases. No clear difference between melanocytic nevi, dysplastic nevi and malignant melanoma for the expression of bFGF was observed. Melanocytic nevi, dysplastic nevi and malignant melanoma cases demonstrated statistically significant difference for VEGF between each other.

In melanocytic nevi weak positive staining, and in dysplastic nevi intermediate strong positive staining was obtained with both of the cadherin molecules. Melanocytic nevi, dysplastic nevi and malignant melanoma cases showed similar staining pattern for bFGF. Melanocytic nevi and dysplastic nevi cases majority weak intermediate positive staining, and malignant melanoma cases strong positive staining was obtained with VEGF

Conclusion: P-cadherin, E-cadherin and VEGF expression in melanocytic nevi, dysplastic nevi and malignant melanoma showed statistically significant

difference. However in benign melanocytic lesions these markers could be expressed.

The usage of P-cadherin, E-cadherin and especially VEGF could be helpful for differential diagnosis in difficult cases. However conventional histopathologic examination is still the most important method for differentiating these lesions.

Key words: P-cadherin, E-cadherin, bFGF, VEGF, melanocytic lesions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melanositler deride, skuamoz mukozal membranların çoğunda ve leptomeninkslerde yer alan nöral krest kökenli hücrelerdir (1).

Nevüs hücreleri ve melanoma hücreleri melanositlerden gelişir ve oluştukları yerden aşağıya doğru proliferer olurlar. Bu süreçte melanoma hücrelerinde bazı nükleer anormallikler ortaya çıkar (2).

Melanositik nevüsler genel olarak basit lentigo, “junctional” nevüs, “compound” nevüs ve intradermal nevüs olarak ayrılırlar. Melanositik nevüslerin Spitz nevüs, pigmente içsi hücreli nevüs, konjenital melanositik nevüs ve displastik nevüs gibi özel varyantları da vardır (2).

Melanositik displazi kriterleri yapısal ve sitolojik özellikler olmak üzere iki kategoride özetlenmiştir. Melanositik displazinin yapısal özellikleri epidermiste belirgin olmak üzere nevüs hücrelerinin lentiginöz proliferasyonudur (2). Sitolojik atipi, nükleer hiperkromazi, belirgin nükleolus ile toz şeklinde melanin pigmentinin görülmesiyle tanınır (1).

Malign melanoma, etyolojisinde ultraviyole ışınları, çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın rol aldığı daha çok vücudun güneş gören bölgelerinde melanositlerden gelişen bir tümördür (1,3).

Malign melanomaların ayırıcı tanısında en önemli nokta melanin pigmenti içeren lezyonlarda malign melanomayı diğer melanositik lezyonlardan ayırmaktır(1).

“Cadherin” ailesi, yapısal ve fonksiyonel olarak kalsiyum iyonu bağımlı glikoprotein yapısında hücre zarındaki dezmozomlara lokalize bir grup adezyon

molekülleridir (1). “Cadherin”ler normal hücrelerin korunmasında ve malign hücre gelişmesinde özellikle de tümör gelişmesi ve progresyonunda son derece önemli görevler üstlenirler (4).

Endotel proliferasyonu ve migrasyonunda rol oynayan birçok büyüme faktörü vardır. “Vascular endothelial growth factor”ün (VEGF) tümöral damarın oluşumunda önemli rol oynadığı görülmektedir (5).

Neoplastik gelişim ve anjiyogeneziste görev alan faktörler arasında “basic fibroblast growth factor” (bFGF) ve reseptörleri de yer alır (5).

Bu çalışmada patolojide her zaman bir sorun olan, malign melanomayı, displastik nevüs ve melanositik nevüslerden ayırmada doku adezyon molekülleri olan P-cadherin ve E-cadherin ile VEGF ve bFGF immünohistokimyasının yararlarını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Melanositler derinin bazal tabakasında, kıl folliküllerinde, skuamoz mukozal membranların çoğunda ve leptomeninkslerde yer alan nöral krest kökenli hücrelerdir. Melanositlerin fonksiyonu melanin pigmentini üretmek ve melanini komşu epitelyal hücrelere transfer etmektir. Melanositlerin bazal keratinositlere oranı vücudun bölgelerine göre 1:4 ile 1:10 arasında değişiklik gösterir (1).

Normal melanositler rutin boyalarda hipopigmente görünürler. Bu görünümünden dolayı Masson'un şeffaf hücreleri olarak da bilinirler. Melanositler genellikle Masson-Fontana gümüş boyası, tirozinaz, DOPA reaksiyonu, S-100 proteini, "nöron spesifik enolaz"(NSE), Mart-1, "microphthalmia transcription factor" ve vimentin ile pozitif, nörofilament ve "glial fibrillary acidic protein"(GFAP) ile negatif boyanırlar. HMB-45 genellikle inaktif melanositlerde negatif, aktif melanositler ve özellikle malign melanomalarda pozitif bulunur. Keratin genellikle normal melanositlerde bulunmazken, neoplastik melanositlerde bazen gösterilebilir. Normal melanositler ve nevüsler bcl-2 ile güçlü bir immün reaksiyon gösterirlerken malign melanomalarda reaksiyonun şiddeti azalır (1).

Melanositlerin melanin sentezleyen organellerine melanozom adı verilir. Melanositlerin immatür şekli melanoblastlardır. Melanini fagosite etmiş dermal makrofajlara ise melanofaj denir (1).

2.1 MELANOSİTİK PROLİFERASYONLAR

Melanositik proliferasyonlar bir veya daha fazla tipte hücreden oluşurlar. Melanositler soliter dendritik hücrelerdir. Genel olarak keratinositler ve fibroblastlar arasında dağılmışlardır. Nevüs hücreleri ve melanoma hücreleri melanositlerden gelişir ve oluştukları yerden aşağıya doğru proliferolurlar. Melanoma hücreleri bu süreç içerisinde nükleer anormallik kazanan melanositlerden oluşur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Melanositler, nevüs hücreleri ve melanoma hücreleri arasındaki morfolojik farklılıklar (2).

	Melanositler	Nevüs hücreleri	Melanoma hücreleri
Hücre dizilimi	Tek tek	Yuvalar şeklinde	Büyük yuva ve tabakalar şeklinde
Nükleus	Küçük ve düzenli	Küçük ve düzenli	Geniş düzensiz ve hiperkromatik
Sitoplazma	Dendritik	Yuvarlak veya iğsi	Yuvarlak veya iğsi
Mitoz	Nadir	Nadir	Genellikle mevcut

Melanositlerin malign tümörlerine malign melanoma veya kısaca melanoma adı verilir (2).

2.2 BENİGN PİGMENTE LEZYONLAR

Epidermal melanositlerden gelişen benign pigmente lezyonlar: Çiller, solar lentigo, Albright Sendromundaki melanositik maküller ve Becker melanozsidir. Mongol lekesi, “blue” nevüs, Ota ve İto nevüsün dahil olduğu benign pigmente lezyonlar ise dermal melanositlerden gelişirler (2).

Nevüs hücrelerinin benign tümörleri melanositik nevüs olarak adlandırılırlar. Melanositik nevüsler genel olarak basit lentigo, “junctional” nevüs, “compound” nevüs ve intradermal nevüs olarak ayrılırlar. Melanositik nevüslerin Spitz nevüs, pigmente iğsi hücreli nevüs, konjenital melanositik nevüs ve displastik nevüs gibi özel varyantları da vardır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Benign melanositik tümörlerde WHO histolojik sınıflaması (6)

Benign melanositik tümörler
Konjenital melanositik tümörler
Yüzeysel tip
Konjenital melanositik nevüste proliferatif nodül
Dermal melanositik lezyonlar
Mongol lekesi
Ota ve İto nevüs
“Blue” nevüs
Sellüler “blue” nevüs
Kombine nevüs
Melanositik makül, basit lentigo ve lentiginöz nevüs
Bölgeye spesifik nevüs
Akral
Genital
Meyerson nevüsü
Persistent melanositik nevüs
Spitz nevüs
Pigmente içsi hücreli nevüs

2.2.1 Melanositik Nevüsler

Nevüs kelimesi melanositlerin lokalize benign tümörlerini tanımlar. Melanositik nevüsler malformasyon ve neoplazi arasında yer alan lezyonlardır. Sellüler “blue” nevüs ile Spitz nevüsün morfoloji ve davranış özellikleri daha çok neoplastik iken “compound” nevüsler organoid diferansiyasyonları ile malformasyonu düşündürürler (1).

Melanositik nevüsler klinik olarak ten veya kahverengi, uniform pigmente görünümde genellikle yarıçapı 6 mm’den az, deriden hafifçe kabarık, düzgün sınırlı lezyonlardır (1,3).

Melanositik nevüsler klinik olarak beş farklı tipe ayrılırlar: Düz, hafif yüksek, papillomatöz, kubbeli ve saplı. Bunlardan ilk üçü daima pigmente iken son iki tip pigmentli olmayabilir (2).

Klinik görünümü birbirinden açık bir şekilde ayrılan melanositik nevüsler histopatolojik olarak “junctional” nevüs, “compound” nevüs ve intradermal nevüs olmak üzere üç gruba ayrılır. Klinik olarak düz lezyonların çapı 5 mm’den büyükse, sınırları düzensiz ve belirsiz ise ve de lezyonda pigment düzensizliği varsa displastik nevüs olarak isimlendirilirler (2).

Melanositik nevüsler genellikle sonradan ortaya çıkar. Yaşamın birinci yılından itibaren klinik olarak görünür hale gelmeye başlarlar. Nevüslerin birçoğu iki ve altı yaş arasında ortaya çıkarken bu süre yirmi yaşa kadar uzayabilir. Melanositik nevüsler zaman içinde kendiliğinden gerileme, aktivasyon veya malign dönüşüm gösterebilirler. Aktivasyon yaş ile ilişkilidir. Beyaz ırkta aktivasyon genellikle 20–30 yaşlarında görülür (1).

Melanositik nevüslerin dağılımı genellikle malign melanomalardan farklılıklar gösterir. Melanositik nevüsler daha çok baş, boyun ve gövdede malign melanomalar ise sıklıkla alt ekstremitelerde görülürler (2).

Melanositik nevüsler başlangıçta bazal keratinositler arasına yerleşmiş melanositlerin transformasyonundan meydana gelir. Nevüsler dermoepidermal bileşke boyunca yuvalar oluştururlar. Nevüs hücrelerinin nükleusları uniform ve şekilleri yuvarlak, nükleolusları belirsizdir. Nevüs hücreleri nadiren mitotik aktivite gösterebilir (3).

Melanositik nevüslerin önce “junctional” nevüs olarak başladığı zamanla yuvalar ve kordonlar oluşturup dermise doğru büyüyerek “compound” nevüse dönüştüğü ve nihayet lezyonlar yaşlandıkça epidermal komponentin kaybolduğu ve intradermal nevüsün olduğu bilinmektedir (3).

Melanositik nevüsler, dermoepidermal bileşkeden dermise doğru ilerlerken matürasyon gösterirler. A tipi nevüs hücreleri genellikle üst dermiste yerleşirler. Yüzeysel nevüs hücreleri kübik ve geniş sitoplazmalıdır, daha çok melanin pigmenti üretirler ve yuvalar oluştururlar. Özellikle geniş sitoplazmalarından dolayı epiteloid hücreler olarak isimlendirilebilirler. Çevre dermiste melanofajlar görülür. B tipi nevüs hücreleri genellikle orta dermiste yerleşir. Daha matür ve daha küçüktürler. Pigmentleri yoktur veya azdır. Kordonlar şeklinde uzanırlar. C tipi nevüs hücreleri, lezyonların en derininde bulunurlar. Fibroblastları ve Schwann hücrelerini hatırlatır şekilde işi yapıdadırlar. Nöral dokuya benzeyen fasiküller şeklinde gelişirler. Nadiren melanin pigmenti içerirler (2 ,3).

2.2.2. Basit lentigo

Basit lentigo, melanositik nevüslerin erken veya gelişmekte olan şekli olarak kabul edilir. Histolojik olarak yuvaları olmayan nevüsü hatırlatır. Basit lentigo, çil ve lentiginöz “junctional” nevüs arasında geçiş formu olarak görülür (2).

2.2.3. “Junctional” nevüs

“Junctional” nevüsler, dermis-epidermis sınırından dermise doğru uzanan iyi sınırlı yuvalar şeklinde gelişmişlerdir. Nadiren içsi görünümde olur ve değişen oranlarda melanin içerirler. Bazen yoğun pigmentli “junctional” nevüslerde nevüs hücreleri epidermisin üst yarısına doğru uzanırlar ve stratum korneum tabakasına kadar ulaşan melanin granülleri görülebilir (2).

