

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

LENTİGO MALİGNANIN DERMOSKOPIK AYIRICI TANISINDA
İNVERS YAKLAŞIMIN SENSİTİVİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. EceGÖKYAYLA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda her zaman yanımda olan, değerli fikir ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanıımız Prof. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN'a,

Hem meslek eğitimimde hem de hayatımda tüm destek ve katkılarıyla yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN'a, Prof. Dr. Kamer GÜNDÜZ'e, Prof. Dr. Işıl İNANIR'a, Prof. Dr. Mustafa TURHAN ŞAHİN'e ve Doç. Dr. Cemal BİLAÇ'a,

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük katkısı olan fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Peyker TEMİZ'e,

İstatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Beyhan ÖZYURT'a,

Asistanlık sürecimin her anını birlikte ve keyifle geçirdiğim sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, beni bugün olduğum yere getiren ve dünyanın en güzel sevgisi ile büyütmüş sevgili anneannem ve anneme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece Gökyayla

Haziran 2022

İÇİNDEKİLER

KONU	Sayfa
Kısaltmalar.....	v
Şekil dizini.....	vi
Tablo dizini.....	vii
Resim dizini.....	viii
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Malign melanom	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Risk Faktörleri.....	2
2.1.3.1 Genetik Faktörler.....	3
2.1.3.2 Çevresel Risk Faktörleri	4
2.1.3.3 Fenotipik Risk Faktörleri	3
2.1.4 Primer malign melanom alt tipleri	4
2.1.4.1 Yüzeyel Yayılan Melanom	4
2.1.4.2 Nodüler Melanom	4
2.1.4.3 Lentigo Malign Melanom.....	5
2.1.4.4 Akral Lentiginöz Malign Melanom	5
2.1.5 Diğer malign melanom alt tipleri	6

2.1.6 Tanı	6
2.1.6.1 LentigoMalignMelanom Tanısında Klinik Bulgular	6
2.1.6.2 LentigoMalignMelanom Tanısında Klasik DermoskopikÖzellikler.....	7
2.1.6.3 LentigoMalignMelanom Tanısında İnvers Yaklaşım ...	9
2.1.6.4 LentigoMalignMelanomHistopatolojisi	11
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1 Çalışma grubu	12
3.2 Çalışmada kullanılan ekipman ve sarf malzemeleri	13
3.3 Fotoğraflama.....	13
3.4 Biyopsi.....	14
3.5 İstatistiksel değerlendirme.....	15
IV. BULGULAR.....	16
V. TARTIŞMA.....	31
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
VII. ÖZET.....	36
VIII. SUMMARY.....	37
IX. KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

CDKN2A:Siklinebağımlı kinaz inhibitörü 2A

CDK4:Siklin bağımlıkinaz 4

BAP1:Meme kanseri duyarlılık geni 1 ilişkili protein 1

MITF:Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü

POT1:Telomer koruyucu protein 1

MC1R:Melanokortin 1 reseptörü

DNA:Deoksiribo nükleik asit

PUVA:Psoralen ultraviyole A

UVA:Ultraviyole A

UVB:Ultraviyole B

MART 1:T lenfositler tarafından tanınan melanom antijeni 1

SOX10:Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi-kutu transkripsiyon faktörü 10

HMB45:Human melanoma black-45

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Lentigomalignaprogresyon modeli	8
---	---



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Lentigomaligna tanısında dermoskopikinvers yaklaşım kriterleri..	10
Tablo 2. Çalışma grubunun deri fototiplerinin dağılımı.....	16
Tablo 3. Çalışma grubunun güneşten korunma alışkanlıklarının dağılımı....	17
Tablo 4. Çalışma grubunun güneşten korunma düzeylerinin dağılımı.....	18
Tablo 5. Çalışma grubunun kendisinde ve birinci derece yakınlarında melanom ve melanom dışı deri kanseri dağılımı.....	19
Tablo 6. Benign lezyonların dermoskopik özellikleri.....	20
Tablo 7. Klasik lentigo maligna kriterleri saptanan lezyonların dermoskopik özellikleri.....	21
Tablo 8. Lentigomaligna ve atipiklentijinözproliferasyon tanısı alan hastaların demografik verileri.....	30

RESİM DİZİNİ

- Resim 1.** Hasta 60, lezyon 1. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok). Kıl foliküllerinin korunduğu homojen alan (yeşil halka).....22
- Resim 2a.**Hasta 61, lezyon 2. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), tamamlanmamış romboidal yapılar (mavi ok).....23
- Resim 2b.**Hasta 61, lezyon 2. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok), regresyon (sarı yıldız).....24
- Resim 3.**Hasta 61, lezyon 3. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok), annulergranülerpatern (turuncu halka)25
- Resim 4.**Hasta 67, lezyon 1. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok), annulergranülerpatern (turuncu halka), kıl foliküllerinioblitere eden homojen alan (yeşil halka).....26
- Resim 5.**Hasta 41, lezyon 3. Klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermeyen hiperpigmentemakül.....27
- Resim 6.**Hasta 61, lezyon 4. Klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermeyen hiperpigmentemakül.....28
- Resim 7.**Hasta 61, lezyon 7. Klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermeyen hiperpigmentemakül.....29

I. GİRİŞ

Malignmelanom,melanositlerden köken alan bir malign tümördür. En kötüprognozlu kanser türlerinden biri olmasına rağmen erken evrede tanı alırsa yalnızca cerrahi eksizyon ile kür olabilmektedir. Güncel verilere göre sıklığı her geçen gün artmakta olan melanom, karşımıza önlenebilir ve erken tanı ile kür olabilir bir toplum sağlığı sorunu olarak gelmektedir.

Lentigo maligna, baş ve boyun bölgesi gibi kronik olarak güneşe maruz kalan deri alanlarında görülen bir malign melanom alt tipidir. Özellikle derideki güneş hasarının diğer bulguları ile (solar lentigo ve aktinikkeratoz) görülmesi ve yavaş büyüme hızı nedeniyle progresyonunungeç dönemlerine kadar gözden kaçabilir.

Dermoskopi ucuz, hızlı, non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir tanı yöntemidir. Özellikle melanom tanısında klinik tanının doğruluk oranını %95'e kadar çıkarabilmektedir. Ancak lentigo malignagerek yerleştiği anatomik alanlar gerekse progresyon modeli nedeniyle hala dermoskopik olarak tanısında zorlanılan bir alandır. Bu nedenle tanısal sensitivite ve spesifiteyi arttıracak dermoskopik değerlendirme algoritmalarına gerek duyulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı lentigo malignanın dermoskopik ayırıcı tanısında yeni tanımlanan invers yaklaşımın sensitivitesiniprospektif olarak saptamak ve dermatoloji pratiğindeki uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 MALİGN MELANOM

2.1.1 Tanım

Malign melanom melanositlerden gelişen bir malign tümördür. Genellikle deri orijinli olmakla birlikte mukozal alanlar, üvea ve leptomeninkslerden de köken alabilir (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

Son yıllarda malign melanom insidansı hızla artmaktadır. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre malign melanom tüm kanserler arasında %5,2 sıklıkla dünyada en sık görülen 5. kanser türüdür. Yine aynı veritabanının 2022 tahminlerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 99,780 yeni malign melanom olgusu olacağı (21,5 yeni olgu/100,000 kişi/yıl) ve malign melanom nedeniyle 7,650 kişinin hayatını kaybedeceği (2,2 ölüm/100,000 kişi/yıl) öngörülmüştür (2). Ülkemizdeki veriler güncel olmayıp 2021

yılında güncellenen Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre, 2017 yılında 687 yeni malign melanom olgusu bildirilmiş; erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş hastalık hızı 1,7/100,000 kişi/yıl, kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş hastalık hızı 1,2/100,000 kişi/yıl olarak hesaplanmıştır (3).

2.1.3 Risk Faktörleri

Malign melanom gelişimi için predispozisyon yaratan risk faktörlerinin bilinmesi hasta ve toplum bazında etkin hastalık yönetimi için anahtar

noktalardandır. Bu risk faktörleri genetik, fenotipik ve çevresel olmak üzere üç ana başlık altında incelenecektir.

2.1.3.1 Genetik Risk Faktörleri

Malignmelanom gelişimine predispozisyon genetik olarak oldukça heterojendir. Germline mutasyonlar ve polimorfizmler hastalığın ailesel kümelenmesine neden olabilir (4). Ailesel melanomlar ile en yüksek oranda ilişkilendirilen gen lokusu CDKN2A'dır. Ailesel melanomların ortalama %20'si, kutanöz melanomların ortalama %2'si CDKN2A lokusundaki patojenik germline mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (5). Ailesel melanomlar ile ilişkilendirilen diğer genler CDK4, BAP 1, MITF ve POT1'dir. CDKN2A, MITF, POT1 mutasyonlarına sahip kişilerde ek olarak pankreatik karsinom, nöral tümörler, renal hücreli karsinom ve gliom riskinde artış bildirilmiştir (6). Bu mutasyonların penetrasyonu, MC1R gibi pigmentasyon genlerinin spesifik germline varyantları tarafından modifiye edilebilir (7).

2.1.3.2 Çevresel Risk Faktörleri

Melanomların %80'i intermittan olarak güneşe maruz kalan alanlarda görülmektedir ve özellikle çocukluk dönemindeki hem intermittan güneş maruziyeti hem de şiddetli güneş yanığı melanom gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (8). Ancak melanomun lentigo maligna alt tipi hariç olmak üzere kümülatif güneş maruziyeti olan alanların dışında da nadir denemeyecek bir oranda görülmesi ve genellikle kümülatif güneş maruziyetinin en çok olduğu geriatric popülasyonda değil orta yaşlı kişilerde daha sık olması gibi özellikleri genetik zemininin melanom dışı deri kanserlerinden çok daha kuvvetli olduğunu düşündürmektedir. Hem UVA hem UVB radyasyon melanom gelişimi ile ilişkili olup UVB daha çok suçlanmaktadır (9,10).

2.1.3.3 Fenotipik Risk Faktörleri

Melanom gelişimi için en yüksek oranda predispozisyon yaratan risk faktörü grubu fenotipik özelliklerdir. Fenotipik özellikler genetik yatkın zeminde çevresel faktörlerin tetiklemesi ya da arttırmasıyla ortaya çıkar.

