

DERİ HASTALIKLARINDA TERMİNOLOJİ SINIFLANDIRMA

Prof.Dr.Aylin Okçu Heper
A.Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD

Dönem III 2018-2019

Deri

- En büyük organ
- Mekanik ve fiziksel koruma
- Termal düzenleme
- İmmün sistem reaksiyonları
- Nörolojik fonksiyonlar

Deri-hücresel elemanlar

- Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)
- Melanosit
- Dendritik hücre
- Lenfosit
- Nöral uç organlar, aksonal uzantılar
- Deri ekleri

Deri-hücresel elemanlar

- **Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)** _____
 - Koruyucu keratin proteinlerinin üretimi
 - Sitokin sentezi
- Melanosit
- Dendritik hücre
- Lenfosit
- Nöral uç organlar, aksonal uzantılar
- Deri ekleri

Deri-hücresel elemanlar

- Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)
- **Melanosit** _____
 - Melanin üretimi
 - UV'den korunma
- Dendritik hücre
- Lenfosit
- Nöral uç organlar, aksonal uzantılar
- Deri ekleri

Deri-hücresel elemanlar

- Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)
 - Melanosit
 - **Dendritik hücre**
 - Lenfosit
 - Nöral uç organlar, aksonal uzantılar
 - Deri ekleri
- Antijen sunan hücreler
 - Epidermis içinde “langerhans hücreleri”
 - Dermiste “dendrositler”

Deri-hücresel elemanlar

- Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)
- Melanosit
- Dendritik hücre
- **Lenfosit**
- Nöral uç organlar, aksonal uzantılar
- Deri ekleri

- Doğal ve edinsel immün sistem
- CD4, CD8
- Sitokin üretimi

Deri-hücresel elemanlar

- Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)
 - Melanosit
 - Dendritik hücre
 - Lenfosit
 - **Nöral uç organlar, aksonal uzantılar**
 - Deri ekleri
- Duyusal algı
 - Nöroimmün düzenlenme
 - Merkel hc.leri(nöroendokrin, mekanoreseptör)

Deri-hücresel elemanlar

- Keratinosit (skuamoz-çok katlı yassı- epitel hücresi)
- Melanosit
- Dendritik hücre
- Lenfosit
- Nöral uç organlar, aksone uzantılar
- **Deri ekleri**

- Ter bezleri
- Kıl follikülleri
- Epitelyal kök hücreler

Deriye özgü mikroskobik reaksiyon tanımları

- Hiperkeratoz
- Parakeratoz
- Akantoz
- Hipergranüloz
- Papillomatoz
- Spongioz
- Akantoliz
- Balonlaşma
- Egzositoz
- Diskeratoz
- Akantoliz
- Erozyon
- Ülserasyon

- Akantoz:

yaygın epidermal hiperplazi, kalınlaşma

- Psöriaziform hiperplazi:
retelerde uzama ile karakterli akantoz türü

- Papillomatoz:

dermal papillalarda uzama

epidermiste kalınlaşma

- Hiperkeratoz:
stratum korneumda kalınlaşma

- **Parakeratoz:**

keratin tabakasının içinde keratinosit nükleusunun bulunması

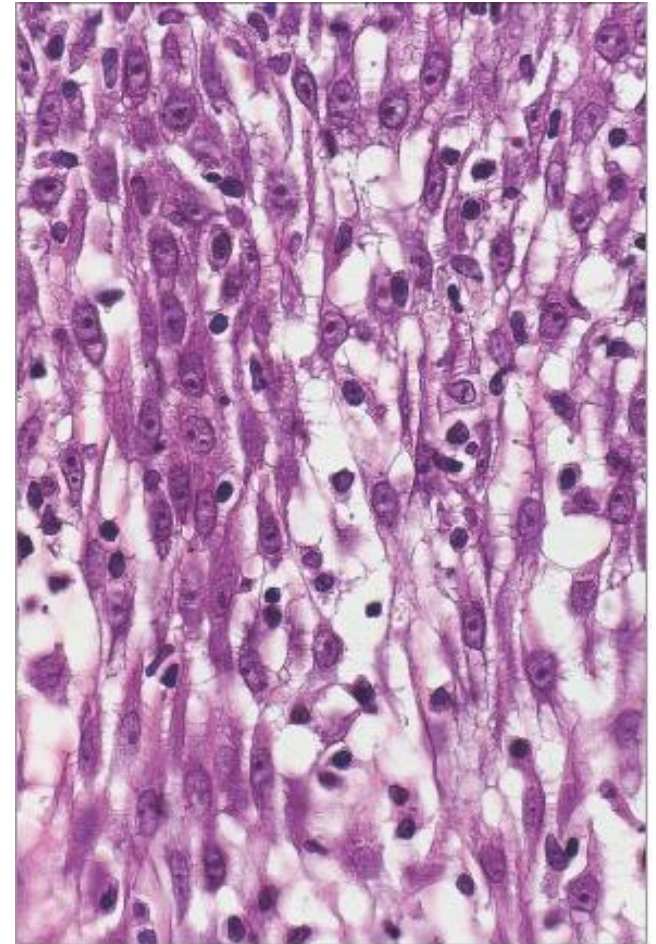
! mukozalarda normal bir bulgudur

- Hipergranüloz:
stratum granülozum'da kalınlaşma

- Diskeratoz:

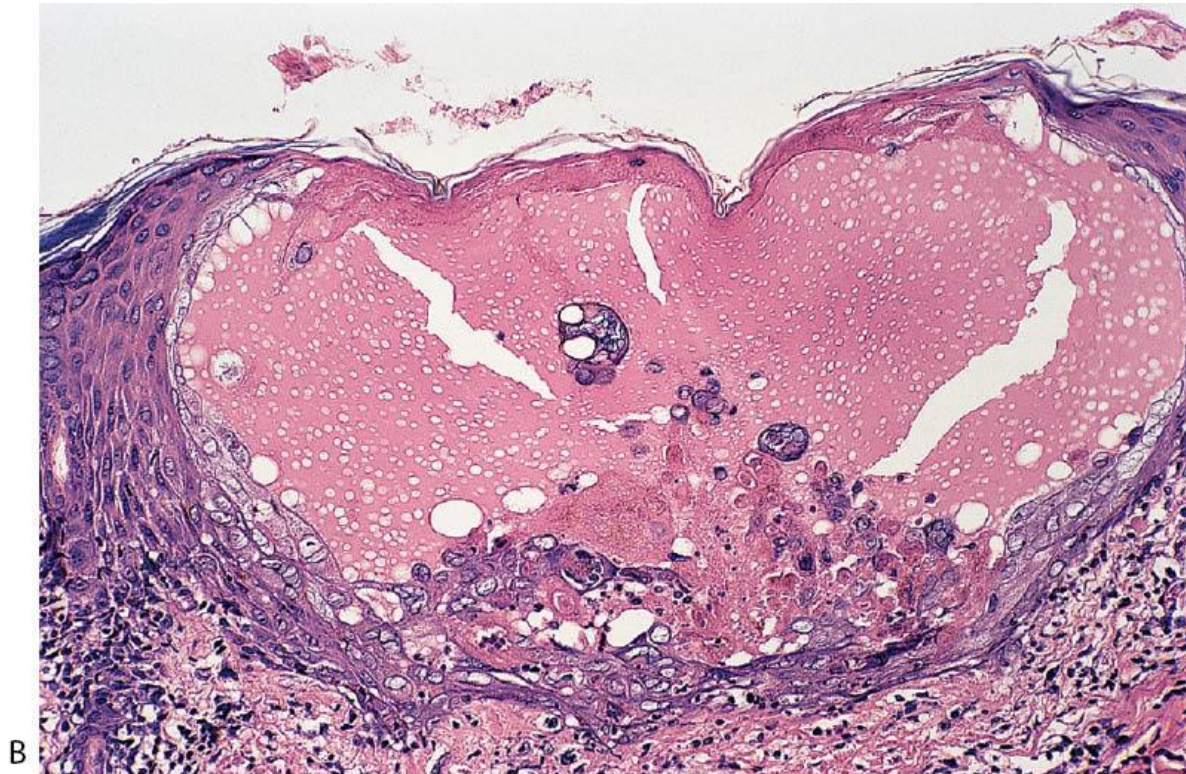
stratum spinoza ve granülozada anormal,
prematür keratinizasyon

- **Ekzositozis:**
inflamatuvar hücrelerin
epidermisi infiltre etmesi
Ör: Lenfositik egzozitoz,
eozinofilik egzozitoz,...