Az sayıda basit lentigo vakasında üst dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu ve melanofajlar görülür. Lezyonlar basit lentigo ve “junctional” nevüsün ortak özelliklerini taşıyorsa lentiginöz “junctional” nevüs olarak isimlendirilir (2).

Çocuklardaki bazı “junctional” nevüslerde belirgin sellülarite ile bir miktar pleomorfizm ve bazal tabakada pagetoid hücreler görülür. Bunlar sıklıkla ince toz şeklinde melanin partikülleri ve yoğun inflamatuvar infiltrat içerirler. Bu lezyonların bazılarının Spitz nevüs ve displastik nevüs olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.3).

2.2.4. “Compound” nevüs

“Compound” nevüs, hem “junctional” nevüs, hem de intradermal nevüsün özelliklerini taşır. “Compound” nevüsler değişen oranlarda melanin pigmenti içerirler. Melanin pigmenti özellikle nevüsün yüzeysel dermis ve intraepidermal komponentinde yoğunlaşır (1,2).

Tablo 2.3. Melanositik nevüs varyantları ve ayırıcı özellikleri (3)

Nevüs varyantları	Yapısal özellikler	Sitolojik özellikler	Klinik özellikler
Konjenital nevüs	Derin dermise, bazen subkutan doku, deri ekleri, periferik sinirler ve kan damarları çevresine uzanma	Sıradan nevüslerle aynı veya benzer özellikler	Yenidoğanlarda vardır; Varyantların çoğunda melanom riskinde artış mevcuttur
“Blue” nevüs	Yuvalar oluşturmayan sıklıkla fibrozis ile beraber dermal infiltrasyon	Son derece dendritik ve yoğun pigmente nevüs hücreleri	Kahverengi-mavi nodül; sıklıkla melanom kliniği ile karışır
Spitz nevüs (İğsi ve epitelooid nevüs)	Fasiküler gelişim	Pembe-mavi sitoplazmalı geniş, iri fuziform hücreler	Sıklıkla çocuklarda; kırmızı-pembe nodül şeklindedir. Çoğunlukla hemanjiyom kliniği ile karışır
Displastik nevüs	Geniş birleşmiş intraepidermal yuvalar	Sitolojik atipi	Potansiyel malign melanom öncüsüdür

“Compound” nevüslerde nadir olarak malign melanoma benzer şekilde lenfositler veya mononükleer hücrelerden oluşan bant tarzında iltihabi hücre infiltrasyonu bulunabilir (1).

Dermisteki nevüs hücreleri genellikle papiller dermise yerleşir. Hücreler sıklıkla çevreden farklıdır veya stromadan iyi sınırla ayrılırlar. Bununla beraber nevüs hücreleri retiküler dermiste, kollajen lifleri arasında tek tek dağılmış veya yoğunluğu azalmış birkaç hücrelik gruplar şeklinde de görülebilir (2).

Dermisin derinliklerine inildikçe hücre boyutunun küçülmesi ve muntazam yuvaların kaybolması nevüste matürasyonu yansıtır. Malign melanomada hücre boyutları derinlere doğru küçülmez. Hücreler gruplar halinde kollajen lifleri parçalayarak ve kollajen liflerinin yerini alarak daha infiltratif gelişim gösterir (2).

Konjenital nevüs hücreleri alt retiküler dermis ve subkutan yağ doku veya sinirler, kıl folikülleri, ter bezleri ile sebace bezlere doğru yayılım gösterir (2).

2.2.4. İntradermal nevüs

İntradermal nevüs “junctional” aktivite göstermez. Nevüs hücreleri üst dermiste yuvalar ve kordonlar oluştururlar. Lezyonlar papillomatöz, saplı, düz veya

kıllı olabilir. Mikroskopik olarak melanositler üst dermiste ve pilosebase uniteler çevresinde küçük yuvalar veya demetler şeklinde yoğunlaşırlar. Bazen lezyonda multinükleer nevüs hücreleri görülebilir. Bazı alanlarda nevüs hücreleri yoğun bir şekilde bir arada dizilerek gevşek tabakalı fibriler yapı oluşturarak Meissner cisimciğini hatırlatırlar (1,2).

Nadiren nevüsler üst dermiste yuvalar oluşturmayabilir. İğsi nevüs hücrelerinin kollajen lifler arasında dağıldıkları görülür. Bu tür nevüsler nöral nevüs olarak isimlendirilirler ve rutin boyama teknikleri ile soliter nörofibromdan ayrılmaları zor olabilir. Ancak immünohistokimyasal olarak nörofibromda bulunan temel myelin proteini antikoru ile ayrılabilirler (2).

Vulvar veya genital nevüsler, daha geniş, daha düzensiz yapıda ve daha çeşitli boyanma özelliğine sahiptirler. Bu özellik nevüsün lokalizasyonundan ziyade lentiginöz melanositik hiperplazi göstermesine bağlıdır. Bu nedenle yanlışlıkla malign melanoma tanısı alabilirler (1).

Nevüslerde çok belirgin sklerozis, nodüler miksoid değişiklik, amiloid birikimi, elastozis ve stromada metaplastik kemik oluşumu gibi birçok morfolojik bulgu da olabilir (1).

2.2.6. Edinsel nevüslerin patogenezi

Masson'un teorisine göre yıllarca nevüs hücrelerinin çift kökenli olduğu kabul görmüştür. Masson, nevüs hücrelerinin üst dermiste epidermal melanositlerden, alt dermiste ise nevüs hücrelerinin sıklıkla sinir benzeri yapıda olmasına dayanarak Schwann hücrelerinden geliştiğini öne sürmüştür (2).

Hem melanositlerin hem de Schwann hücrelerinin nöral krestten gelişmeleri, nonspesifik kolinesteraz reaksiyonunun her iki hücrede de görülmesi ve derin dermiste melanin pigmentinin olmaması Masson'un bu görüşünü destekler niteliktedir. Ancak derin dermisteki nevüs hücrelerinde melanozomların görülmesi ve ışık mikroskopundaki nöron benzeri görünümüne rağmen dopa oksidaz reaksiyonunun pozitif olması da melanositik kökeni destekler (2).

Elektron mikroskopik çalışmalarda nevüslerin nöron benzeri yapılar ile sinir parçacıkları içerdikleri ve Schwann hücreleri veya aksonlarda olmayan premelanozom benzeri cisimciklere sahip oldukları görülmüştür (2).

İmmünohistokimyasal yöntemlerle temel myelin proteininin bütün Schwann hücrelerinde bulunduğu ancak nevüslerde olmadığı gösterilmiştir (2).

Nevüs hücrelerinin tek kökeni olduğunu gösteren önemli bir bulgu da hayatın her evresinde görülmeleridir. Bununla beraber erken erişkin dönemden itibaren yaş ilerledikçe nevüs hücrelerinin sayısında giderek belirgin azalma olduğu dikkati çeker(2).

Nevüslerin gelişme ve gerilemesi onların histolojik görünümü ile yakından ilişkilidir. Nevüs hücrelerinde “junctional” proliferasyon hemen daima çocuklarda görülür ve yaşla azalma gösterir. İntradermal nevüsler on yaş öncesinde genellikle görülmez. Oranları yaş ilerledikçe artış gösterir. Fibrozis, yağ infiltrasyonu ve nöron benzeri değişiklikler de yaş ile artar (2).

Bazı otoriteler embriyolojik gelişim sırasında nevroblastların epidermal melanositler ve nevüs hücreleri olmak üzere iki farklı hücreye dönüştüklerine inanmaktadırlar. Bununla beraber otoritelerin birçoğu bu iki hücrenin özdeş olduğunu kabul etmektedirler (2).

2.3. DİSPLASTİK NEVÜSLER

Displastik nevüsler vücudun herhangi bir yerinde ama özellikle gövdede yerleşirler. Klinik ve histolojik olarak nevüsler ile yüzeysel yayılan malign melanomalar arasında yer alırlar (2).

Klinik olarak displastik nevüsler genellikle 5 mm'nin üzerinde çaplı, düzensiz veya belirsiz sınırlı, düzensiz pigmentli olarak görülürler (2).

Aktif nevüs terimi belirgin “junctional” aktivite, dermal iltihabi hücre infiltrasyonu ve sıklıkla sellülarite artışı gösteren benign melanositik nevüsler için kullanılır (1).

Güneş ışığına veya ultraviyole ışınlarına maruz kalma, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, vücudun başka bir yerinde malign melanoma bulunması, tekrarlayan nevüsler, “human immunodeficiency virus” (HIV) enfeksiyonu vakalarında nevüslerde aktivasyon tanımlanmıştır (1).

Displastik nevüsler ilk tarif edildiklerinde malign melanomalarla ilişkili olarak daima sitolojik atipi gösteren melanositlere sahip olacakları düşünülmüştür. Daha sonraları Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü sitolojik atipi olmadan melanositlerde anormal büyüme paternini yeterli kriter olarak kabul etmiştir(2).

Son zamanlarda sadece “junctional” komponent içeren nevüsler için sitolojik atipi gösterebilir veya göstermez lezyonun boyutlarına bakılmaksızın Clark nevüsü terimi ortaya atılmıştır. Bu tanımlamaya, birçok küçük lentiginöz, “junctional” ve “compound” nevüs dahil edilmektedir. Displastik nevüs terimi ile Clark nevüsü terimi eşdeğer değildir. Displastik nevüs terimine eşdeğer olarak “melanositik atipi ve yapısal bozukluk gösteren nevüs” terimi önerilmiş ise de kısalığı nedeniyle displastik nevüs daha yaygın kullanılmaktadır. Sitolojik atipi içermeyen displastik nevüslerin yapısal özelliklerini gösteren küçük lezyonlar “compound” nevüs veya lentiginöz “compound” nevüs olarak isimlendirilebilirler (2).

Mikroskopik olarak displastik nevüslerin çoğu dermoepidermal bileşkede belirgin melanositik proliferasyon gösteren “compound” nevüslerdir. Retelerde düzensiz yapı ve dağılım ile komşu retelerle birleşme dikkati çeker. Eğer displastik nevüste dermal komponent varsa, “junctional” komponentin yan taraflara doğru genişlediği fark edilir. Dermiste eozinofilik ve lameller fibroplazi, fokal perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve vasküler dilatasyon görülür (1).

Melanositik displazi kriterleri yapısal ve sitolojik özellikler olmak üzere iki kategoride özetlenmiştir. Melanositik displazinin yapısal özellikleri epidermiste belirgin olmak üzere nevüs hücrelerinin lentiginöz proliferasyonudur (2).

Histopatolojik tanı lentiginöz melanositik hiperplaziye ek olarak melanositik sitolojik atipi ile konur. Sitolojik atipi, nükleer hiperkromazi, belirgin nükleolus ile

toz şeklinde melanin pigmentinin görülmesiyle tanınır. Melanositler hem iğsi yapıda, hem de epiteloid yapıda olup deri yüzeyine paralel dizilme eğilimindedirler (1).

Atipik melanositler çoğunlukla tek tek veya küçük gruplar halinde yerleşirler. Alt spinöz tabakaya fokal olarak yayılabilirler. Atipik melanositlerin fokal yayılımı şiddetli olursa malign melanoma insitu gelişebilir. Ara lezyonlar, displastik nevüslerde, yüzeysel yayılan malign melanoma insitularda veya mikroinvazif vakalarda görülebilir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Displastik nevüs ve radial büyüme fazındaki malign melanomalar arasındaki anahtar özellikler (2)

Displastik nevüs	Radial büyüme fazında malign melanoma
Yapısal özellikler	
Sıklıkla 10 mm'den bazen 6 mm'den küçük	Genellikle 6 mm'den sıklıkla 10 mm'den büyük
Bir miktar simetrik	Yüksek oranda asimetrik
Matür dermal nevüslere göre sıklıkla simetrik	Matür dermal nevüslere göre asimetrik yerleşimli
Uniform uzamış, dar rete uçları var	Düzensiz kalınlıkta epidermis ve sıklıkla silinmiş rete uçları vardır
Stratum korneumda değişiklik yok	Stratum korneum hiperkeratotik olabilir
Epidermiste yuvalar çoğunlukla tek hücrelidir	Epidermiste yuvalar geç lezyonlar dışında çoğunlukla tek hücrelidir
Epidermisteki pagetoid yayılım yok veya azdır	Epidermiste belirgin pagetoid yayılım
Papiller dermiste yama şeklinde lenfositik infiltrasyon	Aktif bant tarzı lenfositik infiltrasyon
Regresyon yok	Regresyon mevcut
Yan sınırlardaki en son lezyonlu hücreler sıklıkla yuva şeklindedir	En son lezyonlu hücreler sıklıkla tek ve bazal tabakadan yukarıda olabilir
Sitolojik özellikler	
Saçılmış atipik epiteloid hücrelerde toz melanin pigmenti, belirgin nükleolus ve anizokaryozis	Epiteloid hücrelerde toz melanin pigmenti, belirgin nükleolus ve belirgin anizokaryozis
Hücrelerin çoğunda atipi yok (rastgele atipi)	Hücrelerin çoğu atipik (uniform atipi)
Epidermis ve dermiste mitoz yok	Vakaların 1/3'ünde intraepidermal mitoz görülür. Dermiste mitoz yoktur
Dermisteki hücreler epidermisteki hücrelerden daha az ve küçük	Dermisteki hücreler epidermisteki hücrelere benzerler

Displastik nevüsün derecesinin atipinin şiddetine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu kriter standardizasyondan uzaktır (1).