Ailede kutanözmelanom öyküsü olması, açık deri rengi, güneş yanığına yatkınlık, bronzlaşmama, kızıl saç, DNA onarım defektleri (örneğin kserodermapigmentosum) gibi genetik yatkın zeminde; aralıklı şiddetli güneş maruziyeti, kronik güneş maruziyeti, PUVA tedavisi, özellikle 35 yaş altında solaryum maruziyeti, iatrojenik/edinselimmunsupresyon gibi çevresel faktörler melanom gelişimi için fenotipik risk faktörlerinin oluşumuna neden olur veya katkı sağlar (1). Bunların sonucunda ortaya çıkan yüksek edinselmelanositiknevus sayısı (100 nevus ve üzeri) melanom gelişme riskini 8-10 kat, atipikmelanositiknevusler (5 nevus ve üzeri) melanom gelişme riskini 4-6 kat, multipl solar lentigolarmelanom gelişme riskini 3-4 kat arttırır (1,11).

2.1.4PrimerMalignMelanomAlt Tipleri

2.1.4.1 Yüzeyel Yayılan Melanom

Yüzeyel yayılan melanom, açık deri rengine sahip kişilerde en sık görülen melanom alt tipidir. Tüm melanomların %60-70'ini oluşturur. En sık 3.-5. dekada görülür. Erkeklerde en sık gövde, kadınlarda en sık alt ekstremitte yerleşimlidir. Klinik olarak genellikle kahverengi-siyah renkli, düzensiz sınırlı, renk varyasyonları gösterebilen asimetrik makül ya da plak ile prezente olur. Horizontal büyüme fazında genellikle makül olarak karşımıza gelirken, vertikal büyüme fazına geçiş ile birlikte invazyon derinliği arttıkça lezyon kalınlığı artar, üzerinde papül veya nodül izlenebilir. Yüzeyel yayılan melanom de novo ya da mevcut olan bir nevus üzerinde gelişebilir.

2.1.4.2NodülerMelanom

Nodülmelanom, açık deri rengine sahip kişilerde ikinci en sık görülen melanom alt tipidir. Tüm melanomların %15-30'unu oluşturur. En sık 5.-

6.dekadda görülür. En sık gövde, baş, boyun yerleşimlidir. Erkeklerde daha sık görülür. Klinik olarak mavi-siyah veya pembe renkli nodül olarak prezente olur. Horizontal büyüme fazı olmayıp de novo olarak ortaya çıkar. Genellikle tanı anında invazyon derinliği fazla ve evresi ileridir.

2.1.4.3LentigoMalignMelanom

Lentigomalignmelanom, tüm melanomların yaklaşık %10'unu oluşturur. Lentigomaligna terminolojisi in situ evresi, lentigomalignmelanom terminolojisi invaziv evresi için kullanılır. İn situ evre için lentigomalignmelanom in situ terminolojisini öneren yazarlar da vardır. En sık 7.-8. dekadda görülür ancak yüksek kümülatif güneş maruziyeti ile ilişkili olarak daha erken yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Kronik güneş hasarlı deride, en sık olarak da yüz yerleşiminde görülür. Nadiren gövde ve ekstremitelerde de görülebilir, bu durumda ektrafasiyallentigomaligna olarak adlandırılır. Klinik olarak yavaş büyüyen, düzensiz sınırlı hiperpigmentemakül olarak prezente olur. Horizontal büyüme fazı oldukça yavaştır. Lentigomalignaların yaklaşık %5-50'sinin invazivmelanoma ilerlediği düşünülmektedir (12,13). Kronik güneş hasarlı deride oldukça sık ve fazla sayıda görülen solar lentigo ve seboreikkeratoz gibi benign lezyonlar, aktinikkeratoz gibi premalign lezyonlarla oldukça benzer klinik özelliklere sahip olması nedeniyle erken tanısı zordur.

2.1.4.4AkralLentijinözMelanom

Akrallentijinözmalignmelanom, tüm melanomların %5'inden azını oluşturur. Siyah ırkta sıktır. En sık 7.-8. dekadda görülür. Klinik olarak palmoplantar ya da tırnak ünitesi yerleşimli kahverengi-siyah renkli, asimetrik, düzensiz sınırlı makül veya geniş ve düzensiz longitudinalmelanonişi şeklinde prezente olur. Özellikle travmatik değişiklikler ile karıştırılması tanıda gecikmelere ve tanı anında ileri evre hastalığa neden olabilir.

2.1.5 Diğer Malign Melanom Alt Tipleri

Amelanotikmelanom, Spitznevus özellikleri taşıyan malignmelanom, desmoplastikmelanom, berrak hücreli sarkom, malign mavi nevus, oküler melanom ve mukozalmelanom diğer malignmelanom tipleri arasında yer almaktadır. Primermalignmelanom alt tiplerine göre daha nadir görülürler ve histopatolojik özellikleri ile tanı alırlar.

2.1.6 Tanı

Melanom tanısı klinik olarak inspeksiyon ve dermoskopik inceleme ile koyulur. Reflektanskonfokalmikroskopi, epidermis ve papillerdermisin in vivo yüksek rezolüsyon ile görüntülenebildiği bir non-invaziv yöntem olarak son yıllarda melanom tanısında kullanım alanı bulmaktadır (14). Tanının doğrulanmasında altın standart eksizyon materyalinin histopatolojik incelemesidir. Melanomun oldukça fazla alt tipi ve bu alt tiplerin farklı dermoskopik-histopatolojik özelliklerinin olması nedeniyle konu bütünlüğünün sağlanması amacıyla bu bölüm lentigo maligna özelinde incelenecektir.

2.1.6.1 Lentigo Malign Melanom Tanısında Klinik Bulgular

Melanom tanısında klinik değerlendirme tek başına yeterli değildir ve tanı oranı %60-75 arasında değişmektedir (1, 15, 16). Lentigo malignada bu oran yavaş büyüme göstermesi, kronik güneş hasarlı deride çok sayıda eşlikçi ve taklitçi benign lezyon ile bulunması gibi nedenlerle daha düşüktür.

Klinik olarak yavaş büyüyen, düzensiz sınırlı hiperpigmentemakül olarak prezente olur ve tanısındaki en duyarlı özellikler lezyon renginde, boyutunda değişim olmasıdır. Bunu hasta anamnezde ifade edebileceği gibi takiplerde dermatolog da saptayabilir. Melanom klinik tanısında önemli olan asimetri, sınır düzensizliği (borderirregularity), renk varyasyonları (colorvariegation), 5 mm'den büyük çap (diameter>5 mm) ve değişim (evolution) lentigo maligna tanısında da uygulanabilir. Akılda kalmasını kolaylaştırmak için bu kelimelerin İngilizce baş harflerinden oluşan ABCDE akronimi oluşturulmuştur (17-19). Bu akronime göre, tanımlanan

özelliklerinden herhangi birine sahip lezyon melanom açısından şüpheli kabul edilmektedir. Ancak özellikle 5 mm'den küçük lezyonları değerlendirmede atipik melanositik proliferasyon ile melanom ayırımında yetersiz olması; dermoskopik bakının sensitivitesinin daha yüksek olması nedeniyle günümüzde önemini kaybetmektedir.

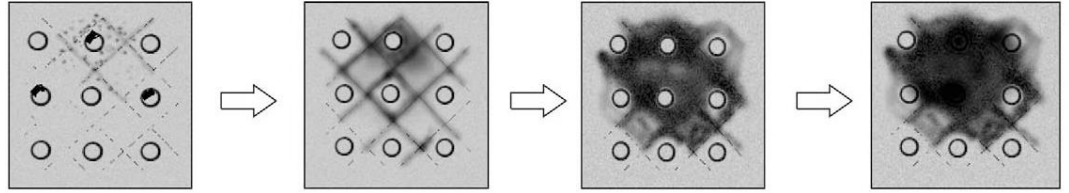
2.1.6.2 Lentigo Malign Melanom Tanısında Klasik Dermoskopik Özellikler

Baş ve boyun bölgesinde diğer deri alanlarından farklı olarak epidermal rete-dermal papilla ilişkisi yoktur, dermoepidermal bileşke düzdür (31). Diğer deri alanlarındaki yüzeysel melanositik lezyonlar için tanımlanmış pigment ağı ve pigment ağı bazlı malignite düşündüren dermoskopik özellikler (örneğin atipik ağ yapısı) bu bölgelerde görülmez. Bu nedenle bu bölgede yerleşen melanositik lezyonların değerlendirilmesi için farklı kriterler geliştirilmiştir. Schiffner ve arkadaşlarının Stolz örneğinde tanımladığı ve lentigo maligna için klasik dermoskopik kriterler olarak kabul gören özellikler asimetrik pigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar, koyu renkli romboidal yapılar, gri nokta ve globüllerdir (20). Folikül çevresine yerleşmiş gri nokta ve globüllere annuler-granüler patern adı verilir. Annuler-granüler paternin asimetrik olması lentigo maligna açısından anlamlıdır.

Asimetrik pigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar malign melanositlerin kıl foliküllerine düzensiz penetrasyonu sonucu ortaya çıkar. Kısa çizgiler, epidermis ya da üst dermiste birleşerek tabakalar oluşturmuş malign melanositlerden oluşur. Malign progresyon devam ettikçe bu tabakalar oluşturan malign melanositler, foliküllerin etrafında birleşerek ya da interfoliküler alanlarda kesişerek önce romboidal yapıları oluştururlar, sonrasında total foliküler obliterasyon izlenir.

Gri nokta ya da globüller, histopatolojik olarak üst dermisteki melanofajlara karşılık gelirler, lentigo malignaya spesifik değildir. Globüller çap olarak noktalardan daha büyük olmalarıyla ayrılırlar.

Risk faktörü modelinde göre koyu renkli romboidal yapıların olması lentigo maligna düşündüren en kuvvetli dermoskopik ipucudur. Şekil 1’de lentigo malignanın klasik dermoskopik özellikleri progresyon modelinde şematize edilmiştir.



- Kıl folikülleri çevresinde agreg olmuş gri noktalar, globüller
- Kısa çizgiler
- Asimetrik pigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar
- Romboidal yapıların ilk bulguları

- Aşıkânnuler-granüler patern
- Romboidal yapılar
- Kıl folikülündeki malign melanositleri komşu dermise invaze olmaya başlar.

- Homojen alanlar
- Kıl folikülleri korunmuştur.

- Homojen alanlar
- Oblitere kıl folikülleri

Şekil 1. Lentigo maligna progresyon modeli

Progresyon modeline göre lentigo malignanın en erken bulgusu olarak sıklıkla gri noktalar görülür, bu noktalar globüllere ya da ileride spesifik romboidal yapıları oluşturacak kısa çizgilere ilerler. Sonrasında foliküler yerleşimli malign melanositler ilerleyip komşu dermise invaze eder. Tümör progresyonu devam ettikçe romboidal yapılar genişler ve kıl folikülleri oblitere olur (20-22).