- Spongioz:
epidermiste intersellüler (hücreler arası) ödem

- **Hidropik ödem(balonlaşma):**
keratinositlerde intrasellüler ödem
viral enfeksiyonlarda,



B

- **Akantoliz:**

keratinositlerin arasındaki intersellüler bağlantıların kopması

- **Vakuolizasyon:**

epidermiste hücre
içinde ve hücre
komşuluğunda vakuol
oluşumu

genellikle epidermis
bazal tabaka hücreleri için
kullanılır

- Erozyon:

epidermisin bir kısmının kaybı

- **Ülserasyon:**

epidermiste tam kat kayıp

dermis ve subkutan yağ dokusuna kadar ilerlemiş
olabilir

MELANOSİTİK LEZYONLAR

MELANOMA

Melanositler ile ilgili patolojiler

- Çil, “freckle, ephelis”
- Lentigo
- Melanositik nevus
- Melanoma

Melanositler ile ilgili patolojiler

- Çil (freckle, ephelis)

- Lentigo
- Melanositik nevus
- Melanoma

- Çocukluk çağının en sık pigmente lezyonu
- Açık renkli bireylerde
- Küçük (1 veya birkaç mm çaplı)
- Kırmızımsı kahverengi, açık kahverengi
- Mevsimsel açılma ve koyulaşma
- Melanosit sayısı normal
- Pigmentasyonda artış

Melanositler ile ilgili patolojiler

- Çil (freckle, ephelis)
- **Lentigo**
- Melanositik nevus
- Melanoma

- Bütün yaş grupları içindeki en sık benign, sınırlı, **melanosit hiperplazisi**
- Sıklıkla çocukluk döneminde gelişmeye başlar
- Cinsiyet ayrımı yok
- Nedeni ve patogenezi?
- Deri ve mukozalar
- 5-10mm
- Oval, açık/koyu kahverenkli makül veya yama
- Güneş etkisi ile pigmentasyonda değişiklik olmaz