İltihabi hücre infiltrasyonu "junctional" aktivite sahaları altındaki dermiste melanofajlar arasında genellikle hafif ve orta derecede görülür (2).

Ultrastrüktürel olarak displastik nevüslerde çeşitli melanozomal değişiklikler tarif edilmiştir. Deoksiribonükleik asit (DNA) ploidi çalışmalarında önceki bilgilerin aksine hemen hemen bütün displastik nevüslerin diploid olduğu görülmüştür (1).

Son zamanlardaki çalışmalar klinik olarak en doğru risk değerlendirmesinin hastaların hikâyesi ve deri yapısına göre yapıldığını ortaya koymaktadır. Nevüslerin toplam sayısı, büyük nevüslerin sayısı, açık ten rengi ve çok sayıda çil varlığı malign melanoma gelişimi için risk faktörüdür. Ailevi malign melanoma hikâyesi ile displastik nevüslerin varlığı ve sayısı da diğer önemli risk faktörleridir (2).

Akrabalarında kalıtsal malign melanom olan kişilerin hayatı boyunca malign melanoma gelişme riskinde iki kat artış vardır. Displastik nevüslerin sayısına bağlı olarak malign melanoma gelişme riski 3–10 kat artış gösterebilir. Malign melanoma vakalarının % 20-30'unda histolojik olarak lezyonun çevresinde displastik nevüs ve benzeri değişiklikler görülebilmektedir (2).

2.4. MALİGN MELANOMA

Malign melanoma, etyolojisinde ultraviyole ışınları, çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın rol aldığı, daha çok vücudun güneş gören bölgelerinde görülen ve melanositlerden gelişen bir tümördür. Çoğunlukla baş-boyun ve alt ekstremitelerde yerleşir. Malign melanomalar nadir olarak oral ve anogenital mukoza yüzeyleri, özefagus, meninksler ve göz küresinde de gelişebilirler (1,3).

Açık tenli, kızıl saçlı, güneş ışınlarına bağlı olarak çil gelişen insanlarda malign melanoma riski fazladır. Malign melanomaların büyük çoğunluğu puberteden sonra gelişir. Ancak nadir olarak çocuklarda da görülebilirler. Çocuklarda görülen malign melanomalar erişkinlerdekilere benzer mikroskopik özelliklere sahip olmasına rağmen büyük bir kısmı Spitz nevüsü hatırlatır (1).

Displastik nevüs olmaları da nevüslerin çok sayıda olmaları malign melanoma gelişme riskini artırmaktadır. Genetik bir hastalık olan kseroderma pigmentozum hastalığında da malign melanoma gelişme riski artar (1).

2.4.1. Tümörojenik olan ve olmayan malign melanoma

Malign melanoma prognozunda en önemli faktörler radial ve vertikal büyüme fazları olarak gösterilir (2).

1. Radial büyüme fazı; Kitle oluşturmayan ve intraepidermal yerleşim gösteren erken evre malign melanomaları tanımlar. İki alt gruba ayrılır.

a- Malign melanoma in situ

- Yüzeysel yayılan malign melanoma in situ
- Lentigo malign melanoma in situ (lentigo maligna)
- Akral lentiginöz malign melanoma in situ

b- Mikroinvazif malign melanoma (2).

Malign melanomaların tümörojenik olmayan radial büyüme fazındaki ana klinik tanı kriterleri lezyonun simetrisi, sınırları, rengi ve çapını formüle eden “ABCD” harfleriyle (Asymmetry, Borders, Colour, Diameter) özetlenmiştir (1).

2. Vertikal büyüme fazı; Malign melanomanın bu formunda dermiste, epidermisdeki yuvalardan daha büyük boyutta yuvalar yapabilen tümör hücreleri veya malign melanomanın dermal komponentinde mitotik aktivite gösteren tümör hücreleri vardır. Bu fazda metastaz potansiyelinde artış dikkati çeker (2).

Tümörojenik vertikal büyüme fazının başlangıcında, plağa benzeyen lezyonda papül yapısı izlenir. Papül genellikle büyümesine üç yönde devam eder. Düzgün yüzeysel, simetrik, uniform, mavi-siyah renkli nodül oluşur (2).

Malign melanoma Clark ve McGowen tarafından klinikopatolojik özelliklerine veya prognostik farklılıklarına göre dört tipe ayrılmıştır.

Bu tipler:

1. Lentigo malign melanoma
2. Yüzeysel yayılan malign melanoma,
3. Nodüler malign melanoma
4. Akral lentiginöz malign melanomadır (2).

Malign melanositik tümörlerin WHO tarafından yapılan sınıflamasına yukarıda belirtilen tipler yanında dezmoplastik malign melanoma, blue nevüsten gelişen malign melanoma, dev kongenital nevüsten gelişen malign melanoma ve diğer histolojik tipler ilave edilmiştir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Malign melanositik tümörlerde WHO histolojik sınıflaması (6)

Malign melanoma
Yüzeysel yayılan melanoma
Nodüler melanoma
Lentigo maligna
Akral-lentiginöz melanoma
Dezmoplastik melanoma
Blue nevüsten gelişen melanoma
Dev kongenital nevüsten gelişen melanoma
Çocukluk çağı melanomu
Nevoid melanoma
Persistan melanoma

2.4.2 Lentigo Malign Melanoma (Hutchinson's freckle)

Malign melanomaların yaşlı ve açık tenli kişilerde, genellikle derinin güneş gören bölgelerinde ve daha çok yanakta görülen şeklidir. Genellikle yavaş büyüyen, ten renginden siyah renge kadar değişen farklı renklerde yassı lezyondur. Mikroskopik olarak bazal tabakadaki atipik melanositlerin tek tek veya yuvalar halinde proliferasyonundan meydana gelir. Bazal tabakadaki atipik melanositler rete uçlarının derin kısımlarında özellikle teğet kesitlerde invazyona benzeyebilir (1).

Epidermis, yüzeysel yayılan malign melanomanın aksine sıklıkla yassı, düzensiz olarak incelmış ve kalınlaşmış olabilir. Üst dermiste hemen daima şiddetli solar elastik dejenerasyon, yoğun melanofaj ve genellikle bant tarzında lenfositten zengin iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttur. Dermal iltihabi hücre infiltrasyonu alanlarında invazyon odakları gösterilebilir. Tümör pleomorfik ve hiperkromatik nükleuslu, geniş atipik melanositlerden oluşmaktadır (2).

2.4.3.Yüzeyel Yayılan Malign Melanoma

Malign melanomaların % 70'ini oluşturan ve en sık görülen şeklidir. Premalign melanozis ve pagetoid melanoma olarak da bilinir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Erkeklerde en sık sırt, kadınlarda ise alt ekstremitede görülür. Yüzeyden hafif kabarık, düzensiz sınırlı, plak şeklinde palpe edilebilen lezyonlardır. Plak genellikle mavi-ten rengi veya kahverengidir. Beyaz renkli alanlar spontan regresyona, pembe ve mavi renkli alanlar tümör regresyonuna, dermal fibrozis ve melanin yüklü makrofajlara işaret eder (1,2).

Yüzeyel yayılan malign melanoma, displastik nevüsten gelişir. Klinik olarak erken evre lezyonları displastik nevüsü hatırlatır. Histopatolojik olarak epidermiste düzensiz bir şekilde kalınlaşma veya incelmeye görülebilir. Özellikle epidermiste bazal tabakasından proliferasyon alan atipik melanositler epidermis içinde dağılan pagetoid yapılar oluştururlar (2).

Tümör uniform veya atipik hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı ve değişen oranlarda melanin pigmenti içeren hücrelerden oluşur. Lenfosit infiltrasyonu tipik olarak yoğun ve bant şeklindedir. Yüzeyel yayılan malign melanomayı displastik nevüsten ayırmada iki önemli fark vardır:

1. Displastik nevüste yama şeklinde perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu görülür.
2. Displastik nevüste görülen rastgele atipinin aksine yüzeyel yayılan malign melanomada görülen "uniform sitolojik atipi" ayırıcı tanıda önemlidir (2).

2.4.4. Nodüler malign melanoma

Nodüler malign melanomanın radyal büyüme fazı olmadığı ve tüm lezyonlar tümörojenik vertikal büyüme fazında olduğu için prognoz yüzeyel yayılan malign melanomadan daha kötüdür. Tümör normal epidermisten kabaran yüzeyi sıklıkla ülser, simetrik mavi-siyah papül veya düz nodülden oluşur. Bu melanoma tipi,

yüzeysel yayılan melanomaya göre daha yaşlı hastalarda görülür. Lezyonun pigment yoğunluğu çok değişkendir, hatta amelanotik olabilir (2).

Histopatolojik olarak nodüler malign melanomada dermisteki tümör kitlesi epidermisteki tümör kitlesinden daha büyüktür. Genellikle tümör kitlesi papiller dermisi doldurur ve genişletir. Tümör hücrelerinin epidermise yayılımı, epidermin tümör üzerindeki kısmı ile sınırlıdır (2).

Tümör hücreleri genellikle epiteloid veya iğsi görünümündedir. Birçok tümörde her iki hücre tipi beraber bulunur. Epiteloid hücreler genellikle yuvalar, iğsi hücreler ise demetler oluşturular. Tümör hiperkromatik iri nükleuslu, nükleer membran ve şekilleri düzensiz, nükleolusları sıklıkla belirgin hücrelerden meydana gelir. Tümörün hem dermal hem de epidermal komponentinde mitotik aktivite vardır. Lenfositik cevap değişik tümör alanlarında değişik yoğunluktadır (2).

Vertikal büyüme fazındaki nodüler malign melanomu nevüsten ayırmada asimetri, maturasyon kaybı ve uniform sitolojik atipi en önemli kriterlerdir (2).

2.4.5. Akral Lentiginöz Malign Melanoma

Akral lentiginöz malign melanoma, en çok ayak tabanında olmak üzere, avuç içi, saçlı deri, tırnak çevresi, oral ve nazal kavite, anüs ile mukokutanöz birleşim yerlerinde görülür (1,2).

Akral lentiginöz malign melanoma, diğer melanoma tiplerinden daha seyrekdir. Siyah ırkta daha sıktır. Bu farklılık etyolojide güneş ışığından başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Klinik olarak in situ veya mikroinvazif akral lentiginöz melanomada sınırlar düzensiz veya belirsiz, pigmentasyon değişkendir. Tümörojenik vertikal büyüme fazında nodül oluşumu ve ülserasyon görülebilir (2).

Bazı akral lentiginöz malign melanoma vakaları, yüzeyle kabarıklık oluşturmadan derinlere invaze olurlar. Bu durum kalın stratum korneum tabakasının malign melanomanın egzofitik büyümesine karşı bariyer oluşturmasına bağlıdır (2).

Histopatolojik olarak bu lezyonlara lentiginöz denmesinin sebebi; özellikle lezyonun periferinde tümör hücrelerinin dermoepidermal bileşkede lokalize olmasıdır. Genellikle lezyonun merkezindeki invazyon alanlarında tümör hücreleri epidermin üst tabakasına kadar ilerler (2).

İn situ ve mikroinvaziv melanomada lezyonun kenarlarında bazal melanositlerde artış, hiperpigmentasyon ve melanositlerde fokal atipi izlenir. Bununla beraber lezyonun merkezinde belirgin uniform ve şiddetli nükleer atipi vardır (2).

Tümörlerde hem içsi, hem de yuvarlak pagetoid tümör hücreleri beraber görülür. Vakaların çoğunda pigmente dendritik hücreler belirgindir. Birçok vakada üst dermiste melanofajlar içerisinde ve stratum korneum tabakasında melanin birikintileri şeklinde oldukça yoğun pigmentasyon görülür (2).

Lezyonun altında dermoepidermal bileşkede daha az belirgin olan bant tarzında lenfositik infiltrasyon bulunabilir (2).

Histopatolojik olarak lentigo malignadan farkı epidermiste düzensiz akantoz olması, dermiste elastosis bulunmaması ve sıklıkla dendritik karakterde tümör hücrelerinin görülmesidir (2).

Akral lentiginöz malign melanomalarda tanı sırasında evrenin yüksek olması ile birlikte çoğunlukla mikrosatellit lezyonların bulunması nedeni ile prognoz kötüdür (2).