Klasik kriterlerin lentigo maligna melanom tanısında spesifitesi %96, sensitivitesi %89 olarak değerlendirilmiştir. Ancak lentigo maligna evresinde, özellikle erken dönemde hem sensitivite hem spesifite daha düşüktür.

2.1.6.3 LentigoMalignaMelanomTanısında İnvers Yaklaşım

Klasik dermoskopik kriterlere göre lentigo malignanın erken dönem dermoskopik bulguları olan folikül çevresinde yerleşen gri noktalar, kısa çizgiler ve asimetrik pigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar, yine bu dönemde fokal olarak görülebilir, belirgin olmayabilir ve gözden kaçabilir (23-25). Bu durum yapılan dermoskopik çalışmalarda lentigomaligna için oldukça spesifik olan bu özelliklerin yeteri kadar sensitif olmadığına dikkat çekmektedir (26-29).

Tanısal dermoskopik algoritmadaki bu eksiklikler göz önüne alınarakLallas ve arkadaşları tarafından yeni bir dermoskopik değerlendirme metodu geliştirilmiştir. İnvers yaklaşım olarak isimlendirdikleri bu yöntem; erken lentigo maligna tanısında lentigo maligna spesifik özelliklerin bulunmasına değil, melanom dışı paternlerin bulunmamasına dayandırılmıştır. Kriterlerin geliştirildiği pilotçalışmada melanom dışı paternlerin bulunmamasının lentigomalignatespitindeki sensitivitesi %88,5, spesifitesi %66,9 olarak saptanmıştır (30).

Bu yönteme göre yaygın olarak görülen melanom dışı dermoskopik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.Lentigomaligna tanısında dermoskopikinvers yaklaşım kriterleri

Melanom dışı dermoskopik özellik	Tanı
Skuam	Aktinik keratoz
Beyaz ve geniş foliküler açıklıklar	Aktinik keratoz
Eritem	Aktinik keratoz
Retiküler veya paralel kahverengi çizgiler	Solar lentigo/seboreikkeratoz
Keskin demarkasyon gösteren sınır	Solar lentigo/seboreikkeratoz
Milia benzeri kistler/komedo benzeri açıklıklar	Solar lentigo/seboreikkeratoz

Bu dermoskopik özelliklerden bir veya daha fazlasının lezyonda dominant olarak (lezyonun %50'sinden fazlasında) bulunması, tabloda gösterildiği gibi aktinikkeratoz veya solar lentigo/seboreikkeratoz tanısı ile uyumludur. Eğer bu özellikler yoksa ya da lezyonda dominant değilse, herhangi bir klasik lentigo maligna dermoskopik kriter bulunmasa bile bu lezyon lentigo maligna açısından şüpheli olarak değerlendirilmektedir.

Yaptıkları çalışmada (31), pigmente fasiyalmaküllerindermoskopisinin klinisyenlerce patern analizi eğitiminden önce ve sonra değerlendirilmesi istenmiştir. Doğru tanı oranı patern analizi eğitiminden önce %62,1 olarak saptanırken, patern analizi eğitiminden sonra bu oran %65,5 olarak saptanmış, anlamlı bir artış izlenmemiştir. Lentigomaligna tanısındaki sensitivite ise patern analizi eğitimi öncesi %51,5 olarak saptanırken, patern analizi eğitimi sonrası %56,7 olarak saptanmış, anlamlı bir artış yine izlenmemiştir. Bu oranlara bakıldığında yalnız patern analizi ile lentigomalignalarını yaklaşık yarısının tanı alamadığı sonucuna varılmıştır. Sonrasında klinisyenlere invers yaklaşım eğitimi verilmiş ve

pigmente fasiyal maküllerin doğru tanı oranının %83,6'ya yükseldiği saptanmıştır. Ek olarak invers yaklaşım eğitimi sonrası lentigomalignaların tama yakını doğru tanı almıştır.

2.1.6.4 Lentigo Malign Melanom Histopatolojisi

Lentigo maligna histopatolojik olarak atrofik bir epidermiste küçük, atipik melanositlerin lentiginöz proliferasyonu ile karakterizedir (32). Bu atipik melanositler sıklıkla nükleer pleomorfizm ve multinükleasyon gösterirler. Epidermal bazal tabakada tek hücreler halinde veya düzensiz yuvalanmalar oluşturmuş halde bulunabilirler (33). Özellikle kıl foliküllerinin dış kök kılıfı olmak üzere adneksal yapılarda da sıklıkla bulunurlar. Bu adneksal tutulum invazyonu taklit edebilir (34).

Eğer varsa invaziv komponent genellikle daha işçi hücrelerden oluşur. Desmoplastik stromal değişiklikler ve nörotropizm izlenebilir (36,37). Özellikle papiller dermistelenfositik infiltrasyon ve melanofajlar izlenebilecek diğer özelliklerdir (38). İmmunohistokimyasal olarak MelanA / MART1, SOX10, MITF, HMB45 pozitifliği bulunur (39).

Diğer melanom alt tipleriyle karşılaştırıldığında daha az pajetoid yayılım göstermesi, invazyon yapmadan adneksal tutulum yapması ve tümör çevresinde yaygın solar elastoz izlenmesi anlamlı ayırt edici özelliklerindendir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

“Lentigomalignanındermoskopik ayırıcı tanısında invers yaklaşımın sensitivitesinin belirlenmesi” adlı bu araştırma prospektif, tanımlayıcı bir klinik araştırmadır. Bu araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 02.08.2021 tarihli ve E.117257 sayılı izni ile yapılmıştır(Ek 1). Bu çalışmanın amacı lentigo malignanın dermoskopik ayırıcı tanısında yeni tanımlanan invers yaklaşımın sensitivitesiniprospektif olarak saptamak ve dermatoloji pratiğindeki uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

3.1 ÇalışmaGrubu

Veri kaydı için hastaların demografik özellikleri, lentigo maligna gelişimi için sahip oldukları risk faktörleri, klinik ve dermoskopik muayene bulgularını içeren bir hasta bilgi formu oluşturulmuştur.

Çalışma grubu oluşturulurken Dermatoloji İzlem Polikliniği’ne baş ve boyun bölgesinde leke veya lekeler ile başvuran hastalar muayene edilmiştir. Baş ve boyun bölgesinde hiperpigmentemakül veya makülleri olan hastalar araştırma grubuna uygun olarak değerlendirilip araştırma hakkında sözlü olarak bilgilendirilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan sözlü ve yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Onam alındıktan sonra her hastaya bir numara verilerek hasta bilgi formu doldurulmuştur.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir. Hastaların lentigo maligna gelişimi için sahip oldukları risk faktörleri; çalıştığı iş, güneşten korunma alışkanlığı, güneş maruziyeti, şiddetli güneş yanığı öyküsü, hastada melanom ya da melanom dışı deri kanseri öyküsü, hastanın ailesinde melanom ya da melanom dışı deri kanseri öyküsü başlıkları altında kaydedilmiştir. Hastalar çalışma şartlarında güneşe maruz kalma düzeylerine göre kapalı alanda çalışan (gündüz süresinin %60’tan fazlasını kapalı alanda geçiren), yarı kapalı alanda çalışan (gündüz süresinin %30-60’ını kapalı alanda geçiren) ve

açık alanda çalışan (gündüz süresinin %30'undan azını kapalı alanda geçiren) olmak üzere üç ana grupta toplanmıştır. Güneşten korunma alışkanlıkları “fiziksel bariyer (şapka, gözlük, kıyafet vs.) ve güneş kremi kullanımı”, “yalnızca fiziksel bariyer kullanımı”, “yalnızca güneş kremi kullanımı” ve “hiçbiri” olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır. Hastaların güneş maruziyet düzeyleri, güneşten korunma alışkanlıklarına ve kullandıkları güneş korunma yöntemini uygulama şekline göre araştırmacılar tarafından “güneşten etkin korunma”, “güneşten etkin olmayan korunma” ve “güneşten korunmama” olarak 3 ana grupta toplanmıştır. Hastaların hayatları boyunca geçirdikleri şiddetli güneş yanığı (şiddetli eritem, vezikülöbullözerüpsiyon, deskuamasyon) “hiç”, “bir kez” ve “birden fazla” olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır.

3.2. Çalışmada Kullanılan Ekipman ve Sarf Malzemeleri

- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ek 2)
- Hasta Bilgi Formu (Ek 3)
- Dermoskop(Dermlite DL4)
- Iphone XS Kamera
- Cerrahi eksizyon seti

3.3.Fotoğraflama

Tüm hastaların baş ve boyun bölgesi makroskopik olarak fotoğraflanmıştır. Sonrasında her bir hiperpigmentemakül numaralandırılarak makroskopik ve dermoskopik olarak fotoğraflanmıştır. Tüm fotoğraf çekimlerinde kamera olarak iPhone XS kullanılmıştır. Dermoskopik fotoğraflar dermoskop (DermLite, DL4 model, 3Gen, USA) bağlantı kiti ile (DermLite Connection Kit MagnetiConnect) iPhoneXS'e adapte edildikten sonra 10 kat büyütme ile çekilmiştir. Tüm fotoğraflar hasta ve lezyon numaraları ile kaydedilmiştir.

Hastaların dermatolojik fizik muayene bulguları olarak deri fototipi ve lezyon sayıları kaydedilmiştir. Deri fototipiFitzpatrick skalasına göre I-VI

arasında belirlenmiştir. Hastaların dermoskopik bulguları her bir lezyon için klasik lentigo maligna kriterlerine (asimetrik pigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar, annuler-granülerpatern, romboidal yapılar, oblitere kıl folikülleri) ve invers yaklaşım kriterlerine (skuam, beyaz ve geniş foliküler açıklıklar, eritem, retiküler ya da paralel kahverengi çizgiler, keskin demarkasyon gösteren sınır, milia benzeri kistler, komedo benzeri açıklıklar) göre aynı dermatolog tarafından değerlendirilip kaydedilmiştir. Muayene sırasında saptanan ve araştırma kapsamında yer almayan dermatolojik durum veya hastalıkların tanı ve tedavi süreçleri Dermatoloji Polikliniği'nde devam etmiştir.

3.4. Biyopsi

Herhangi bir klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmayan ve invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini dominant olarak gösteren lezyonlar, sahip oldukları dominant dermoskopik özelliğe göre aktinikkeratoz veya solar lentigo/seboreikkeratoz olarak değerlendirilmiştir.