Melanositik (sıradan, edinsel) Nevus

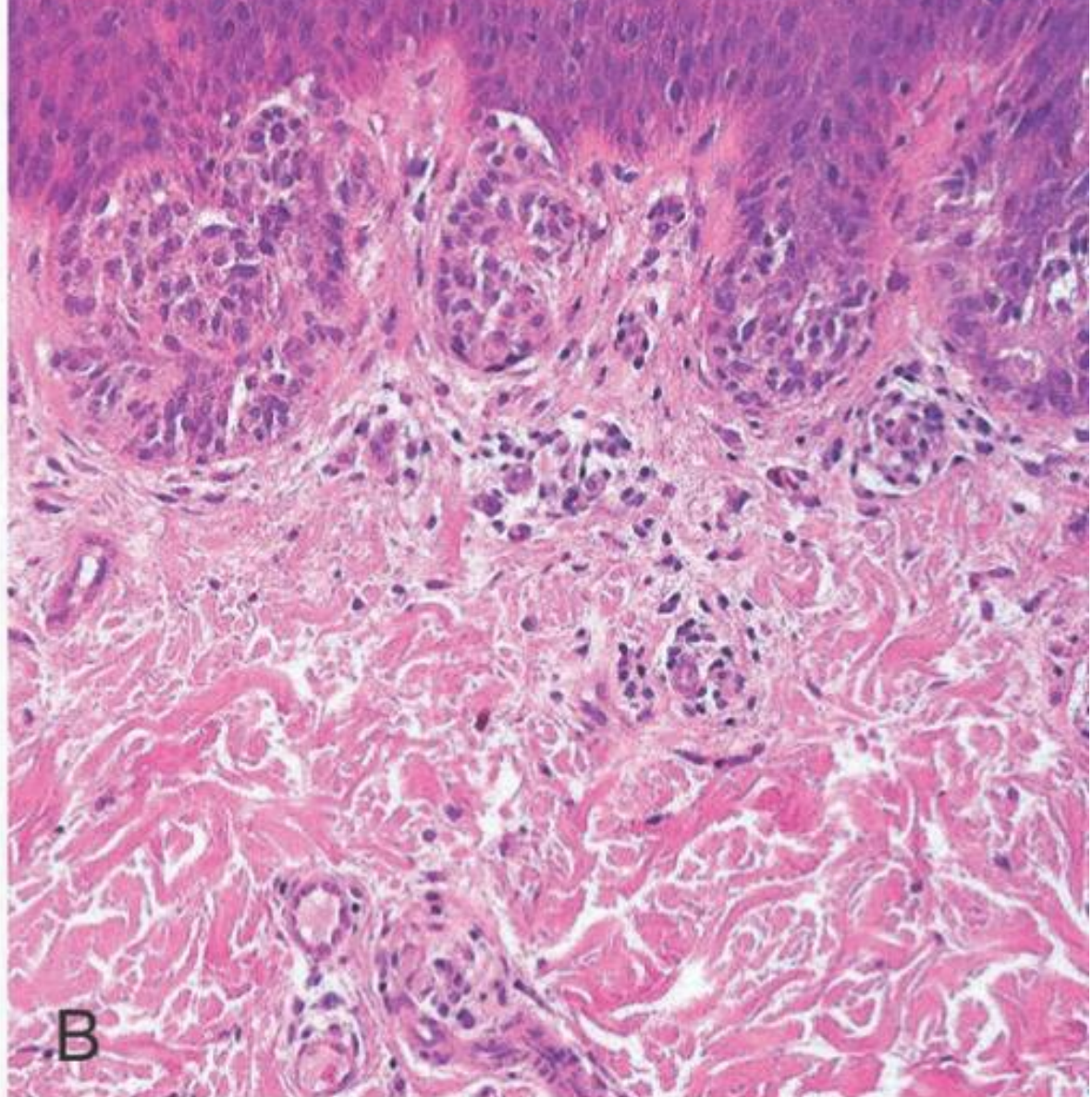
- Genellikle edinsel
- Açık/koyu kahverenkli
- Genellikle 6mm↓
- Makül, papül, nodül
- İyi sınırlı, düzgün yuvarlak, oval şekilli
- Gebelikte belirginleşme (hormon duyarlı)
- Çoğunda edinsel BRAF, NRAS mutasyonu var
- Onkogen kaynaklı yaşlanma (p16/INK4a aracılı)
nedeni ile nevus zemininde melanom gelişimi çok nadirdir

Melanositik (sıradan, edinsel) Nevus

- Çocukluk çağı, genç erişkinlik döneminde başlar
- Zamanla gelişim gösterir ve mikroskopik özellikleri değişir:
 - Bileşke(junctional) nevus:
 - Bileşik (compaund) nevus:
 - Dermal (intradermal) nevus:

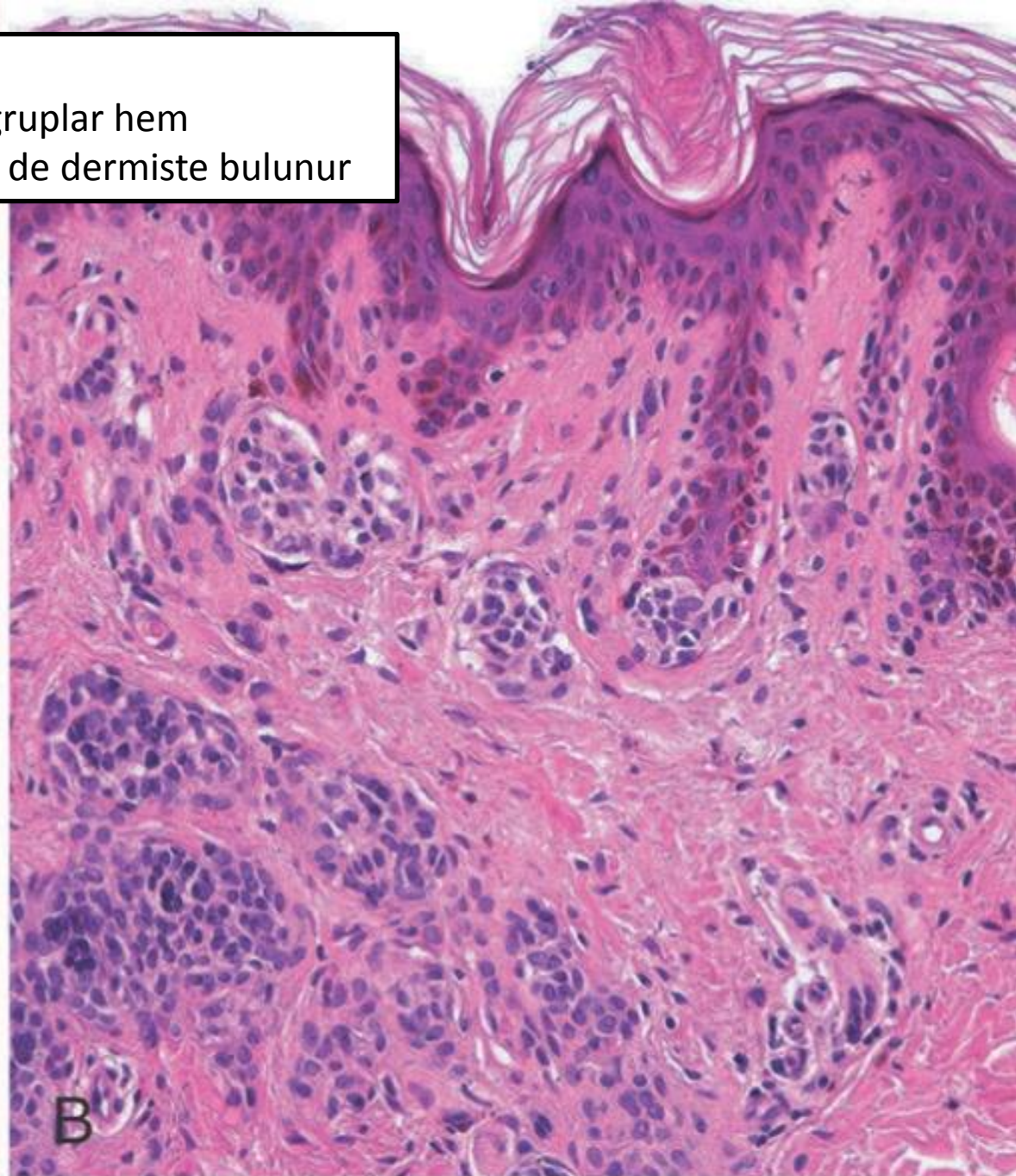
Bileşke(junctional) nevus:

melanosit yuvalanmaları ve gruplar dermoepidermal bileşkededir



Bileşik (compound) nevus:

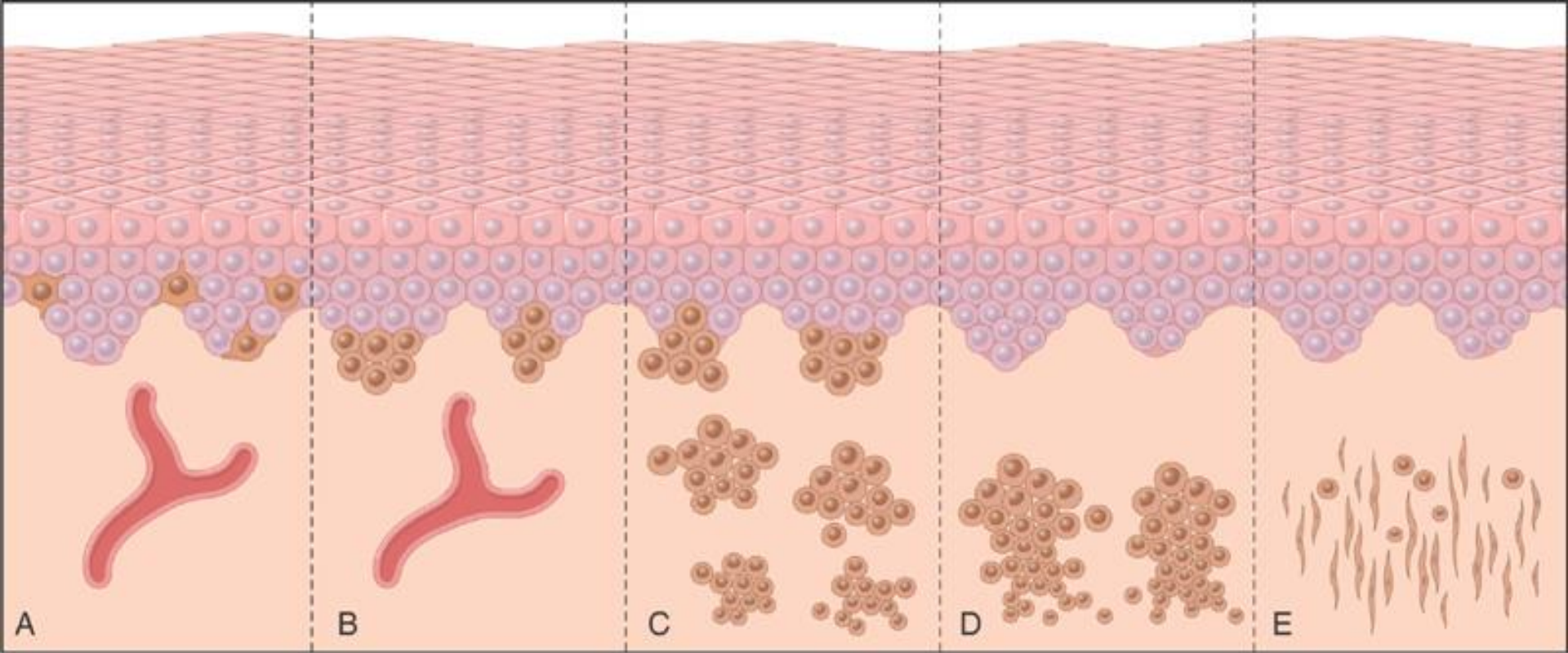
melanosit yuvaları ve gruplar hem dermoepidermal bileşkede, hem de dermiste bulunur