2.4.6 Malign melanomada ayırıcı tanı

Malign melanomaların ayırıcı tanısında iki önemli nokta vardır:

1. Melanin pigmenti içeren lezyonlarda malign melanomayı diğer melanositik lezyonlardan ayırmak
2. Melanin pigmenti içermeyen lezyonlarda malign melanomayı diğer tümörlerden ayırmak (1)

Malign melanoma tanısı alabilen benign melanositik lezyonlar; Spitz nevüs, halo nevüs, vulvar nevüs ve tam eksize edilemediği için rekürrens gösteren nevüslerdir (2).

Ayırıcı tanıda histopatolojik değişiklikler son derece önemlidir. Malign melanomayı düşündüren bulgular :

1. İntraepidermal melanositlerde kohezyon kaybı
2. Çevre dokulara invazyon
3. Belirgin sitolojik atipi
4. Büyük eozinofilik nükleolus
5. Melanin pigmentinin toz şeklinde olması
6. Lezyonda asimetri
7. Periferde tek tek hücre infiltrasyonu
8. Tek hücre nekrozu
9. Dermal melanositlerde matürasyon kaybı
10. Mitotik aktivite (özellikle atipik mitozlar)
11. Dermiste iltihabi hücre infiltrasyonu (2)

Melanin pigmentinin yoğunluğu ve şekli malign melanoma türüne göre değişiklik gösterebilir. Elektron mikroskopik incelemelerde lentigo malignada melanozomlar genellikle normal melanositleri hatırlatır şekilde elipsoid, yüzeyel yayılan malign melanoma ve nodüler malign melanomada sıklıkla anormal görünümde veya sferoidal olarak izlenir (1).

Bazı tümör hücrelerinde melanin pigmenti yoğunluğu düşük olduğundan hematoksilen-eozin kesitlerde fark edilmeyebilir. Melanin pigmenti içeren hücreler Masson-Fontana'nın gümüş boyası ile kahverengi boyanırlar (1).

İmmünohistokimyasal olarak malign melanoma hücreleri vimentin, S-100 proteini, HMB-45, melan-A, tirozinaz, "microphthalmia transcription factor" ile pozitif boyanır (1).

Ayırıcı tanıda S-100 proteini pozitif karsinomları (özellikle meme karsinomları) ekarte etmek için beraberinde pankeratin immünohistokimyasal boyası uygulanmalıdır. Bununla birlikte keratin pozitif bazı malign melanoma olguları da

bildirilmiştir. Malign melanomalar karsinomların aksine vimentin ile pozitif boyanırlar (2).

Malign lenfomada tümör hücreleri “leucocyte common antijen” (LCA) pozitif, S-100 ve HMB-45 negatif boyanırlar. Anaplastik büyük hücreli lenfoma nadir olarak deride görülebilir. Tümör hücreleri sıklıkla CD 30 ve LCA ile pozitif boyanırlar. HMB-45 benign ve malign melanositik tümörleri birbirinden ayırmaktan ziyade malign melanomları karsinomlardan ayırır (2).

2.4.7. Malign melanomada prognoz

Prognozda evreleme en önemli belirleyici faktördür. Evrelemede Breslow tümör kalınlığı değerlendirme indeksi (Tablo 2.6), Clark invazyon seviyesi sistemi (Tablo 2.7), metastatik lenf nodu sayısı, lenf nodlarının tutulum şekli, mikrosatellit lezyonlar, bölgesel ve uzak metastazlar önemli rol oynar (1).

Tablo 2.6. Modifiye Breslow tümör kalınlığı değerlendirme indeksi (7)

Evre	Breslow indeksi
Tis	In situ
T1	≤1 mm
T2	1.01-2 mm
T3	2.01-4 mm
T4	≥4 mm

Tablo 2.7. Clark invazyon seviyesi sistemi (7)

Evre	Clark sistemi
I	Dermal invazyon yok
II	Tümör hücreleri papiller dermiste
III	Tümör hücreleri papiller dermisi doldurmuş
IV	Tümör hücreleri retiküler dermiste
V	Subkutan yağ dokusu invazyonu

Ayrıca lezyonun şekli, boyutu, anatomik lokalizasyonu, klinikopatolojik tipi, sitolojik özellikleri, pigmentasyon derecesi, mitotik aktivitesi, hücre proliferasyon aktivitesi, dermal iltihabi hücre infiltrasyonu, ülserasyon varlığı, mikroskopik satellitozis varlığı ve hastanın yaş, cinsiyet, hamilelik gibi özelliklerinin prognostik değeri olduğu düşünülmektedir (1)

2.5. PAN CADHERIN (P-cadherin)

Hücre yüzeyinden hücre gelişimi ve davranışını düzenleyen birçok molekül salınır. Bu moleküller büyüme inhibitör faktörü olarak bilinen “tumor growth factor–beta” (TGF- β) ve hücre adezyon molekülleri olarak bilinen “cadherin”lerdir (3).

“Cadherin” ailesi, yapısal ve fonksiyonel olarak kalsiyum iyonu bağımlı glikoprotein yapısında, hücre zarındaki dezmozomlarda lokalize bir grup adezyon molekülüdür. Epitel hücrelerini birbirine bağlayacak şekilde yerleşirler. Epitelyal tip (E-cadherin) ve nöral tip (N-cadherin) en çok bilinen “cadherin” çeşitleridir (1).

Farklı “cadherin” tiplerinin ekspresyonunun, dokuların embriyolojik gelişiminde ve morfolojisinde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir (8). Bunun yanında “cadherin”ler normal hücrelerin korunmasında ve malign hücre gelişmesinde özellikle de tümör gelişmesi ve progresyonunda son derece önemli görevler üstlenir (4).

“Catenin” molekülü E-cadherin’in hücrenin aktin iskeletine bağlanmasını sağlayan intrasitoplazmik bir proteindir. “Catenin”lerin α , β ve γ ya da “desmoglein” ve “desmocollin I” ve “desmocollin II” olarak isimlendirilen üç ana tipi vardır (9).

“Cadherin”ler hücre migrasyonu, diferansiasyonu, proliferasyonu ve apoptozunu da içine alan birçok önemli biyolojik süreçte “catenin” ile kompleks yaparlar. Bu kompleksler sıklıkla karsinomlarda kaybolurlar. Karsinomların diferansiasyonu ile “catenin” ve “cadherin” ekspresyonu arasında doğru ilişki vardır. Farklı karsinom tiplerinde “cadherin”lerin ekspresyonu tanısal olarak yardımcıdır. “Cadherin”ler memenin duktal karsinomunda pozitif iken lobüler karsinomunda negatiftir. Mide karsinomunun diffüz tipinin gelişiminde “cadherin”lerin germ tabakasındaki somatik mutasyonlar önemli rol oynar (1).

Çok sayıdaki “cadherin”lerin görevi farklı özelliklerde ve farklı hücre tiplerinde üç ana gruba ayrılır:

1. Kalsiyum iyonu varlığında veya yokluğunda hücre kavşak bölgesi antikorlarının aktivasyonunun yapılandırılması

2. Yüzey moleküllerinin proteolizi
3. “Cadherin” spesifik cDNA klonlarının izolasyonu (8)

2.6. EPİTELYAL CADHERİN (E-cadherin)

Hücrel adezyon ve hareketliliğin kontrolü tümör gelişmesinde ve progresyonunda can alıcı noktadır. Genler maligniteye uzanan süreçte hücrelerin proliferasyonu ve devamında genetik cevabın düzenlenmesini sağlarlar. Bu bağlamda son bilgiler E-cadherinin çok önemli bir tümör supressör gen olduğunu düşündürmektedir (4).

E-cadherin normal insan epidermisinde melanositler ve keratinositler arasında adezyonu sağlayan en önemli moleküldür (4,10).

“Cadherin” glikoproteinleri çeşitli dokularda benzer bağlanma özellikleri gösteren adezyon molekülleridir. Bu moleküllerden E-cadherin ve N-cadherin embriyogenezde dokuların gastrulasyon, nörolasyon ve organogenezis aşamalarında önemli rol oynar (4).

Kavşak bağlantı noktalarının yapısının organizasyonu malign veya normal şartlarda farklı düzeylerde ve farklı mekanizmalarla gerçekleşir (10).

E-cadherin ekspresyonunun baskılanması moleküler seviyede hücreler arası adezyon fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Tümörlerin bir çoğunda hücrel yapı ve doku ilişkisinin kaybı sonucunda lokal invazyon oluşur. E-cadherin proteininin fonksiyon kaybı tümörlerin invazyon ve metastaz yapabilme yeteneğinin artmasına yol açar (4).

Malign melanoma gelişim sürecinde E-cadherin ve bu molekülden elde edilen N-cadherinde giderek artan kayıp ortaya çıkar. Bu süreçte serbest melanoma hücreleri ile keratinositler yeni adezyon özellikleri kazanırlar. Bu olay malign fenotipi artıran ve sağkalım için uygun olmayan bir sinyaldir (10).

Son zamanlarda diğer kanser tiplerinden farklı olarak malign melanoma vakalarının E-cadherin inaktivasyonunda iki muhtemel mekanizma keşfedilmiştir. E-

cadherinin malign melanoma hücreleri etrafındaki kaybı genellikle E-cadherin genindeki mutasyon veya metilasyonun tetiklenmesine bağlıdır (10).

2.7. BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR (bFGF)

Endotel proliferasyonu ve migrasyonunda önemli birçok büyüme faktörü vardır. VEGF'nin tümör damarı oluşumunda önemli rol oynadığı görülmektedir. Neoplastik progresyon ve anjiogenezde diğer önemli faktörler bFGF ve reseptörleridir. Birçok çalışmada bFGF ve "basic fibroblast growth factor reseptörü-1" (FGFR-1)'in malign melanoma anjiogenezinde önemli olduğu bFGF ve FGFR-1'in malign melanomanın progresyonu ve otokrin büyüme kontrolünde önemli faktörler olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda bFGF ve FGFR-1'i de kapsayan birçok anjiyogenik faktör ve bunların bazı reseptörlerinin önemi deneysel olarak gösterilmiştir. Bunlardan en anlamlısı anjiyogenik faktörler ve reseptörlerinin mikroskopik damar yapılarının yoğunluğu (MVD) ile primer malign melanoma gelişimi, tümör büyümesi, sağkalım süresi arasındaki düzenleyici etkisinin gösterilmesidir. Bir önemli nokta da endotel hücrelerinden bFGF ekspresyonu ile damarların fenotipi arasındaki ilişkidir (5).

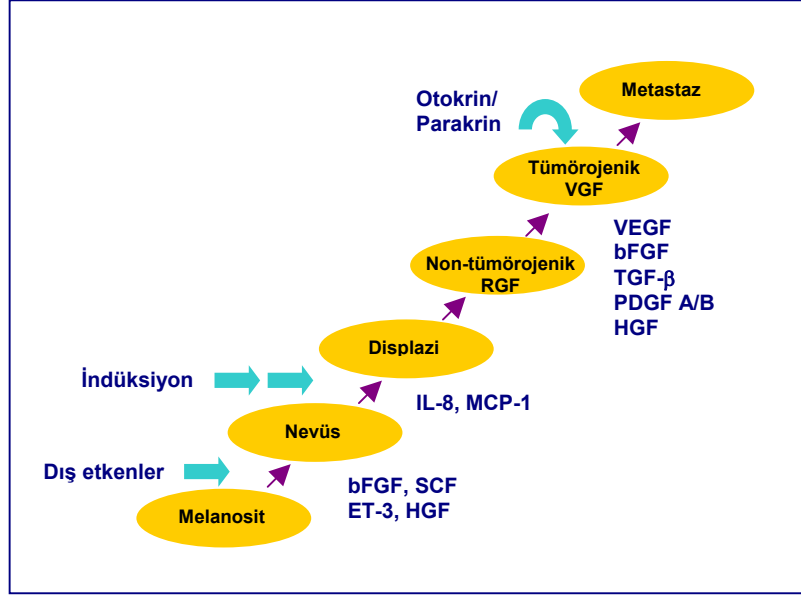
bFGF'ün malign melanoma gelişiminde dominant uyarıcı faktör olduğunu ortaya koyan bir çalışma da vardır (Şekil 2.1).

2.8. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)

Anjiyogenez tümörün büyümesine ve metastaz yapmasına neden olan yeni damarların oluşma mekanizmasıdır. Bu gelişim, tümör hücreleri, endotel hücreleri ve stromal hücrelerden proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik sinyallerin salındığı, birbiriyle etkileşen, mültifaktöriyel ve kompleks bir süreçtir. Anjiyogenik aktivite, tümör dokusunda yeni gelişen mikroskopik damar yapılarını ve tümör içindeki MVD'yi yansıtır (11).