Klasik lentigo maligna kriterlerden en az birine sahip olan veya klasik lentigo maligna kriterlerinden herhangi birine sahip olmayıp invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini lezyonun %50 veya daha fazlasında göstermeyen lezyonlar lentigo maligna açısından şüpheli olarak değerlendirilip hastalardan onam alındıktan sonra prilokain kullanılarak intradermal lokal anestezi uygulanıp 2 mm sağlam cerrahi sınırla eksize edilmiştir.

Tüm eksizyon materyalleri formol içinde patoloji laboratuvarına iletilerek takibe alınmıştır. Alınan biyopsi örnekleri aynı patolog tarafından değerlendirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Hasta bilgi formundan elde edilen veriler Windows için Statistical PackagefortheSocialSciences (SPSS) 26.0 versiyon paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiklerden frekans(f) ve yüzde (%) kullanılmıştır. Ortalama belirten veriler mean (ortalama) olarak belirtilmiştir.



IV. BULGULAR

Bu bölümde hastaların demografik ve klinik özelliklerine; incelenen lezyonların dermoskopik özellikleri, dermoskopik ve histopatolojik tanılarının bulgularına yer verilmiştir.

Araştırmaya toplam 68 hasta (34 kadın, 34 erkek) dahil edilmiş, 947 lezyon incelenmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $59 \pm 15,7$ [22-84] yıldır. Hasta başına düşen lezyon sayısı ortalama $13 \pm 15,3$ olup minimum 1, maksimum 67'dir. Hastaların %17,6'sının (n=12) soliter lezyonu bulunmaktadır. Hastaların deri fototipleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Çalışma grubunun deri fototiplerinin dağılımı.

Deri Fototipi	Çalışma Grubu	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
I	10	%14,7
II	25	%36,8
III	22	%32,4
IV	11	%16,2
V	-	-
VI	-	-

Hastaların %29,4'ü (n=20) kapalı alanda, %25'i (n=17) yarı kapalı alanda, %45,6'sı (n=31) açık alanda çalışmaktadır.

Hastaların %16,2'si (n=11) güneşten korunmak için fiziksel bariyer ve güneş kremi; %20,6'sı (n=14) yalnızca fiziksel bariyer; %32,4'ü (n=22) yalnızca güneş kremi kullanmaktadır. Hastaların %60,3'ü (n=41) güneşten korunmak için herhangi bir yöntem kullanmamaktadır. (Tablo 3)

Tablo 3. Çalışma grubunun güneşten korunma alışkanlıklarının dağılımı.

Güneşten Korunma Alışkanlığı	Çalışma Grubu	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fiziksel bariyer ve güneş kremi	11	%16,2
Yalnızca fiziksel bariyer	14	%20,6
Yalnızca güneş kremi	22	%32,4
Hiçbiri	41	%60,3

Hastaların %76,5'inde (n=52) hiç şiddetli güneş yanığı öyküsü bulunmamaktaydı, %14,7'sinde (n=10) bir kez, %8,8'inde (n=6) birden fazla şiddetli güneş yanığı öyküsü mevcuttu.

Bu verilere göre hastaların %1,5'i (n=1) güneşten etkin olarak korunan, %38,2'si (n=26) güneşten etkin olarak korunmayan ve %60,3'ü (n=41) güneşten korunmayan olarak belirlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. Çalışma grubunun güneşten korunma düzeylerinin dağılımı.

	Çalışma Grubu	
Güneşten Korunma Düzeyleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Güneşten etkin olarak korunan	1	%1,5
Güneşten etkin olarak korunmayan	26	%38,2
Güneşten korunmayan	41	%60,3

Hastaların %2,9'unda (n=2) öncesinde melanom öyküsü, %13,2'sinde (n=9) melanom dışı deri kanseri öyküsü bulunmaktadır. Hastaların %2,9'unda (n=2) birinci derece yakınlarında melanom öyküsü, %5,9'unda (n=4) birinci derece yakınlarında melanom dışı deri kanseri öyküsü bulunmaktadır. (Tablo 5)

Tablo 5. Çalışma grubunun kendisinde ve birinci derece yakınlarında melanom ve melanom dışı deri kanseri dağılımı.

	Çalışma Grubu	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kendisinde melanom öyküsü	2	%2,9
Kendisinde melanom dışı deri kanseri öyküsü	9	%13,2
Birinci derece yakınlarında melanom öyküsü	2	%2,9
Birinci derece yakınlarında melanom dışı deri kanseri öyküsü	4	%5,9

Değerlendirilen 947 lezyonun dermoskopik incelemesinin sonucunda 940 lezyonda invers yaklaşım kriterlerinden en az biri lezyonda dominant olarak saptanarak toplam 795 lezyona (%83,9) solar lentigo/seboreikkeratoz, toplam 145 lezyona (%15,3) aktinikkeratoz tanısı koyulmuştur. Benign lezyonların dermoskopik özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

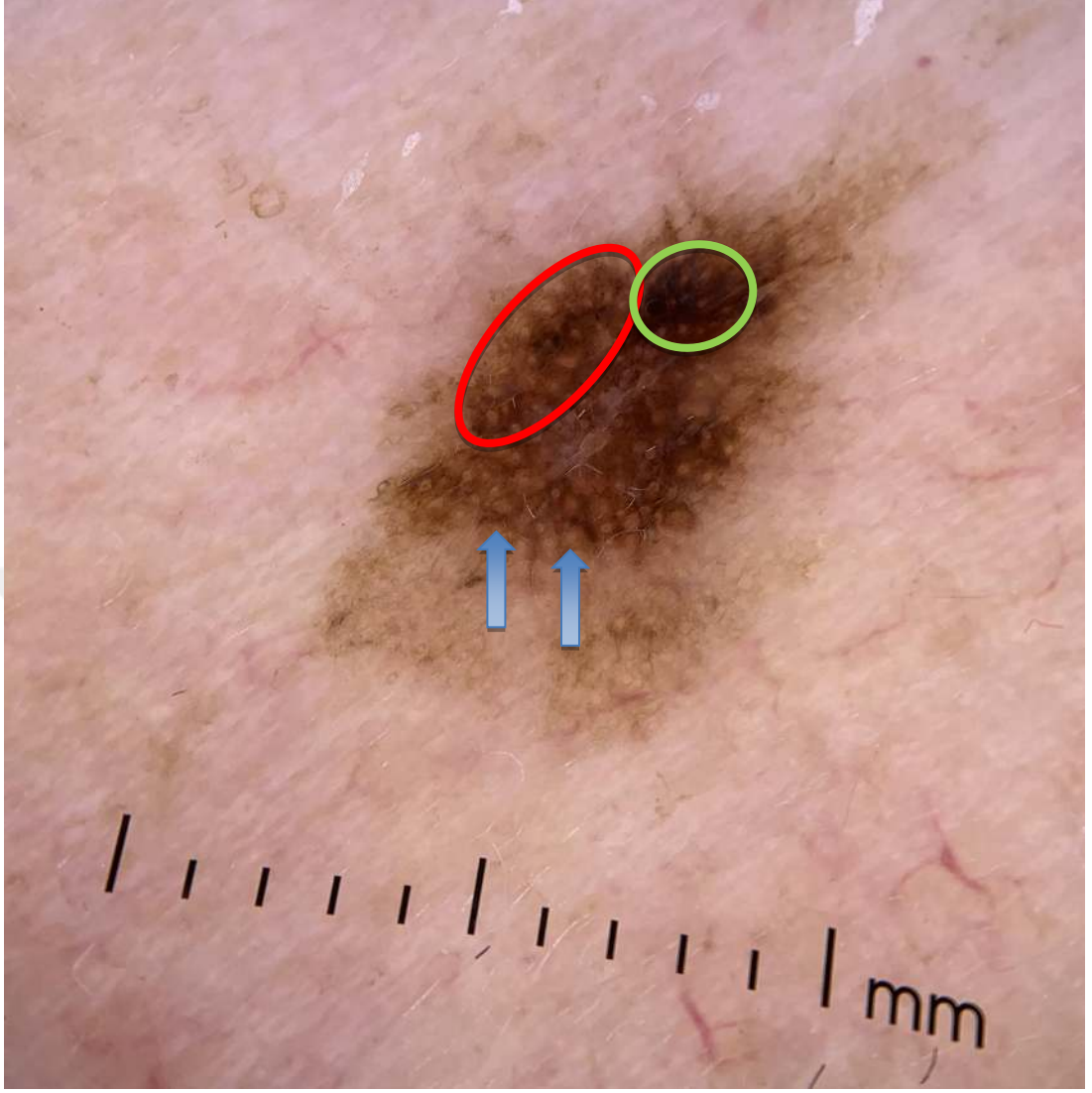
Tablo 6. Benign lezyonların dermoskopik özellikleri.

	Solar lentigo / Seboreik keratoz		Aktinik Keratoz	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Skvam	-	0	69	%47,5
Beyaz ve geniş folliküler açıklıklar	-	0	141	%97,2
Eritem	-	0	110	%75,8
Retiküler veya dallanan kahverengi çizgiler	517	%65	-	0
Keskin demarkasyon gösteren sınır	196	%24,6	-	0
Milium benzeri kistler/komodo benzeri açıklıklar	238	%29,9	-	0

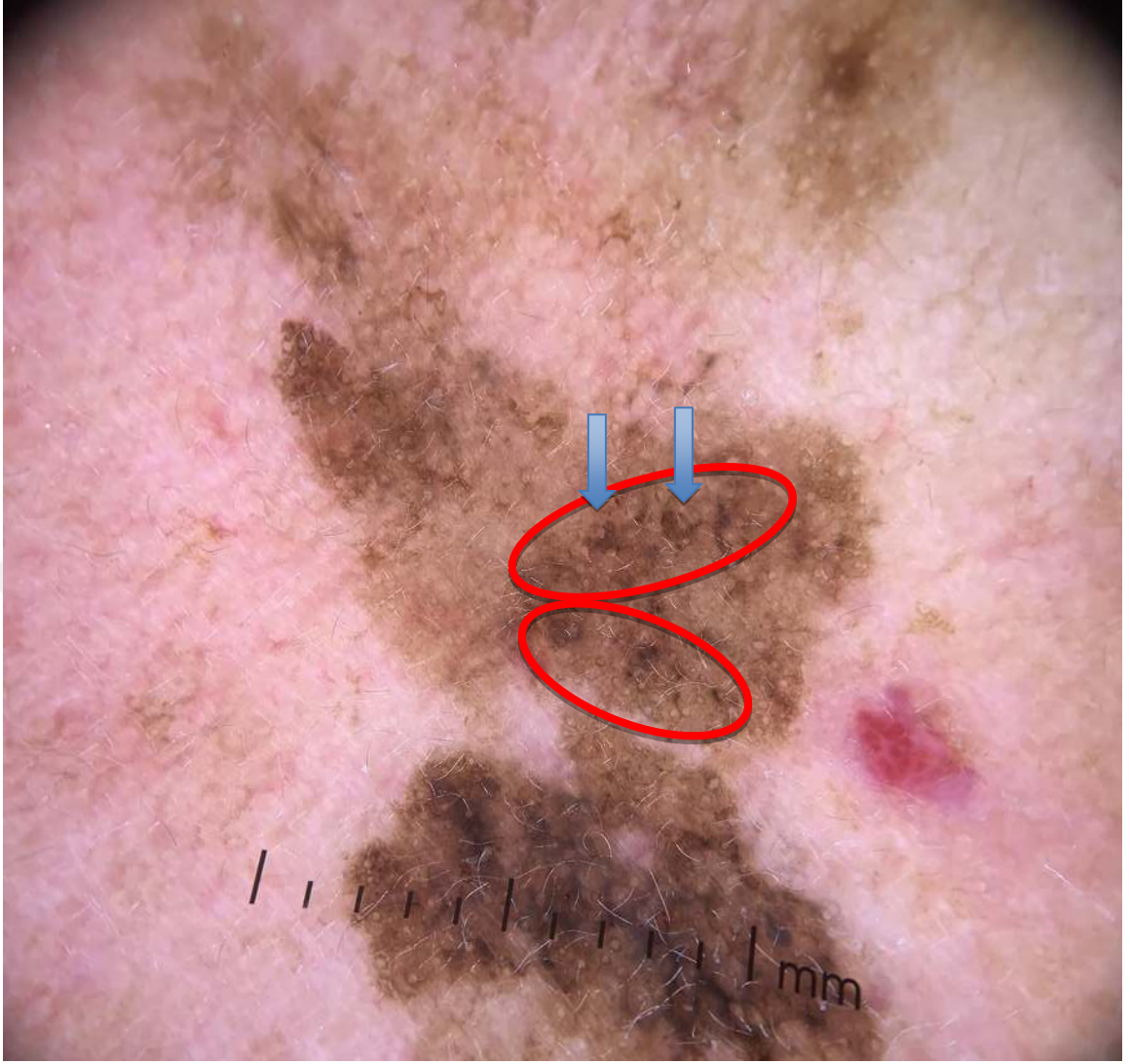
4 lezyonda klasik lentigomalignakritlerileri saptanmıştır, bu lezyonlar ek olarak invers yaklaşıma göre de şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Dermoskopik özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir. 4 lezyon da histopatolojik olarak lentigomaligna tanısı almıştır.

Tablo 7. Klasik lentigo maligna kriterleri saptanan lezyonların dermoskopik özellikleri.

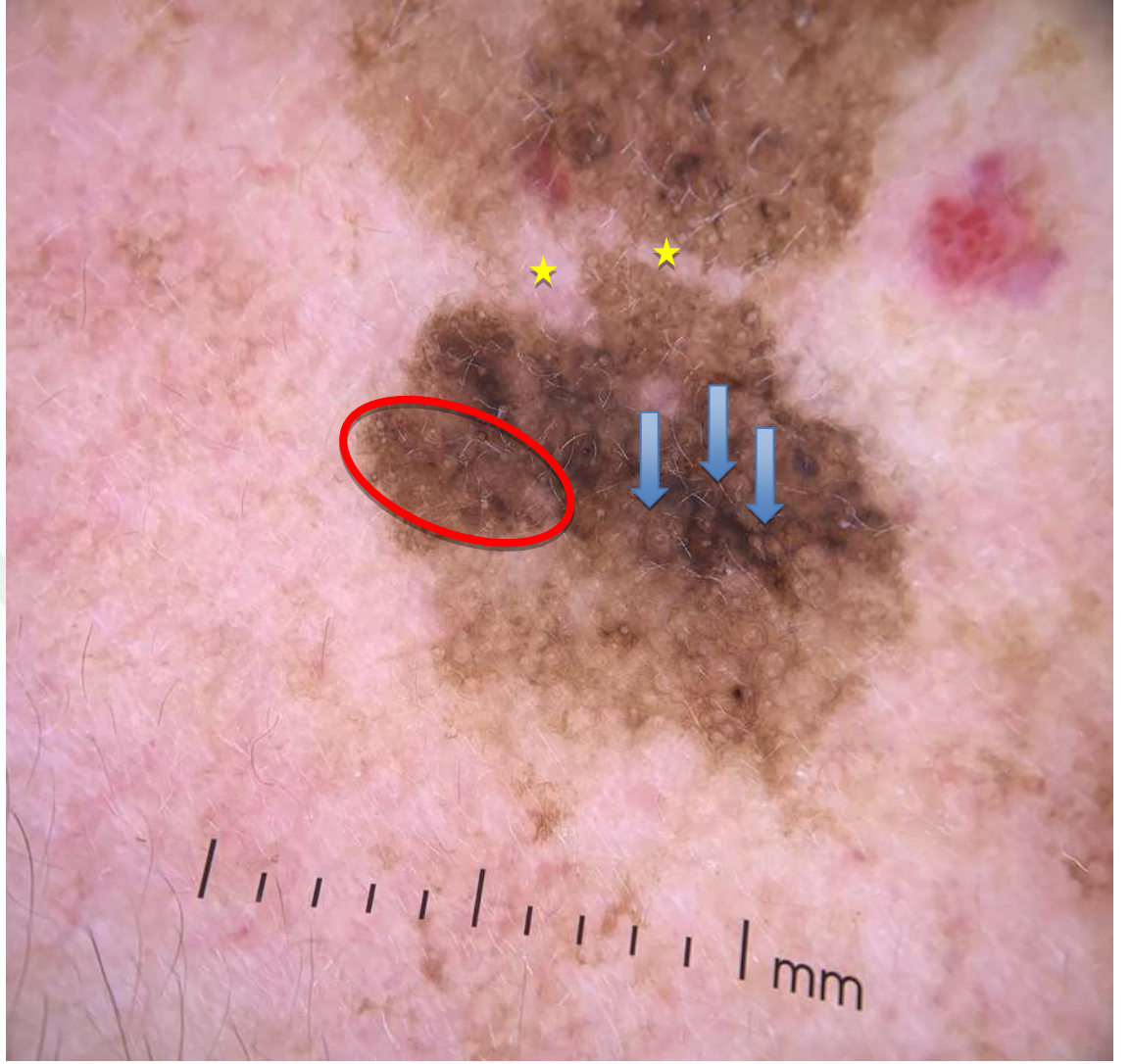
	Lentigo Maligna			
	Hasta 60, lezyon 1 (Resim 1)	Hasta 61, lezyon 2 (Resim 2a-2b)	Hasta 61, lezyon 3 (Resim 3)	Hasta 67, lezyon 1 (Resim 4)
Asitmetrikpigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar	+	+	+	+
Annuler-granülerpatern	-	-	+	+
Romboidal yapılar	+	+	+	+
Oblitere kıl folikülleri	-	-	-	+



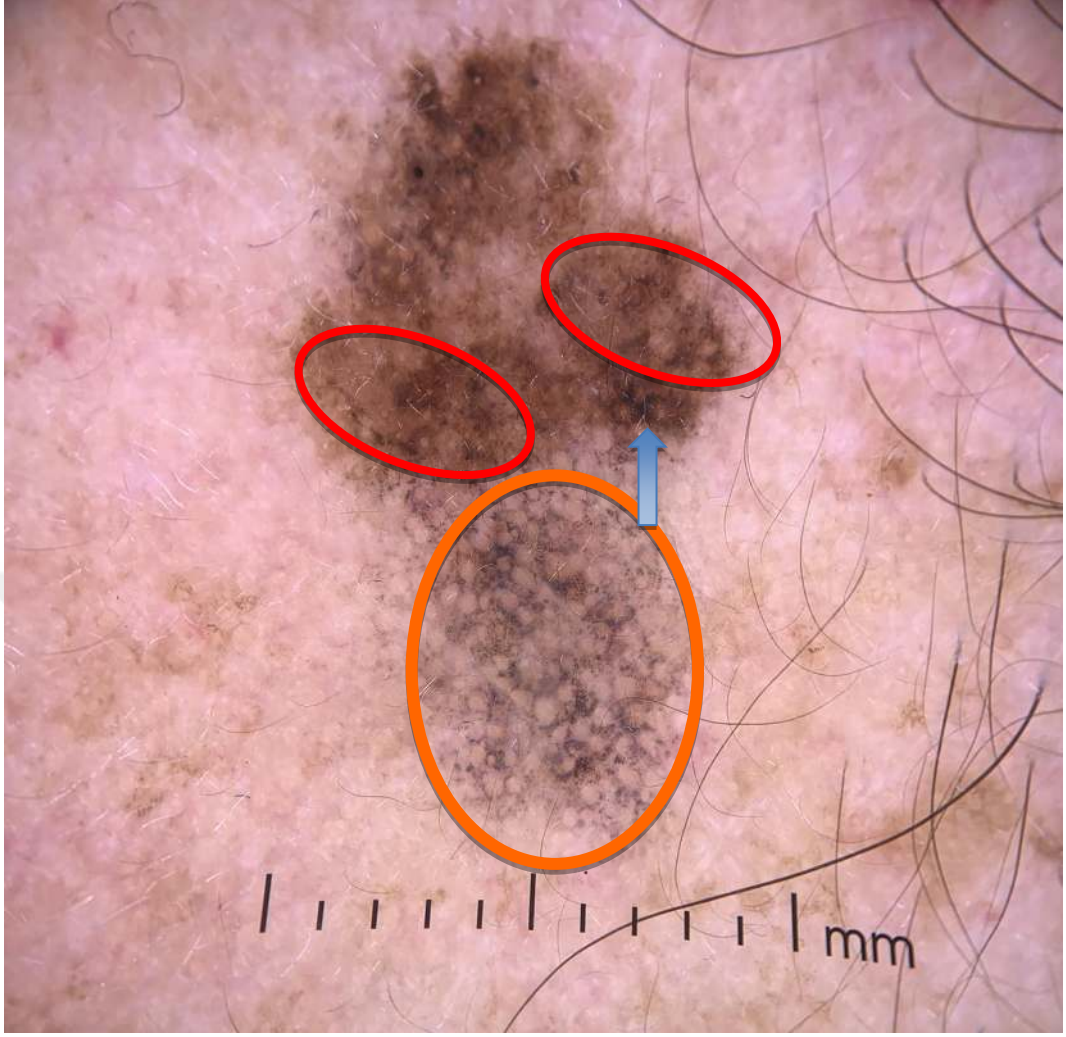
Resim 1. Hasta 60, lezyon 1. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok). Kıl foliküllerinin korunduğu homojen alan (yeşil halka).