Tümör kitlesinin çapı 1 mm'yi aştığı zaman yaygın vaskülarizasyon ortaya çıkar. Tümörle ilişkili anjiyogenez sürecinde invazyon ve metastatik yayılım vasküler ağın proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik moleküller tarafından düzenlenmesine bağlıdır. Son çalışmalar etkili anti-anjiyogenik tedavinin ancak kompleks düzenleme ile mümkün olabileceğine odaklanmaktadır. Tümör anjiogenezinin tahmin edilmesinde yaygın olarak MVD kullanılır. Birçok malign tümörde özellikle meme, endometrium ve prostat kanserlerinin prognozunun belirlenmesinde MVD'nin etkinliği kanıtlanmıştır. Bununla beraber MVD'nin malign melanomadaki önemi tartışmalıdır. Son zamanlarda damarlanma benzerliği ve mozaik tümör damarları ile tümör ilişkili lenfanjiyogenezis yeni bir kavram olarak karşılaştırılmaktadır (5).

Genel olarak endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunda önemli birçok gelişme faktörü vardır. VEGF'nin tümör damarı oluşumunda önemli rol oynadığı görülmektedir. VEGF ekspresyonunun klinik ve deneysel olarak anjiyogenezis artışı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. VEGF reseptörleri olan tirozin kinaz (FLT-1) ve "kinase insert domain containing receptor" (KDR) primer olarak damar endotelinde yerleşmiştir. Bununla beraber birçok tümörde olduğu gibi malign melanoma tümör hücrelerinde de VEGF ekspresyonunun olabileceği gösterilmiştir. VEGF ekspresyonunun görülebilmesi otokrin büyüme sinyaline bağlıdır. VEGF-C ve reseptör proteini FLT-4 lenfatik endotel hücrelerinde önemli bir büyüme düzenleyicisidir. Birçok anjiyogenik gelişme faktörü ile reseptörünün tümör ilişkili anjiogenezis ve tümör hücrelerindeki otokrin ve parakrin gelişme faktörlerini etkileyerek malign melanoma da önemli bir rol olabileceği ortaya konmuştur. VEGF ekspresyonunun artışı melanositik tümörlerdeki malign progresyon ile ilişkilidir ve bir çalışmada in vitro olarak VEGF artışı ile malign melanoma hücrelerindeki proliferasyon gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise malign melanoma vakalarının çoğunda VEGF pozitif bulunurken, MVD veya sağkalım ve VEGF ile reseptörleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (5).



Şekil 2.1. Anjiogenetik faktörler ve primer malign melanoma gelişimi arasındaki ilişki (12). RGF: Radyal gelişim fazı, VGF: Vertikal gelişim fazı SCF: “stem cell factor”, ET-3: “endothelin-3”, HGF:”hepatocyte growth factor”, IL-8:“Interleukin-8”, MCP-1:“Chemokines monocyte chemattractant protein-1” PDGF A/B:” Platelet-derived growth factor Alfa/beta”

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar ve tümör örnekleri

Çalışmaya 2000–2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda melanositik tümör tanısı alan cerrahi eksizyon yapılmış 24 melanositik nevüs, 34 displastik nevüs ve 24 malign melanoma tanısı almış toplam 82 hasta dahil edildi.

Bütün vakaların hematoksilin-eozin boyama kesitleri histopatolojik olarak tekrar değerlendirildi. Değerlendirmede 2002 yılı WHO sınıflaması esas olarak alındı (Tablo 2.5).

3.2. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi

İmmünohistokimyasal çalışmalar için, toplam 82 vakanın formalinde tespit edilmiş, parafinde bloklanmış dokulardan 5–6 mikron kalınlıktaki kesitler poli-L-lizin kaplı lamlara alındı. Doku kesitleri ksilol ile 15 dakika süreyle parafinden arındırıldı ve sırasıyla % 70, % 95 ve % 99 derecelik alkollerde üçer dakika dehidrate edildi. Endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için distile su içinde hazırlanmış % 3'lük H₂O₂ içinde 10 dakika bekletildi. P-cadherin, E-cadherin, VEGF ve bFGF boyanacak kesitlerin tamamı EDTA tampon ile mikrodalga fırında iki kez 10'ar dakika ısıtılarak kaynatıldı. Daha sonra 20 dakika soğumaya bırakıldı.

Doku kesitleri fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Boyamalar için “DAKO Autostainer®” otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanıldı. 60 dakika P-cadherin antikoru (Zymed®,1/100) ve VEGF antikoru (Zymed®,1/50), 30 dakika E-Cadherin antikoru (Novocastra®, hazır dilüe) ve bFGF antikoru (Santa Cruz®, 1/100) uygulandı. Standart avidin biotin peroksidaz kompleks tekniği (Novocastra®, Novostatin Universal Detection Kit) kullanılarak yapıldı. Renklendirme için amino etil karbazol (AEC) kromojen ve substrat sistemi (Zymed®) kullanıldı ve hematoksilin ile zıt boyama yapılarak preparatlar AEC Kapatma solüsyonu (Bio-Optica®) ile kapatıldı. Negatif kontrol kesitlere primer antikor yerine PBS solüsyonu uygulandı. Tüm kesitler iki bağımsız gözlemci tarafından çift kör tekniği ile incelenerek aşağıdaki skorlamalara göre değerlendirmeler yapıldı.

3.3. E-Cadherin ve P-cadherin antikorlarının skorlaması

Her iki antikor, boyanma şiddetinin derecelendirildiği semikantitatif bir metod ile değerlendirildi. Boyanma şiddeti, (0, negatif; 1, zayıf; 2, orta; 3, kuvvetli) olarak derecelendirildi (13, Tablo 3.1).

Tablo 3.1. E-Cadherin ve P-cadherin ekspresyon skorlarının değerlendirilmesi

Boyanma şiddeti	Skor
Negatif	0
Zayıf	1
Orta	2
Kuvvetli	3

3.4. VEGF ve bFGF antikorlarının skorlaması

Her iki antikorla yapılan immünohistokimyasal boyamalarda boyanma şiddeti ve boyanan hücrelerin yüzdesinin ayrı ayrı derecelendirildiği semikantitatif bir metod kullanıldı. Boyanma şiddeti (0, negatif; 1, zayıf; 2, orta; 3, kuvvetli) ve boyanan

hücrelerin yüzdesi (% 0 pozitif hücre, 0; % 1-25 pozitif hücre, 1; % 26-50 pozitif hücre, 2; % % 75< pozitif hücre, 3) olarak kabul edildi. Maksimum derece 6 olmak üzere toplam skor (0, negatif; 1-2, zayıf pozitif veya 1; 3-4, orta şiddette pozitif veya 2; 5-6, kuvvetli pozitif veya 3) olarak değerlendirildi (11, Tablo 3.2).

Tablo 3.2. VEGF ve bFGF ekspresyon skorlarının değerlendirilmesi

Parametre	Skor
(a) Boyanma şiddeti	
Negatif	0
Zayıf	1
Orta	2
Kuvvetli	3
(b) Pozitif boyana hücrelerin oranı	
% 0	0
% 1-25	1
% 25-50	2
% >75	3
Toplam skor (a+b)	
Negatif	0
Zayıf pozitif veya 1	1-2
Orta şiddette pozitif veya 2	3-4
Kuvvetli pozitif veya 3	5-6

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Melanositik nevüs, displastik nevüs ve malign melanoma arasındaki boyanma farklarının anlamlı olup olmadığı, nonparametrik ki-kare testi (X^2) testi kullanılarak araştırıldı. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik bulgular

Çalışmaya alınan 82 vakadan 78'inin yaşı biliniyordu. 78 vakanın yaşları 5–85 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 38.7 ± 19.9 olarak bulundu (Tablo 4.1).

4.2. P-cadherin ekspresyonu

P-cadherin ile 24 melanositik nevüs vakasından 16'sında (% 66.7) nevüs hücrelerinde zayıf pozitif boyanma ve sekizinde (% 33.3) orta şiddette pozitif boyanma elde edildi. Melanositik nevüs vakalarının hiçbirinde kuvvetli pozitif boyanma izlenmedi (Tablo 4.2, Şekil 4.1).

Otuzdört displastik nevüs vakasından birinde (% 2.9) nevüs hücrelerinde P-cadherin ile zayıf pozitif boyanma, dokuzunda (% 26.5) orta şiddette pozitif boyanma ve 24'ünde (% 70.6) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.2).

Yirmidört malign melanoma vakasından sekizinde (% 33.3) tümör hücrelerinde P-cadherin ile zayıf pozitif boyanma, dokuzunda (% 37.5) orta şiddette pozitif boyanma ve yedisinde (% 29.2) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.2).

Melanositik nevüs ve displastik nevüs ile malign melanoma arasındaki P-cadherin boyama sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı ($p < 0.005$) bulundu (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tablo 4.1. Vakaların klinikopatolojik verileri

Vaka no	Yaş	Cinsiyet	Tam	Vaka no	Yaş	Cinsiyet	Tam
1	58	E	LMM	42	54	K	JDN
2	23	E	DN	43	30	E	KMN
3	56	K	JDN	44	36	E	CN
4	78	K	NMM	45	34	K	CN
5	23	E	JDN	46	5	E	JDN
6	21	E	CDN	47	24	E	CN
7	37	E	ALMM	48	27	K	CN
8	44	K	CDN	49	36	K	JN
9	-	K	CDN	50	18	K	CDN
10	23	K	JDN	51	17	E	CN
11	22	E	JDN	52	67	K	ALMM
12	19	K	JDN	53	10	K	JN
13	22	K	JDN	54	50	E	CDN
14	40	K	CDN	55	32	K	CN
15	19	K	CDN	56	32	K	JN
16	60	E	NMM	57	19	K	JN
17	60	E	JDN	58	16	E	CN
18	23	E	JDN	59	56	E	JDN
19	22	K	JDN	60	58	K	NMM
20	40	K	JDN	61	56	K	CN
21	-	K	CDN	62	58	K	NMM
22	54	K	NMM	63	72	K	LMM
23	22	K	NMM	64	80	K	ALMM
24	33	K	CDN	65	16	K	CN
25	-	K	NMM	66	48	E	JN
26	52	E	CDN	67	48	E	JDN
27	18	K	CN	68	40	E	JDN
28	12	K	CN	69	39	K	JDN
29	31	K	YYMM	70	27	E	CDN
30	22	K	CN	71	55	E	LMM
31	33	K	JDN	72	20	K	ALMM
32	33	K	JN	73	67	K	NMM
33	21	K	CN	74	41	E	ALMM
34	15	E	CN	75	32	E	JDN
35	51	E	ALMM	76	73	E	ALMM
36	28	K	CN	77	73	E	ALMM
37	80	K	NMM	78	85	K	ALMM
38	25	E	CDN	79	80	K	ALMM
39	35	E	CN	80	-	-	NMM
40	12	K	CN	81	49	K	KN
41	54	K	YYMM	82	24	K	JDN

JN: "Junctional" nevüs

KN: Kombine nevüs

DN: Displastik nevüs

CDN: "Compound" displastik nevüs

YYMM: Yüzeysel yayılan malign melanoma

ALMM: Akral lentiginöz malign melanoma

CN: "Compound" nevüs

KMN: Konjenital melanositik nevüs

JDN: "Junctional" displastik nevüs

LMM: Lentigo malign melanoma

NMM: Nodüler malign melanoma

Tablo 4.2. Pan cadherin ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi

P-CADHERIN	MN		DN		MM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	16	66.7	1	2.9	8	33.3
2	8	33.3	9	26.5	9	37.5
3	0	0.0	24	70.6	7	29.2
TOPLAM	24	100.0	34	100.0	24	100.0

(X² : 38.611 p<0.005)

4.3. E-cadherin ekspresyonu

E-cadherin ile 24 melanositik nevüs vakasından 16'sında (% 66.6) nevüs hücrelerinde zayıf pozitif boyanma, yedisinde (%29.2) orta şiddette pozitif boyanma ve birinde (% 4.2) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.3, Şekil 4.1).

Otuzdört displastik nevüs vakasından hiçbirinde nevüs hücrelerinde E-cadherin ile zayıf pozitif boyanma izlenmezken, 22'sinde (% 64.7) orta şiddette pozitif boyanma ve 12'sinde (% 35.3) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.3).

Yirmidört malign melanoma vakasından ikisinde (% 8.4) tümör hücrelerinde E-cadherin ile zayıf pozitif boyanma, 11'inde (% 45.8) orta şiddette pozitif boyanma ve 11'inde ise (% 45.8) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. E-cadherin ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi

E-CADHERIN	MN		DN		MM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	16	66.6	0	0.0	2	8.4
2	7	29.2	22	64.7	11	45.8
3	1	4.2	12	35.3	11	45.8
TOPLAM	24	100.0	34	100.0	24	100.0

(X^2 : 42.894 p<0.005)

Melanositik nevüs ve displastik nevüs ile malign melanoma arasındaki E-cadherin boyama sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı (p<0.005) bulundu (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

4.4. bFGF ekspresyonu

bFGF ile 24 melanositik nevüs vakasından yedisinde (% 29.2) nevüs hücrelerinde zayıf pozitif boyanma, 12'sinde (% 50.0) orta şiddette pozitif boyanma ve beşinde (% 20.8) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.4, Şekil 4.1).