Resim 2a. Hasta 61, lezyon 2. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), tamamlanmamış romboidal yapılar (mavi ok).



Resim 2b. Hasta 61, lezyon 2. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok), regresyon (sarı yıldız).

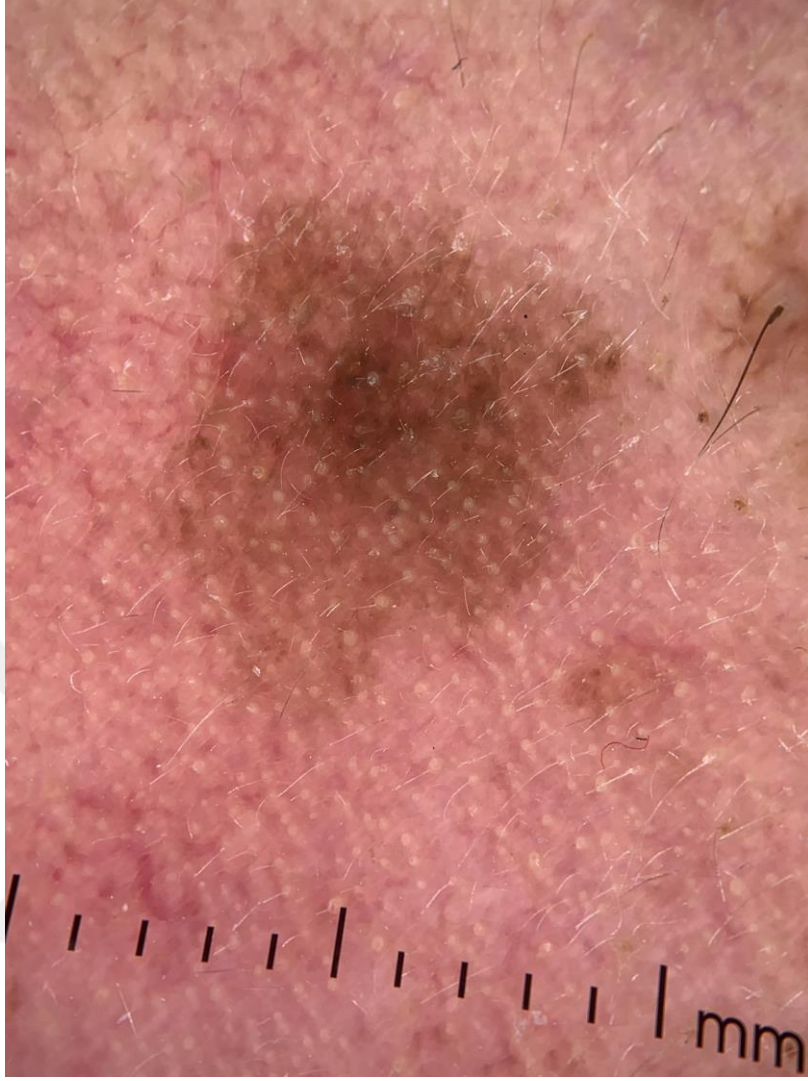


Resim 3. Hasta 61, lezyon 3. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok), annulergranülerpatern (turuncu halka).

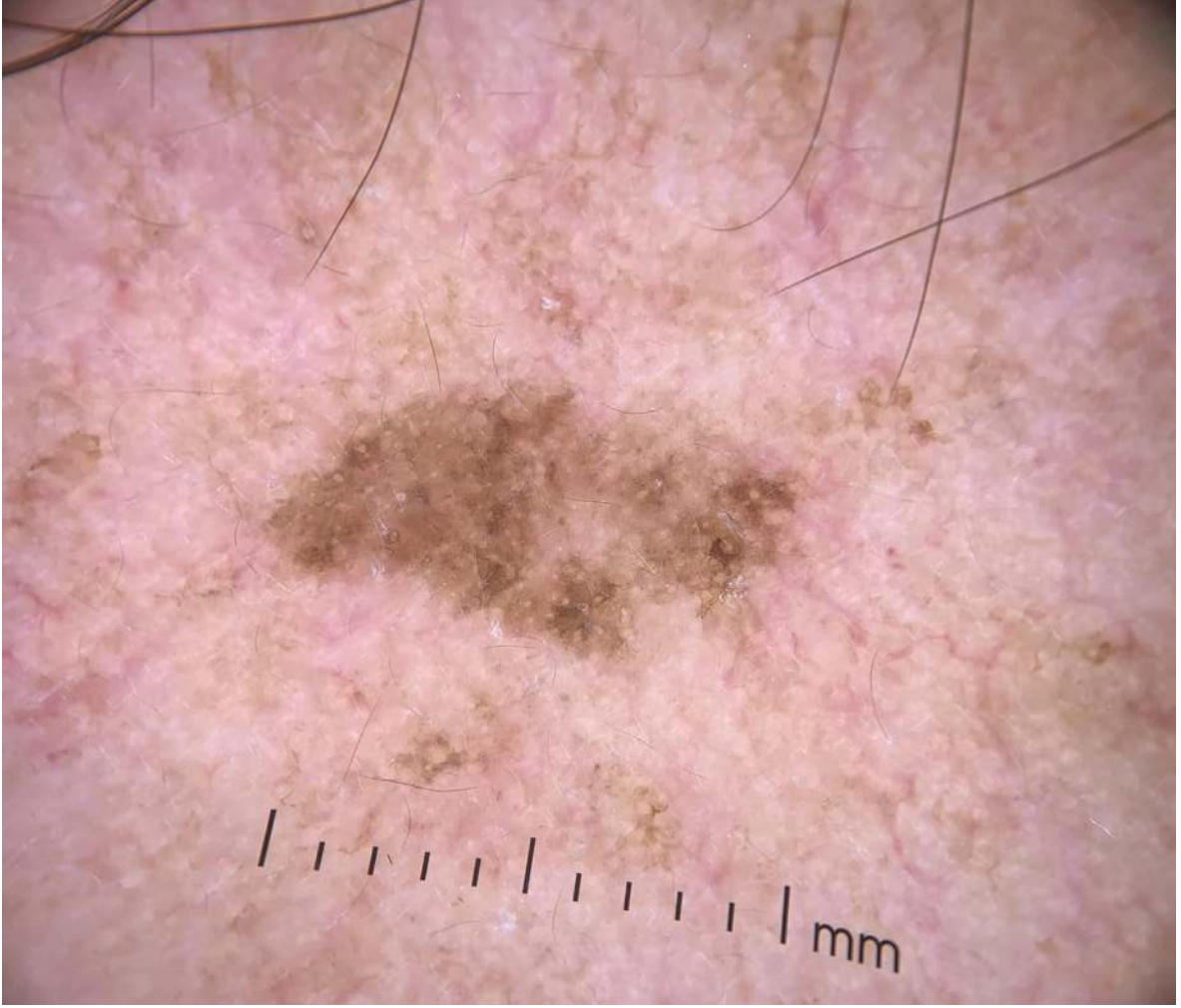


Resim 4. Hasta 67, lezyon 1. Asimetrik folikülerpigmentasyon (kırmızı halka), romboidal yapılar (mavi ok), annulergranülerpatern (turuncu halka), kıl foliküllerinioblitere eden homojen alan (yeşil halka).

Ek olarak 3 lezyon (Resim 5-6-7) klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermediği için şüpheli kabul edilerek eksize edilmiştir. Bu lezyonlardan 1 tanesi (Resim 5) histopatolojik olarak atipiklentijinözproliferasyon, 2 tanesi (Resim 6-7) lentigo maligna tanısı almıştır.



Resim 5. Hasta 41, lezyon 3. Klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermeyen hiperpigmentemakül. Tanı: Atipik lentiginöz proliferasyon.



Resim 6. Hasta 61, lezyon 4. Klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermeyen hiperpigmentemakül. Tanı: Lentigomaligna.



Resim 7. Hasta 61, lezyon 7. Klasik lentigo maligna kriterlerine sahip olmamakla birlikte invers yaklaşım kriterlerinden herhangi birini de dominant olarak içermeyen hiperpigmentemakül. Tanı: Lentigomaligna.

Lentigomaligna ve atipiklentijnözproliferasyon tanısı alan hastaların demografik verileri Tablo 8’deözetlenmiştir.

İnvers yaklaşıma göre şüpheli olarak değerlendirilen 7 lezyonun 6’sına histopatolojik olarak lentigomaligna, 1’ine atipiklentijnözproliferasyon tanısı

koyulmuştur. 6 lentigo malignanın 2 tanesi klasik dermoskopik kriterlere göre tanı alamamıştır.

Tablo 8.Lentigomaligna ve atipiklentijinözproliferasyon tanısı alan hastaların demografik verileri. (*: 61 numaralı hasta kserodermapigmentosum tanısı almıştır.)

	Hasta 41 Tanı: Atipiklentijinözproliferasyon	Hasta 60 Tanı: Lentigo Maligna	Hasta 61* Tanı: Lentigo Maligna	Hasta 67 Tanı: Lentigo Maligna
Yaş	82	58	42	83
Cinsiyet	E	K	K	K
İş	Açık alanda çalışan	Açık alanda çalışan	Açık alanda çalışan	Açık alanda çalışan
Güneşten korunma alışkanlığı	Hiçbiri	Hiçbiri	Hiçbiri	Hiçbiri
Güneşten korunma düzeyi	Güneşten korunmama	Güneşten korunmama	Güneşten korunmama	Güneşten korunmama
Şiddetli güneş yanığı öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok
Hastada melanom öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok
Hastada melanom dışı deri kanseri öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok
Ailede melanom öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok
Ailede melanom	Yok	Yok	Yok	Yok

dışı deri kanseri öyküsü				
Lezyon sayısı	3	1	67	33

V. TARTIŞMA

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve kümülatif güneş maruziyetinin artması, kronik güneş hasarı bulguları ve ilişkili deri hastalıklarının sıklığında artışı beraberinde getirmiştir (40-42). Açık deri rengi, çalışma koşulları, güneşten korunma alışkanlıkları ve düzeyi, kronik güneş hasarı gelişimini belirleyen başlıca risk faktörleridir (43-45). Çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak hasta grubumuzun %51,5'i deri fototipi I ve II olan hastalardı ve %45,6'si açık alanda çalışmaktaydı. Hastaların %39,7'si güneşten korunmak için fiziksel bariyer ve/veya güneş koruyucu kullandıklarını ifade etselerde araştırmacılar tarafından değerlendirildiğinde çoğunun bu yöntemleri etkin şekilde kullanmadığı saptanmış; güneşten etkin olarak korunmama ve güneşten korunmama toplam oranı %98,5 olarak saptanmıştır. Hastaların %82,4'ünün multipl lezyonla başvurması da bunu destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Lentigomaligna ve atipiklentijinözproliferasyon tanısı alan hastaların verileri değerlendirildiğinde de hepsinin açık alanda çalıştığı, güneşten korunma alışkanlıklarının olmadığı ve 1 hasta hariç multipl lezyonla başvurduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında, toplumun güneşten korunma konusunda bilgilendirilmesinin, özellikle güneşli gün sayısının fazla ve açık alanda çalışma oranının yüksek olduğu bölgelerde kümülatif güneş hasarı ve ilişkili hastalıkların bir toplum sağlığı sorunu olarak ele alınmasının önemini koruyucu hekimliği önceleyerek vurgulamak istiyoruz.

Hastalık oluştuktan sonra en önemli basamak olan erken tanı, dermoskopinin fark yarattığı nokta olarak önemini korumaktadır. Lentigomaligna tanısında Schiffner ve ark. tarafından geliştirilen klasik algoritma ve progresyon modeli (20) sonrasında özellikle hiperpigmentefasiyal maküllerin ayırıcı tanısına odaklanan başka dermoskopik algoritmalar da geliştirilmiştir.

Şahin ve ark. yaptığı solar lentigo/seboreik keratoz, aktinik keratoz ve lentigomalignanın dermoskopik farkları ile ilgili bir çalışmada asimetrik pigmentasyon gösteren foliküler açıklıklar, siyah-gri çizgiler, siyah noktalar, koyu romboidal yapılar, açık kahverengi romboidal yapılar ve koyu psödoag yapısı malign progresyon açısından anlamlı bulunurken; milia benzeri kistler, psödo foliküler açıklıklar, serebriform yapılar, açık kahverengi globüller, açık kahverengi homojen alanlar, sarı opak homojen alanlar ve açık kahverengi psödoag yapısı benign lezyonlar açısından anlamlı bulunmuştur (46).

Micantonio ve ark. fasiyal lentigomaligna ve pigmente aktinik keratozun dermoskopik ayırıcı tanısı için geliştirdikleri başka bir algorithmada ayırt edici özelliği anlamlı 8 dermoskopik özellik tanımlamışlardır (47). Bu özelliklerden açık kahverengi yapısız alanlar, kahverengi ekzantrik skuamalar ve odaklanmış kesintili kahverengi çizgiler pigmente aktinik keratoz için; değişken renklerde yapısız alanlar, mavi yapısız alan, kıl foliküllerini daraltan ya da oblitere eden kahverengi-siyah yapısız alanlar, kahverengi-gri inkomplet halkalar lentigomaligna için anlamlı bulunarak bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu algoritmanın tanısal doğruluk oranı %86,5; lentigomalignayı pigmente aktinik keratozdan ayırmadaki pozitif prediktif değeri %93,8 olarak saptanmıştır.

Pralong ve ark. lentigomaligna melanom tanısı almış 125 hastanın dermoskopik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında, klasik kriterlere ek olarak 4 yeni kriter (vasküler ağ yoğunluğunda artış, kırmızı romboidal yapılar, hedef benzeri yapılar, dermoskopik incelemede lezyon renginin koyulaşması) önermişlerdir (48).

Özbağcivan ve ark. yaptığı başka bir çalışmada, dermoskopik incelemede lezyon renginin koyulaşması, hedef benzeri yapılar, gri nokta/globüller, gri romboidal yapılar lentigomaligna için anlamlı olarak değerlendirilirken; hiperkeratoz, beyaz halkalar ve kırmızı romboidal yapılar pigmente aktinikkeratoz için anlamlı olarak değerlendirilmiştir (49).

Ek olarak, reflektanskonfokalmikroskopi ile birçok tümörde olduğu gibi lentigomalignmelanomun da tanı, takip ve tedavisinde çok yol kat edilmiştir. Özellikle dermoskopik özelliklerin reflektanskonfokalmikroskopi ile korelasyonu tanı oranını artırmış, cerrahi sınırlar daha yüksek doğruluk oranı ile belirlendiğinden nüks oranı azalmış ve nüksler daha erken dönemde tanınabilir hale gelmiştir (50-53). Ancak dermoskopi kadar ucuz ve erişilebilir bir yöntem olmadığından kullanımı henüz daha sınırlıdır.

Klasik kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesilentigomalignmelanom tanısında daha önce bahsedildiği gibi oldukça yüksek olmakla birlikte, erken lentigomalignmelanom ve lentigomaligna evresinde yetersiz kalabilmektedir. Yeni geliştirilen algoritmalar ile erken dönem lentigomalignmelanom ya da lentigomalignadermoskopik tanısında doğru tanı oranı artmış olmakla birlikte (54), algoritmalar ve skorlama sistemleri daha komplike ve pratikte uygulanabilirliği zor hale gelmiştir. İnvers yaklaşım, Lallas ve ark. tarafından dermatoloji pratiğinde kullanımı daha kolay ve doğru tanı oranı yüksek bir değerlendirme metodu olarak literatürdeki tüm algoritmalar göz önüne alınarak geliştirilmiştir (30).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz toplam 947 lezyondan 940 tanesi dermoskopik olarak benign olarak değerlendirilmiştir. Benign olarak değerlendirilen 795 lezyona (%83,9) solar lentigo/seboreikkeratoz, 145 lezyona (%15,3) aktinikkeratoz tanısı koyulmuştur. Solar lentigo/seboreikkeratozlarda en sık görülen dermoskopik özellik retiküler veya dallanan kahverengi çizgiler, aktinikkeratozlarda ise beyaz ve geniş foliküler açıklıklar olarak belirlenmiştir.

Toplam 7 lezyon lentigomaligna açısından invers yaklaşıma göre şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan yalnızca 4 tanesi klasik lentigomaligna kriterlerine sahiptir. İnvers yaklaşım ile klasik kriterlere göre tanı alamayan 2 lentigomaligna, 1 atipik lentiginöz proliferasyon saptanmıştır. Verilerimize göre klasik kriterlerin sensitivitesi %80, spesifitesi %100; invers yaklaşımın sensitivitesi %100, spesifitesi %99,8 olarak hesaplanmıştır. Ancak malign lezyon sayısının çok az olması bu oranların daha güvenilir olarak belirlenmesi için daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Ek olarak, invers yaklaşımda lentigomaligna ile esas olarak dermoskopik ayırıcı tanısı yapılan aktinik keratoz ve solar lentigo/seboreik keratozun regresyon döneminde (liken planus benzeri keratoz) simetrik perifoliküler pigmentasyona (simetrik annuler-granüler patern) neden olan perifoliküler gri noktalar şeklinde görüldüğü bilinmektedir (55-60). Lentigomaligna klasik kriterlerinde de olan bu dermoskopik özellik erken dönemde tanının atlanmasına neden olabilir. Bu nedenle liken planus benzeri keratozda görülen perifoliküler gri noktaların pilot çalışma ile diskriminatif anlamının saptanması, yeterli bulunması halinde invers yaklaşım kriterlerine dahil edilmesi yöntemin sensitivite ve spesifitesini arttırabilir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lentigomalignmelanomun erken tanısında hala diğer primermelanom türlerinde olduğu kadar yüksek spesifite ve sensitivitededermoskopik algoritmalar bulunmamaktadır. Geliştirilen yeni algoritmalar ile sensitivite ve spesifite artırılmış olmakla birlikte pratikte uygulanabilirlik zorlaşmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre invers yaklaşım lentigomalignmelanom tanısında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, kolay uygulanabilir bir dermoskopik değerlendirme algoritmasıdır. Özellikle kronik güneş hasarı olan ve baş-boyun bölgesinde mutliplhiperpigmentemakül ile başvuran hastaların dermoskopik incelemelerinde klasik kriterlere ek olarak kullanılmalıdır.

VII. ÖZET

Giriş: Lentigo maligna, baş ve boyun bölgesi gibi kronik olarak güneşe maruz kalan deri alanlarında görülen bir malign melanom alt tipidir. Özellikle derideki güneş hasarının diğer bulguları ile görülmesi ve yavaş büyüme hızı nedeniyle progresyonunun geç dönemlerine kadar gözden kaçabilir. Bu nedenle tanısal sensitivite ve spesifiteyi arttıracak dermoskopik değerlendirme algoritmalarına gerek duyulmaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı lentigo malignanın dermoskopik ayırıcı tanısında yeni tanımlanan invers yaklaşımın sensitivitesini prospektif olarak saptamak ve dermatoloji pratiğindeki uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışma grubuna baş ve boyun bölgesinde hiperpigmentemakül veya makülleri olan toplam 68 hasta dahil edilmiş, 947 lezyon klinik ve dermoskopik olarak incelenmiştir. Veriler Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 versiyon paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 947 lezyondan 940 tanesi dermoskopik olarak benign olarak değerlendirilmiştir. Invers yaklaşıma göre şüpheli olarak değerlendirilen 7 lezyonun 6'sına histopatolojik olarak lentigo maligna, 1'ine atipik lentiginöz proliferasyon tanısı koyulmuştur. 6 lentigo malignanın 2 tanesi klasik dermoskopik kriterlere göre tanı alamamıştır. Yöntemin sensitivitesi %100, spesifitesi %99,8 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre invers yaklaşım lentigo malign melanom tanısında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, kolay

uygulanabilir bir dermoskopik değerlendirme algoritmasıdır. Özellikle kronik güneş hasarı olan ve baş-boyun bölgesinde multipl hiperpigment makül ile başvuran hastaların dermoskopik incelemelerinde klasik kriterlere ek olarak kullanılmalıdır.

VIII. SUMMARY

Introduction: Lentigo maligna is a subtype of malignant melanoma that occurs in chronically sun-exposed skin areas such as the head and neck region. It may be overlooked until the late stages of its progression, especially because of the other signs of sun damage on the skin and its slow growth rate. Therefore, dermoscopic evaluation algorithms are needed to increase diagnostic sensitivity and specificity.

Aim: The aim of this study is to prospectively determine the sensitivity of the newly defined inverse approach in the dermoscopic differential diagnosis of lentigo maligna and evaluate its applicability in dermatology practice.

Methods: A total of 68 patients with hyperpigmented macules in the head and neck region were included in the study group, and 947 lesions were examined clinically and dermoscopically. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.0 for Windows.