Otuzdört displastik nevüs vakasından 12'sinde(% 35.3) nevüs hücrelerinde bFGF ile zayıf pozitif boyanma izlenirken, 15'inde (% 44.1) orta şiddette pozitif boyanma ve yedisinde (% 20.6) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.4).

Yirmidört malign melanoma vakasından sekizinde (% 33.3) tümör hücrelerinde bFGF ile zayıf pozitif boyanma, yedisinde (% 29.2) orta şiddette pozitif boyanma ve dokuzunda ise (% 37.5) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.4).

Melanositik nevüs ve displastik nevüs ile malign melanoma arasındaki bFGF boyama sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p: 0.495) bulunamadı (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

Tablo 4.4. bFGF ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi

bFGF	MN		DN		MM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	7	29.2	12	35.3	8	33.3
2	12	50.0	15	44.1	7	29.2
3	5	20.8	7	20.6	9	37.5
TOPLAM	24	100.0	34	100.0	24	100.0

(X²: 3.390 p: 0.495)

4.5. VEGF ekspresyonu

VEGF ile 24 melanositik nevüs vakasından 11'inde (% 45.8) nevüs hücrelerinde zayıf pozitif boyanma onunda (% 41.7) orta şiddette pozitif boyanma ve üçünde (% 12.5) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.5, Şekil 4.1).

Otuzdört displastik nevüs vakasından 19'unda (% 55.9) nevüs hücrelerinde VEGF ile zayıf pozitif boyanma izlenirken, 13'ünde (% 38.2) orta şiddette pozitif boyanma ve ikisinde (% 5.9) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.5).

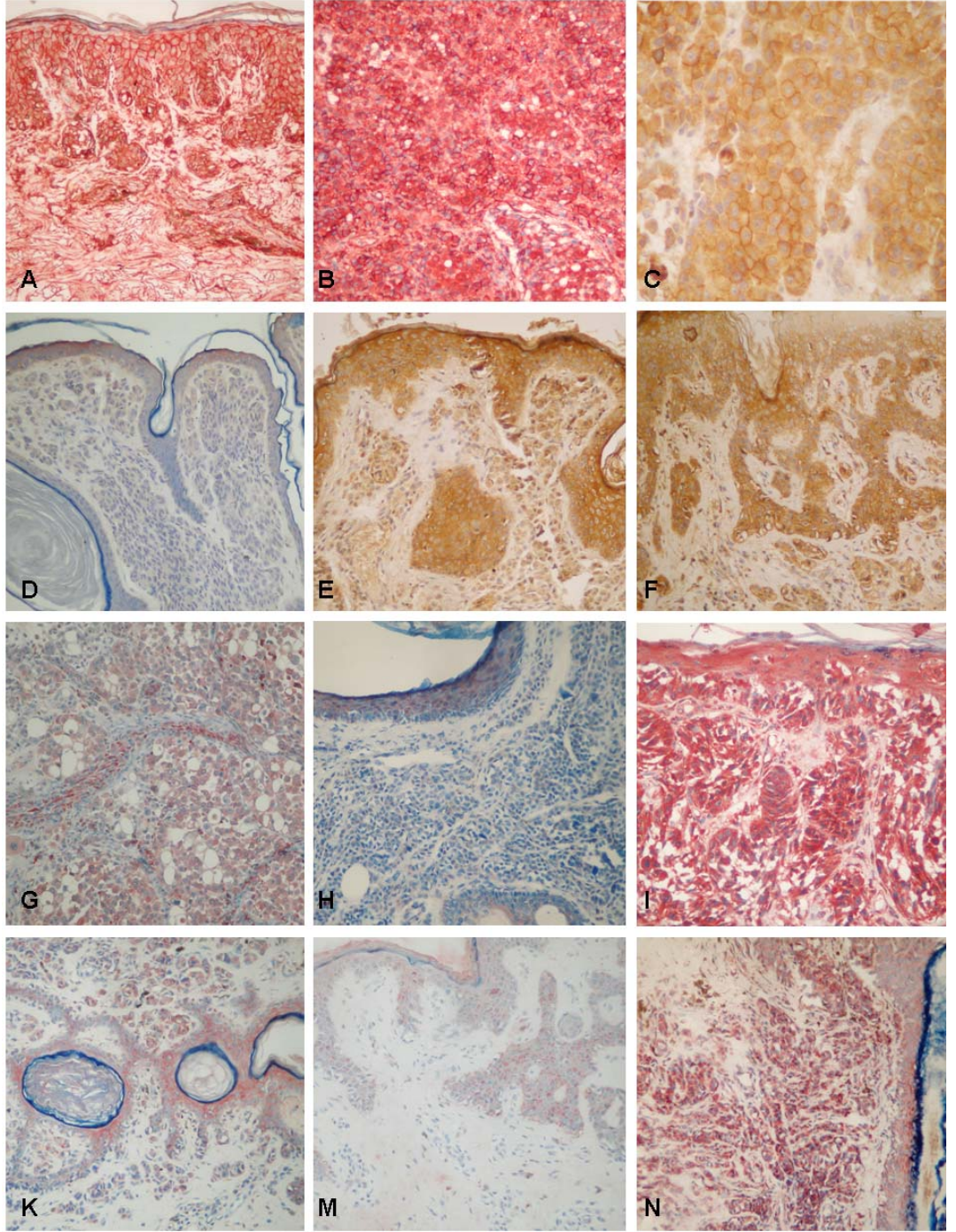
Yirmidört malign melanoma vakasından beşinde (% 20.8) tümör hücrelerinde VEGF ile zayıf pozitif boyanma, ikisinde (% 8.4) orta şiddette pozitif boyanma ve 17'sinde ise (% 70.8) kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.5).

Melanositik nevüs ve displastik nevüs ile malign melanoma arasındaki VEGF boyama sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.005$) bulundu (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

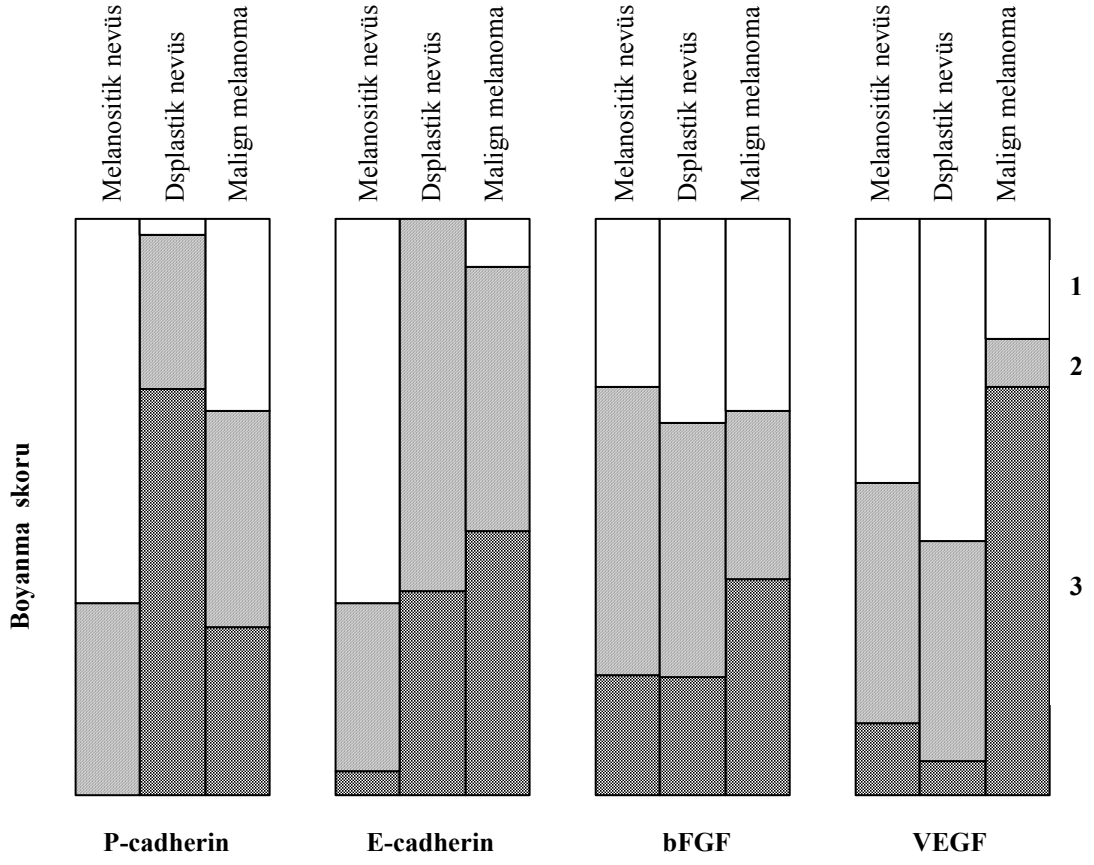
Tablo 4.5. VEGF ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi

VEGF	MN		DN		MM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	11	45.8	19	55.9	5	20.8
2	10	41.7	13	38.2	2	8.4
3	3	12.5	2	5.9	17	70.8
TOPLAM	24	100.0	34	100.0	24	100.0

($X^2 : 34.364$ $p<0.005$)



Şekil 4.1. : A.Yoğunluğuna ve yaygınlığına göre (+++) P-cadherin boyanması (X400) B. Yoğunluğuna ve yaygınlığına göre (+++) E-cadherin boyanması (X400) C. Yoğunluğuna ve yaygınlığına göre (+++) P-cadherin boyanması (X200) D. Yoğunluğuna göre (++) ve yaygınlığına göre (+) P-cadherin boyanması (X200) E. Yoğunluğuna göre (+) ve yaygınlığına göre (++) E-cadherin boyanması (X200) F. Yoğunluğuna ve yaygınlığına göre (+++) E-cadherin boyanması (X200) G. Yoğunluğuna göre (++) ve yaygınlığına göre (+++) bFGF boyanması (X400) H. Yoğunluğuna göre (+) ve yaygınlığına göre (++) bFGF boyanması (X200) I. Yoğunluğuna göre (+) ve yaygınlığına göre (++) VEGF boyanması (X200) K. Yoğunluğuna göre (+) ve yaygınlığına göre (++) VEGF boyanması (X200) L. Yoğunluğuna ve yaygınlığına göre (+++) VEGF boyanması (X200) M. Yoğunluğuna göre (+) ve yaygınlığına göre (++) VEGF boyanması (X200) N. Yoğunluğuna göre (++) ve yaygınlığına göre (+++) VEGF boyanması (X200)



Şekil 4.2. P-cadherin, E-cadherin, bFGF ve VEGF ekspresyonunun melanositik lezyonlarla ilişkisi

5. TARTIŞMA

Benign ve malign melanositik lezyonların ayırıcı tanısı eskiden beri üzerinde durulan, tedavi ve prognozu etkileyen önemli bir konudur. Bu lezyonların biyolojik gelişim süreci ile ilgili olarak edinilebilecek veriler, hem bu tümörlerin davranışı hem de ayırıcı tanısı açısından yol gösterici olacaktır. Daha önceleri ayırıcı tanı için AgNOR gibi histokimyasal göstergelerden faydalanılmaya çalışılmış ve olumlu bulgular elde edilmesine rağmen kesin bir ayrıma gidilemediği görülmüştür (14,15). Günümüzde bu ayırım için immünohistokimyasal özelliklerden faydalanma çabalarının arttığı görülmektedir.

Biz bu çalışmada displastik olan ve olmayan melanositik nevüslerle malign melanoma vakaları arasındaki P-cadherin, E-cadherin, bFGF ve VEGF immünohistokimyasal boyanma özelliklerini karşılaştırdık.

P-cadherin

Çalışmamızın P-cadherin ile ilgili kısmında melanositik nevüs vakalarının genelde zayıf pozitif bir boyanma gösterdiği, displastik nevüs vakalarında ise kuvvetli boyanma oranının anlamlı bir şekilde daha fazla olduğunu gördük. Malign melanoma vakalarında ise yaygın ve değişik şiddetler arasında homojen dağılım gösteren bir P-cadherin boyanması elde ettik (Tablo 4.2).