Results: Out of a total of 947 lesions evaluated in the study, 940 were evaluated dermoscopically as benign. According to the inverse approach, 6 of the 7 lesions were histopathologically diagnosed as lentigo maligna and 1 was diagnosed as atypical lentiginous proliferation. 2 of 6 lentigo maligna were not diagnosed according to classical dermoscopic criteria. The sensitivity of the method was found to be 100% and specificity of the method was found to be %99,8.

Conclusion: According to the results of our study, the inverse approach is an easily applicable diagnostic algorithm in the diagnosis of

lentigomalignawithhighsensitivityandspesifity.Itshould be usedas an additionalalgorithm in dermoscopicexaminations of patientswithchronic sun damageandpresentingwithmultiplehyperpigmentedmacules in theheadandneckregion.

IX. KAYNAKLAR

1. Bologna, J., Jorizzo, J. L., & Schaffer, J. V. *Dermatology*. Philadelphia: ElsevierSaunders, 2012.
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
3. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
4. Hayward NK. Genetics of melanomapredisposition. *Oncogene*. 2003 May 19;22(20):3053-62.
5. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, Bianchi-Scarrà G, Brentnall T, Bressac-de Paillerets B, Bruno W, Curiel-Lewandrowski C, de Snoo FA, Debniak T, Demierre MF, Elder D, Goldstein AM, Grant-Kels J, Halpern AC, Ingvar C, Kefford RF, Lang J, MacKie RM, Mann GJ, Mueller K, Newton-Bishop J, Olsson H, Petersen GM, Puig S, Rigel D, Swetter SM, Tucker MA, Yakobson E, Zitelli JA, Tsao H. Selectioncriteriafor geneticassessment of patientswithfamilialmelanoma. *J AmAcadDermatol*. 2009 Oct;61(4):677.e1-14.
6. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malveyh J, Puig S. Update in geneticsusceptibility in melanoma. *AnnTranslMed*. 2015 Sep;3(15):210.
7. Papakostas D, Stefanaki I, Stratigos A. Geneticcepidemiology of malignantmelanomasusceptibility. *MelanomaManag*. 2015 May;2(2):165-169.

8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60.
9. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res*. 2004 Sep 15;64(18):6372-6.
10. De Fabo EC. Initial studies on an in vivo action spectrum for melanoma induction. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):97-104.
11. Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Farinas-Alvarez C, Herranz MT, Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol*. 1997 Jun 1;145(11):1020-9.
12. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 1987 Mar;116(3):303-10.
13. Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligna. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Nov;104(9):757-75. English, Spanish.
14. Waddell A, Star P, Guitera P. Advances in the use of reflectance confocal microscopy in melanoma. *Melanoma Manag*. 2018 May 10;5(1):MMT04.
15. Naik PP. Diagnosis and Management of Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Comprehensive Review. *J Skin Cancer*. 2021 Jul 24;2021:7178305.
16. Brancaccio G, Russo T, Lallas A, Moscarella E, Agozzino M, Argenziano G. Melanoma: clinical and dermoscopic diagnosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Jun;152(3):213-223.
17. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2771-6.
18. Wolf O, Shalom A. [Dermoscopy--a glimpse into the skin]. *Harefuah*. 2010 Aug;149(8):519-23, 550.

19. Abbasi NR, Yancovitz M, Gutkowitz-Krusin D, Panageas KS, Mihm MC, Googe P, King R, Prieto V, Osman I, Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Polsky D. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2008 Apr;144(4):469-74.
20. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, Stolz W. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 1):25-32.
21. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, Longo C, Simonetti V, Zalaudek I. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):94-100.
22. Lallas A, Zalaudek I, Apalla Z, Longo C, Moscarella E, Piana S, Reggiani C, Argenziano G. Management rules to detect melanoma. *Dermatology*. 2013;226(1):52-60.
23. Nascimento MM, Shitara D, Enokihara MM, Yamada S, Pellacani G, Rezze GG. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):708-15.
24. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, Pellacani G, Lallas A, Argenziano G. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):80-7.
25. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Bombonato C, Zalaudek I. Dermoscopic "signature" pattern of pigmented and nonpigmented facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):e57-9.
26. Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1212-7.

27. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jan;29(1):120-7.
28. Zalaudek I, Ferrara G, Leinweber B, Mercogliano A, D'Ambrosio A, Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1071-4.
29. Lallas A, Tschandl P, Kyrgidis A, Stolz W, Rabinovitz H, Cameron A, Gourhant JY, Giacomel J, Kittler H, Muir J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. Dermoscopic clues to differentiate facial lentigo maligna from pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2016 May;174(5):1079-85.
30. Tschandl P, Gambardella A, Boespflug A, Deinlein T, de Giorgi V, Kittler H, Lallas A, Malvehy J, Moscarella E, Puig S, Scalvenzi M, Thomas L, Zalaudek I, Alfano R, Argenziano G. Seven Non-melanoma Features to Rule Out Facial Melanoma. *Acta Derm Venereol*. 2017 Nov 15;97(10):1219-1224.
31. Lallas A, Lallas K, Tschandl P, Kittler H, Apalla Z, Longo C, Argenziano G. The dermoscopic inverse approach significantly improves the accuracy of human readers for lentigo maligna diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):381-389.
32. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):3-13.
33. Sina N, Saeed-Kamil Z, Ghazarian D. Pitfalls in the diagnosis of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma, facts and an opinion. *J Clin Pathol*. 2021 Jan;74(1):7-9.
34. Kallini JR, Jain SK, Khachemoune A. Lentigo maligna: review of salient characteristics and management. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Dec;14(6):473-80. doi: 10.1007/s40257-013-0044-6. PMID: 24019181.

35. Smoller BR.
Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma.
Mod Pathol. 2006 Feb;19 Suppl 2:S34-40.
36. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Am J Pathol. 1969 Apr;55(1):39-67.
37. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. J Am Acad Dermatol. 1995 Dec;33(6):923-36; quiz 937-40.
38. Schatton T, Scolyer RA, Thompson JF, Mihm MC Jr. Tumor-infiltrating lymphocytes and their significance in melanoma prognosis. Methods Mol Biol. 2014;1102:287-324.
39. Situm M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma--clinical, dermatoscopic, and histopathological morphological characteristics. Acta Dermatovenerol Croat. 2014;22(1):1-12.
40. Krutmann J, Berneburg M. Lichtalterung (Photoaging) der Haut: Was gibt es Neues? [Sun-damaged skin (photoaging): what is new?]. Hautarzt. 2021 Jan;72(1):2-5. German.
41. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Chronic actinic damage of facial skin. Clin Dermatol. 2014 Nov-Dec;32(6):752-62.
42. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. Toxicol Appl Pharmacol. 2004 Mar 15;195(3):298-308.
43. Lincoln EA. Sun-induced skin changes. Prim Care. 2000 Jun;27(2):435-45.
44. Elsner P, Hölzle E, Diepgen T, Grether-Beck S, Hönigsmann H, Krutmann J, Scharffetter-Kochanek K, Schwarz T, Luger T. Recommendation: daily sun protection in the prevention of chronic UV-induced skin damage. J Dtsch Dermatol Ges. 2007 Feb;5(2):166-73. English, German.
45. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. J Am Acad Dermatol. 2020 Sep;83(3):709-717.

46. Sahin MT, Oztürkcan S, Ermertcan AT, Güneş AT. A comparison of dermoscopic features among lentigo senilis/initial seborrheic keratosis, seborrheic keratosis, lentigo maligna and lentigo maligna melanoma on the face. *J Dermatol*. 2004 Nov;31(11):884-9.
47. Micantonio T, Neri L, Longo C, Grassi S, DiStefani A, Antonini A, Coco V, Fargnoli MC, Argenziano G, Peris K. A new dermoscopic algorithm for the differential diagnosis of facial lentigo maligna and pigmented actinic keratosis. *Eur J Dermatol*. 2018 Apr 1;28(2):162-168.
48. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(2):280-7.
49. Ozbacivan O, Akarsu S, Ikiz N, Semiz F, Fetil E. Dermoscopic Differentiation of Facial Lentigo Maligna from Pigmented Actinic Keratosis and Solar Lentigines. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2019 Sep;27(3):146-152.
50. Cinotti E, Fiorani D, Labeille B, Gonzalez S, Debarbieux S, Agozzino M, Ardigò M, Lacarrubba F, Farnetani F, Carrera C, Cevenini G, Le Duff F, Tognetti L, Pellacani G, Rubegni P, Perrot JL. The integration of dermoscopy and reflectance confocal microscopy improves the diagnosis of lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct;33(10):e372-e374.
51. Mataka E, Migaldi M, Cesinaro AM. Impact of Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy on the Histopathologic Diagnosis of Lentigo Maligna/Lentigo Maligna Melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2018 Dec;40(12):884-889.
52. Star P, Guitera P. Lentigo Maligna, Macules of the Face, and Lesions on Sun-Damaged Skin: Confocal Makes the Difference. *Dermatol Clin*. 2016 Oct;34(4):421-429.

53. Star P, Rawson RV, Drummond M, Lo S, Scolyer RA, Guitera P. Lentigomaligna: defining margins and predictors of recurrence utilizing clinical, dermoscopic, confocal microscopy and histopathology features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Sep;35(9):1811-1820.
54. Carapeba MOL, AlvesPineze M, Nai GA. Is dermoscopy a good tool for the diagnosis of lentigomaligna and lentigomaligna melanoma? A meta-analysis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2019 Jun 5;12:403-414.
55. Ciudad C, Avilés JA, Suárez R, Lázaro P. Utilidad de la dermatoscopia en el diagnóstico de las queratosis actínicas pigmentadas [Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Oct;102(8):623-6. Spanish.
56. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019 Nov-Dec;94(6):637-657.
57. Lallas A, Tschandl P, Kyrgidis A, Stolz W, Rabinovitz H, Cameron A, Gourhant JY, Giacomel J, Kittler H, Muir J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. Dermoscopic clues to differentiate facial lentigomaligna from pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2016 May;174(5):1079-85.
58. Watanabe S, Sawada M, Dekio I, Ishizaki S, Fujibayashi M, Tanaka M. Chronology of lichen planus-like keratosis features by dermoscopy: a summary of 17 cases. *Dermatol Pract Concept*. 2016 Apr 30;6(2):29-35.
59. Liopyris K, Navarrete-Dechent C, Dusza SW, Marghoob AA, Deng L, Wilson BB, Marchetti MA. Clinical and dermoscopic features associated with lichen planus-like keratosis that undergo skin biopsy: A single-center, observational study. *Australas J Dermatol*. 2019 May;60(2):e119-e126.

60. Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K. Keypoints in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. *J Dermatol*. 2011 Jan;38(1):53-8.