Malign melanoma için öncü bir lezyon olarak kabul edilen displastik nevüslerde ve malign melanoma vakalarında belirgin bir P-cadherin boyanma

artışının varlığı bu immünohistokimyasal göstergenin melanositik lezyonların malign oluşuna dair kesin olmasa da faydalı bir gösterge olabileceğini düşündürdü. Ancak hem displastik nevüslerde malign melanomalardan daha şiddetli boyanma paterninin olması hem de aynı göstergenin değişen şiddetlerde olsa bile benign lezyonlar kadar malign lezyonlarda da pozitif olarak tesbit edilebilmesi P-cadherin'in tek ve güvenilir bir ayırdettirici faktör olamayacağı fikrine varmamıza neden oldu.

Melanositik lezyonlarda ayırıcı tanı açısından P-cadherin ile ilgili literatüre baktığımızda da evvelki çalışmalarda elde edilen sonuçların benign ve malign lezyonlar için kesin ayırım yapıcı nitelikte olmadığını ve birbirine zıt sonuçların elde edildiği çalışmalar olduğunu gördük. Onbir melanositik nevüs ve 14 malign melanoma üzerinde yapılan bir çalışmada melanositik nevüslerin sekizinde, malign melanomaların tamamında orta ve şiddetli derecede P-cadherin pozitifliği tesbit edilmiş ancak boyanmanın lezyonun derinlik derecesine göre farklılıklar gösterdiği vurgulanmıştır (16).

Diğer taraftan bir başka immünohistokimyasal çalışmada melanositik nevüsler ve radyal gelişme dönemindeki malign melanoma vakalarında P-cadherin varlığı gösterilirken, vertikal gelişme dönemindeki malign melanomalarda P-cadherin'in bulunmadığı gösterilmiş ancak ileri evre malign melanoma vakalarında P-cadherin'in bulunabileceği belirtilmiştir (17).

Bauer R. ve ark.nın çalışmasında ise benign melanositik lezyonlarla malign melanomalar karşılaştırıldığında P-cadherin ekspresyonunun malign melanomalarda belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada intradermal nevüslerdeki P-cadherin boyanmasının "junctional" ve "compound" nevüslere göre daha az olması da ilgi çekici bir diğer bulgudur (18).

Biz bu çalışmada boyanma yerleşimlerinde belirgin bir farklılık gözlemediğimizden değerlendirmelerimizi lezyonların genel boyanma şekline göre yaptık. Sonuçta malign melanomalarda daima bulunan ancak şiddeti değişken bir P-cadherin immünohistokimyasal pozitifliği tesbit ettik. Ancak benign ve displastik nevüslerdeki boyanma şiddetinin belirgin farklılık göstermesi de dikkat çekiciydi. Benign melanositik lezyonlarda şiddetli P-cadherin pozitifliğinin olmaması,

displastik nevüslerde ise boyanmanın kuvvetli grupta kümelenmesi P-cadherin ekspresyonunun malignite artışına paralel bir artış gösterdiğini düşündürmektedir. Displastik nevüslerde malign melanomalara göre daha şiddetli bir boyanma olması P-cadherin'in melanositlerin malign dönüşümü sürecinde aldığı rolün lezyonun malign hale dönüşümüyle azalmasına işaret ediyor olabilir. Ancak P-cadherin'in hem benign hem de malign lezyonlarda pozitif bulunması, arada boyanma yoğunluğu gibi subjektif farklılıkların tesbit edilmesi bu parametrenin ayırıcı tanı açısından kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

E-cadherin

E-cadherin ile ilgili çalışmalarımızda melanositik nevüs vakalarında çoğunlukla zayıf pozitif boyanma görülürken, displastik nevüs vakalarında yaygın ve değişik şiddetler arasında homojen dağılım gösteren bir boyanma izledik. Malign melanoma vakalarında da yaygın ve değişik şiddetler arasında homojen dağılım gösteren bir E-cadherin boyanması elde ettik (Tablo 4.3).

Displastik nevüslerde ve malign melanoma vakalarında belirgin bir E-cadherin boyanma artışının varlığı bu immünohistokimyasal göstergenin de melanositik lezyonların malign oluşuna dair kesin olmasa da faydalı bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Fakat P-cadherin'den farklı olarak displastik nevüslerde malign melanomalara benzer şiddette boyanma paterninin olması ve aynı göstergenin değişen şiddetlerde olsa bile hem benign hem de malign lezyonlarda pozitif olarak tesbit edilebilmesi P-cadherin'de olduğu gibi E-cadherin'in de güvenilir bir ayırdettirici faktör olamayacağını gösterdi.

Melanositik lezyonlarda ayırıcı tanı açısından E-cadherin ile ilgili literatürde de P-cadherin'e benzer şekilde önceki çalışmalarda elde edilen sonuçların benign ve malign lezyonlar için kesin ayırım yapıcı nitelikte olmadığını ve birbirine zıt sonuçların elde edildiği çalışmalar olduğunu gördük (19,20).

Malign melanomalar, "junctional" ve "compound" nevüslerin incelendiği bir çalışmada "junctional" nevüs vakalarındaki E-cadherin ekspresyonunun genellikle

epiderminin bazal tabakasında sınırlı olduğu veya zayıf bir ekspresyon gösterdiği ya da hücre yuvalarında heterojen boyanma paterni gözlemlendiği ifade edilmektedir. “Compound” nevüslerin yüzeyel parçasındaki yuvalarda ve çevresindeki epidermiste membranöz E-cadherin ekspresyonu incelendiği belirtilmektedir (21).

Aynı çalışmada malign melanoma vakalarının yüzeydeki keratinositlerle karşılaştırılmasında tümör hücrelerindeki E-cadherin ekspresyonunda azalma gösterdiği söylenmektedir. Malign melanomaların derin parçasında da E-cadherin ekspresyonu görülebildiği, dermisteki malign melanoma hücrelerinde boyanmanın yoğunluğu ve hücrelerel lokalizasyonu farklılıklar gösterdiği, boyanmanın papiller dermiste subkutanöz dokuya göre daha açık ve tanınabilir özellikte olduğu ifade edilmektedir (21).

Başka bir çalışmada melanositik tümörlerdeki sitolojik atipinin derecesi ne olursa olsun E-cadherin ekspresyonunun, melanositlerin epiteloid fenotipine ve maturasyonuna bağlı olduğu sonucuna varılmaktadır (16).

Diğer bir çalışmada malign melanoma ve melanositik nevüs vakalarındaki E-cadherin ekspresyonu melanositik hücrelerin lokalizasyonuna bağlı olarak “junction”dan dermise doğru düşüş gösterdiği söylenmektedir (22).

Çalışmalardan birisinde ise melanositik nevüslerin yüzeyel komponentinde homojen membranöz E-cadherin ekspresyonu izlenirken, malign melanomaların yüzeyel hücrelerinde heterojen sitoplazmik E-cadherin ekspresyonu görüldüğü ve malign melanoma gelişiminde E-cadherin ekspresyonunda kayıp olduğu belirtilmektedir (23).

E-Cadherin ile yaptığımız immünohistokimyasal çalışmaları lezyonların genel boyanma şekline göre değerlendirdik. Malign melanoma vakalarında değişen şiddetlerde ama mutlaka bulunan bir E-cadherin pozitifliği tesbit ettik. Benign ve displastik nevüslerin boyanma şiddetinde de dikkat çekici bir farklılık gözlemledik. Benign melanositik lezyonlarda şiddetli E-cadherin pozitifliğinin görülmemesi, displastik nevüslerde ise boyanmanın kuvvetli grupta yoğunlaşması E-cadherin ekspresyonunun malignite riski ile paralel bir artış gösterdiğini düşündürmektedir. Displastik nevüslerde malign melanomalarla benzer şiddette bir boyanmanın

gözlenmesi, E-cadherin'in melanositlerin malign dönüşümü sürecinde aldığı rolün, lezyonun malign hale dönüşümüyle azalması ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır. Displastik nevüsler ve malign melanomalar arasında benzer boyanma şiddeti görülmesine rağmen bazı malign melanoma vakalarında E-cadherin reekspresyonu oluşmasına bağlı olarak bu tablonun ortaya çıktığı kanaatindeyiz.

Ancak E-cadherin'in hem benign hemde malign lezyonlarda pozitif bulunabilmesi, sadece boyanma yoğunluğuna dayalı farklılıklarla ayırıcı tanıya gidebilmeyi sınırlamaktadır.

bFGF

Çalışmamızın bFGF ile ilgili kısmında melanositik nevüs vakalarında bFGF ile çoğunlukla orta şiddette pozitif boyanma görülürken, displastik nevüs vakalarında ise çoğunlukla zayıf ve orta şiddette pozitif boyanma, malign melanoma vakalarında ise her üç düzeyde ve değişik şiddetler arasında homojen dağılım gösteren boyanma paterni elde edildi (Tablo 4.4).

Bu boyanma paterni ile “compound” nevüs, displastik nevüs ve malign melanoma vakalarında benzer özelliklerde boyanma paterni izlenmesi bu immünohistokimyasal göstergenin melanositik lezyonların malign oluşuna dair herhangi bir sonuç alamayacağımızı düşündürmektedir.

bFGF ile ilgili bir çalışmada ultraviyole B (UVB) ışınlarının malign melanomalarda epidemiyolojik risk faktörü olduğu fakat malign melanoma yapıcı mekanizmasının net olarak bilinmediği ifade edilmektedir (24).

Bu çalışmada malign melanoma gelişiminde ilk kritik aşama, kontrol edilemeyen melanosit proliferasyonu olarak görülmektedir. Bu aşamayı, ultraviyole hasarı ve melanositler arasındaki hücrelerin düzensiz büyüme faktörleri salmasının beraberce uyardığı düşünülmektedir. bFGF, tümörün ilerlemesiyle ilişkili en önemli otokrin büyüme faktörü olduğu belirtilmektedir (24).

Aynı çalışmadaki immünofloresan analizler, bFGF overekspresyonu sonucu aktivasyona uğrayan melanositlerin patolojik hiperpigmentasyon, proliferasyon ve

hiperplazi oluşturdıkları fakat malign transformasyona sebep olmadıklarını göstermektedir. bFGF ve UVB kombinasyonunun pigmente lezyonların melanositik hücrelerinde malign melanomadaki lentiginöz formu hatırlatır şekilde yüksek dereceli sitolojik atipiye sebep oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca dermal fibroblastların karsinojenik parakrin etkiye yol açacak şekilde bFGF overekspresyonu yaptıkları ve sonuçta UVB ile birlikte düzensiz büyüme faktörlerinin salınımının malign melanoma gelişimine neden olabildiği iddia edilmektedir (24).

Straume O. ve Akslen L.A.'in ondan fazla malign melanoma vakasında yaptığı çalışmada bFGF ile malign melanoma anjiyogenezisi arasında güçlü bir ilişki olmakla birlikte malign melanoma vaskülaritesinin çok güçlü bir prognostik faktör olmadığı ifade edilmektedir (5).

Bu çalışmada bFGF ekspresyonu ile sağkalım arasında güçlü bir ilişki gösterilememekte ancak bFGF negatif vasküler fenotipe sahip tümörler ile bFGF pozitif vasküler fenotipe sahip tümörler karşılaştırıldığı zaman malign melanoma büyümesi ve progresyonu açısından önemli bir ayıraç olduğu sonucuna varılmaktadır(5).

Aynı çalışmada tümör ilişkili damarlarda fenotipik farklılık ve vasküler diferansiyasyon derecesinin klinik açıdan önemli olduğu düşünülmektedir (5).

von Willebrand M. ve ark. yaptığı in vitro çalışmada bFGF ve TGF β -1 ilave edilen kollajen jel ortamında melanositlerin proliferasyonu olduğu, fakat bFGF ve TGF β -1 moleküllerinden herhangi birinin bulunmadığı kollajen jel ortamında melanositlerin proliferasyonu olmadığı belirtilmektedir (25)

Bu çalışmada bFGF'nin TGF- β reseptörünü uyardığı ve TGF- β 'nin de apoptoz yolu ile bFGF'yi uyardığı ifade edilerek malign melanoma hücrelerinde bFGF ekspresyonunun proliferasyon açısından önemli olduğu iddia edilmektedir(25).

bFGF ile yaptığımız çalışmada da değerlendirmelerimizi lezyonların genel boyanma şekline göre yaptık. Benign lezyonlarda bFGF ile orta şiddette yoğunlaşan boyanma görülürken, displastik nevüs vakalarında zayıf ve orta şiddetteki boyanma yoğunluğunda artış, malign melanoma vakalarında ise her üç düzeyde ve eşit şiddette boyanma paterni elde ettik.

Benign melanositik lezyonlar, displastik nevüsler ve malign melanoma vakaları arasındaki boyanma paterninin istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemesi ayırıcı tanıda kullanılamayacağını düşündürdü.

Fakat bu boyanma özellikleri bFGF eksprese eden ve bFGF eksprese etmeyen malign melanoma vakaları arasında fark olmadığı anlamını taşımamaktadır.

VEGF

Melanositik nevüs vakalarında VEGF ile çoğunlukla zayıf ve orta şiddette pozitif boyanma görülürken, displastik nevüs vakalarında da çoğunlukla zayıf ve orta şiddette pozitif boyanma elde edildi. Malign melanoma vakalarında ise kuvvetli pozitif boyanma elde edildi (Tablo 4.5).

Melanositik lezyonlardaki VEGF ekspresyonunun özellikle malign melanoma vakalarında belirgin artış göstermesi melanositik nevüs ve displastik nevüs vakalarında düşük kalması malign melanoma ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Tümör anjiyogenezisinin devamlılığında VEGF'nin anahtar rol oynadığı ve MVD'nin bu durumu en iyi şekilde yansıttığı, vakaların tamamına yakınında VEGF ile sitoplazmik pozitif boyanma elde edildiği ve pozitifliğin MVD ile korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir (11).

Bir çalışmada VEGF ile malign melanoma vakalarının % 77'sinde tümör hücrelerinde pozitif boyanma izlenirken malign melanoma in situ vakalarında % 25 oranda pozitif boyanma elde edildiği ve melanositik nevüslerde VEGF ekspresyonunun görülmemesinin ilgi çekici olduğu belirtilmektedir (26).

Pisacane A.M. ve Risio M'nin yaptığı çalışmada VEGF salınımı benign ve malign melanositik tümörlerin her ikisinde birden görülmekle beraber melanositik lezyonlarda özellikle sitoplazmik membranöz "vascular endothelial growth factor" reseptörü-2 (VEGFR-2) ekspresyonu gösteren tümörlerin yüksek oranda invazyon ve metastaz riski taşıdıkları anlatılmaktadır (27).

VEGFR-2'nin diğer reseptörlerden farklı olarak endotelial hücre proliferasyonu ile yeni damar oluşumunda önemli bir rol oynarak tümörün büyümesi ve metastazı tetiklediği iddia edilmektedir (28, 29).

Ayrıca VEGF reseptörleri FLT-1 ve "fetal liver kinase" (FLK-1) ile anjiyogenezis ve sağkalım arasında ilişki bulunamamakla birlikte VEGF ekspresyonunun melanositik lezyonların malign tranformasyonundaki rolü olduğu ifade edilmektedir (5).

Aynı çalışmada küçük tümörlerdeki VEGF ekspresyonunun artmasına bağlı olarak tümörde kalınlaşma ve anjiyogenetik lezyonlarda artışa sebep olduğu, ilerlemiş primer malign melanoma vakalarında ise VEGF ile beraber bFGF, IL-8 gibi birçok faktörün anjiyogenezis ve sağkalım arasında daha önemli faktörler olabileceği belirtilmektedir (5).

Terman B. I. ve Stoletov K. V.'nin yaptıkları çalışmada tümörlerin büyürken VEGF ve bFGF başta olmak üzere çeşitli anjiyogenetik aktivatörler salgıladıkları, bu aktivatörlerden örneğin VEGF bloke edilirse tümör diğer aktivatörün ekspresyonunu artırarak kullandığı ifade edilmektedir (30).

Biz bu çalışmada diğer çalışmalarda olduğu gibi boyanma yerleşimlerinde belirgin bir farklılık gözlemlenemedik. Değerlendirmelerimizi lezyonların genel boyanma şekline göre yaptık. Sonuçta malign melanoma vakalarında kuvvetli VEGF immünohistokimyasal pozitifliği tesbit ettik. Benign ve displastik nevüslerde ise benzer şekilde zayıf ve orta şiddette pozitif boyanma elde edilmesi dikkat çekiciydi. Benign melanositik lezyonlarda ve displastik nevüslerde boyanmanın zayıf ve orta şiddetteki grupta kümelenmesi malignite gelişmeden VEGF ekspresyonunda yükselme olmadığını düşündürmektedir. Malign melanomlarda benign melanositik lezyonlar ve displastik nevüsler göre VEGF ile çok daha şiddetli bir boyanma olması malign dönüşüm sürecinin tamamlanmasından sonra VEGF ekspresyonunda artış olduğunu desteklemektedir. Ancak VEGF'nin de hem benign hem de malign lezyonlarda pozitif bulunması, sadece boyanma yoğunluğundaki farklılıkların dikkat çekmesi bu parametrenin ayırıcı tanı açısından kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Sonuç olarak, malign melanomaların benign ve sınırdaki melanositik lezyonlardan ayrımı her zaman sorun oluşturmasa da böyle bir sorunun varlığında en önemli tedavi yönlendirici kararın tanı aşamasında verildiği bilinmektedir. Bu gibi durumlarda halen klasik histopatolojik yöntemlerin kullanılmasının en önemli yöntem olduğunu bu yönteme klinik veriler yanında VEGF, E-cadherin ve P-cadherin antikorlarıyla yapılacak immünohistokimyasal çalışmaların kısıtlı da olsa ek veri sağlayabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1- Melanositik nevüs ile displastik nevüs arasında görülen istatistiksel olarak anlamlı P-cadherin ekspresyon farkının malignite artışına paralel bir artış göstermektedir. Displastik nevüs ve malign melanoma vakaları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı P-cadherin ekspresyonunun melanositlerin malign dönüşümü sürecinde aldığı rolün lezyonun malign hale dönüşümüyle azalmasına işaret edebilir. Bu farkın melanositik nevüslere göre daha az olması P-cadherin reekspresyonu sonucunda ortaya çıkmış olabilir.

2- Melanositik nevüs ile displastik nevüs arasında görülen istatistiksel olarak anlamlı E-cadherin ekspresyonu farkı malignite artışına paralel bir artış göstermektedir. Displastik nevüs ve malign melanoma vakaları arasında E-cadherin ekspresyonu açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Fakat melanositlerin malign dönüşümü sürecinde E-cadherin ekspresyonunun azalması gerektiği fikrinin ortadan kalktığını düşünmüyoruz. Fark görülmemesinin sebebi bazı malign melanoma vakalarında izlenen E-cadherin reekspresyonu olabilir.

3- bFGF ile melanositik nevüs, displastik nevüs ve malign melanoma vakalarında her üç düzeyde birbirine yakın şiddette boyanma paterni izlenmiştir. Bu boyanma paterni ile bFGF ve “compound” nevüs, displastik nevüs, malign melanoma vakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

4- Melanositik lezyonlardaki VEGF ekspresyonu özellikle malign melanoma vakalarında belirgin artış göstermektedir. VEGF ekspresyonu “compound” nevüs ve displastik nevüs ile malign melanoma vakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmaktadır. VEGF ekspresyonu ile “compound” nevüs ve displastik nevüs vakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Melanositik lezyonlardaki VEGF ekspresyonunun özellikle malign melanoma vakalarında belirgin artış

göstermesi, melanositik nevüs ve displastik nevüs vakalarında düşük kalması malign melanoma ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

5- Bu çalışmada P-cadherin, E-cadherin ve VEGF arasında anlamlı sonuçlar elde edilmesine rağmen aynı göstergeler benign lezyonlarda da pozitif olabildiğinden kesin ayırım için kullanılamayacağını düşünüyoruz.

6- Zor vakalarda başta VEGF olmak üzere P-cadherin ve E-cadherin'in birlikte kullanılması halinde immünohistokimyasal çalışmalar yardımcı bir faktör olabilecektir. Halen en önemli ayırıcı tanı metodunun klasik histopatolojik inceleme olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (8th. ed) Mosby, USA 2004, pp. 154–76.
2. Elder D, Elenitsas R, Javouag C. et al. Lever's Histopathology of Skin (8th. ed) Lippincott-Raven Publishery, Philadelphia 1997, pp. 625–78.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease (7th. Ed) WB Saunders, USA 2005, pp. 1230–36.
4. Nives Pećina-Šlaus. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International* 2003; 3: 17.
5. Straume O, Akslen L.A. Importance of Vascular Phenotype by Basic Fibroblast Growth Factor, and Influence of the Angiogenic Factors Basic Fibroblast Growth Factor/Fibroblast Growth Factor Receptor–1 and Ephrin-A1/EphA2 on Melanoma Progression. *AJP* 2002; 160: 3.
6. LeBoit PE, Burg G, Weedon David, Sarasin A. World Health Organization Classification of Tumours; Skin Tumours Lyon, France 2003, pp. 48–120.
7. Balch M, Soog S, Gershenwald JR. et al. Prognostic Factors Analysis of 17.600 Melanoma Patients; Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622–34.
8. Benjamin G, Tova V, Dorit G. et al. Broad spectrum pan-cadherin antibodies, reactive with the C-terminal 24 amino acid residues of N-cadherin. *J Cell Science* 1990; 97: 607–14.
9. Evangelia P, Massimo P, Spyridon Z. et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. *J Pathol* 2002; 196: 154–62.
10. Li G, Satyamoorthy K, Meier F. et al. Function and regulation of melanoma-stromal fibroblast interactions: when seeds meet soil. *Oncogene*. 2003; 22(20): 3162–71.

11. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1. *BMC Cancer*. 2005; 5: 25.
12. Carola B, Richelle T, Kapaettu S. et al. Induction of Melanoma Phenotypes in Human Skin by Growth Factors and Ultraviolet B. *Cancer Research* 2004; 64: 807-11.
13. Oluwelo F, Harini R, Jun W. et al. E-cadherin and B-catenin expression in early stage cervical carcinoma: a tissue microarray study of 147 cases. *World J Surg Oncol* 2005; 3(1): 38.
14. Bakır K, Gonzalez AP, Di Gregoria C. Agnor yönteminin benign ve malign melanositik lezyonlarının ayırıcı tanısındaki yeri ve değeri. *Acta Oncologica Turcica* 1990; 23: 129-38.
15. Elagöz Ş, Arıcı D S, Yıldız E. Benign ve malign melanotik lezyonların tanısında AgNOR yönteminin değeri *Turk J Dermatopathol* 1999; 8 (1-2): 19-24
16. Cowley GP, Smith ME. Cadherin ekspresyon in melanocytic naevi and malignant melanomas. *J Pathol* 1996; 179: 183-7.
17. Judith P. Johnson. Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma. *Cancer and Metastasis Reviews* 1999; 18: 345-57.
18. Bauer R, Wild PJ, Meyer S, Bataille F, Pauer A, Klinkhammer-Schalke M, Hofstaedter F, Bosserhoff AK. Prognostic relevance of P-cadherin expression in melanocytic skin tumours analysed by high-throughput tissue microarrays. *J Clin Pathol*. 2006; 59(7) : 699-705.
19. Hsu M Y, Meier F E, Nesbit M et al. E-cadherin expression in melanoma cells restores keratinocytemediated growth control and down-regulates expression of invasion-related adhesion receptors. *Am J Pathol* 2000; 156: 1515-25.
20. Herlyn M, Berking C, Li G, Satyamoorthy K. Lessons from melanocyte development for understanding the biological events in naevus and melanoma formation. *Melanoma Research* 2000; 10: 303-12.

21. Silye R, Karayiannakis A J, Syrigos K N et al. E-cadherin/catenin complex in benign and malignant melanocytic lesions. *J Pathol* 1998; 186: 350–55.
22. Krenzel S, Groteluschen F, Bartsch S, Tronnier M. Cadherin expression pattern in melanocytic tumors more likely depends on the melanocyte environment than on tumor cell progression. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 1–7.
23. Hsu MY, Meier F, Herlyn M. Melanoma development and progression: a conspiracy between tumor and host. *Differentiation* 2002; 70: 522–36.
24. Berking C, Takemoto R, Satyamoorthy K et al. Basic Fibroblast Growth Factor and Ultraviolet B Transform Melanocytes in Human Skin. *American Journal of Pathology* 2001; 158: 3.
25. von Willebrand M, Köhler K, Alanko T, Laiho M, Saksela O. FGF–2 blocks TGF- β 1-mediated suppression of Bcl–2 in normal melanocytes. *Experimental Dermatology* 2005; 14: 202–08.
26. Simonetti O, Lucarini G, Brancorsini D et al. Immunohistochemical Expression of Vascular Endothelial Growth Factor, Matrix Metalloproteinase 2, and Matrix Metalloproteinase 9 in Cutaneous Melanocytic Lesions. *Cancer* 2002; 95: 9.
27. Pisacane AM, Risio M. VEGF and VEGFR–2 immunohistochemistry in human melanocytic naevi and cutaneous melanomas. *Melanoma Research* 2005; 15: 39–43.
28. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk–1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993; 72: 835–46.
29. Quinn TP, Peters KG, De Vries C et al. Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7533–37.
30. Terman BI, Stoletov KV. VEGF and Tumor Angiogenesis. *Einstein Quart. J. Biol. and Med.* 2001; 18: 59–66.