Dermal (intradermal) nevus:

melanosit yuvaları ve grupları sadece dermiste bulunur

Melanositik (sıradan, edinsel) Nevus



Time →

Maturasyon:

Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

- Yüzeyde nevus hücreleri daha büyüktür ve gruplar oluşturur
- Derinlere indikçe nevus hücrelerinin oluşturduğu gruplar ve hücreler küçülür birbirlerinden ayrılmaya başlar
- En altta bazen nöral dokuya benzeyen bir görümüm alır(metamorfoz)(nörotizasyon)

BAZI ÖZEL NEVUS TİPLERİ

Nevus tipi	Tanısal yapısal bulgular	Sitolojik bulgular	Klinik önem
Konjenital nevus	Deri ekleri nörovasküler yapılar çevresinden derin dermise/subkutan dokuya doğru büyüme	Sıradan edinsel nevusa benzer	Doğumda bulunur Çok büyük olanların klinik önemi var (melanom riski)
Mavi (blue) nevus	Dermis içinde gruplar, yuvalanma oluşturmayan hücreler Zeminde fibrozis	Dendritik, iğsi hücreler Çok bol melanin pigmenti	Mavi-siyah nodül Klinik olarak melanom ile karışır
Spitz nevus	Kısa fasiküler, demetsel büyüme	İğsi ve epiteloid büyük hücreler	Çocuk ve genç erişkinlerde sık Klinik olarak hemanjiom ile karışır
Halo nevus	Nevusu saran, parçalayan lenfositik infiltrasyon	Sıradan edinsel nevusa benzer	Nevus hücrelerine karşı immün cevap
Displastik nevus	Birleşme eğilimi gösteren intraepidermal yuvalar, gruplar	Sitolojik atipi	Potansiyel melanom belirleyicisi Melanom prekürsörü

Displastik Nevus

- Melanom **prekürsörü**
- **Displastik nevus sendromu**
 - çok sayıda displastik nevuslar, melanom, kalıtsal geçiş
 - %50 olguda 60 yaş üzerinde melanom gelişimi
- Melanom **risk belirleyicisi**
- Displastik nevusların çoğu sabit kalır ve melanom gelişmez
- İzole lezyon olarak da gelişebilir

Displastik Nevus

- Çoğu edinsel melanositik nevustan daha büyük (>5mm)
- Displastik nevus sendromunda yüzlerce displastik nevus bulunabilir
- Makül, plak
- Hedef tahtası benzeri pigmentasyon farklılığı
- Sınırlar düzensiz
- Edinsel
- Derinin hem güneş gören, hem de güneş görmeyen alanlarında gelişir

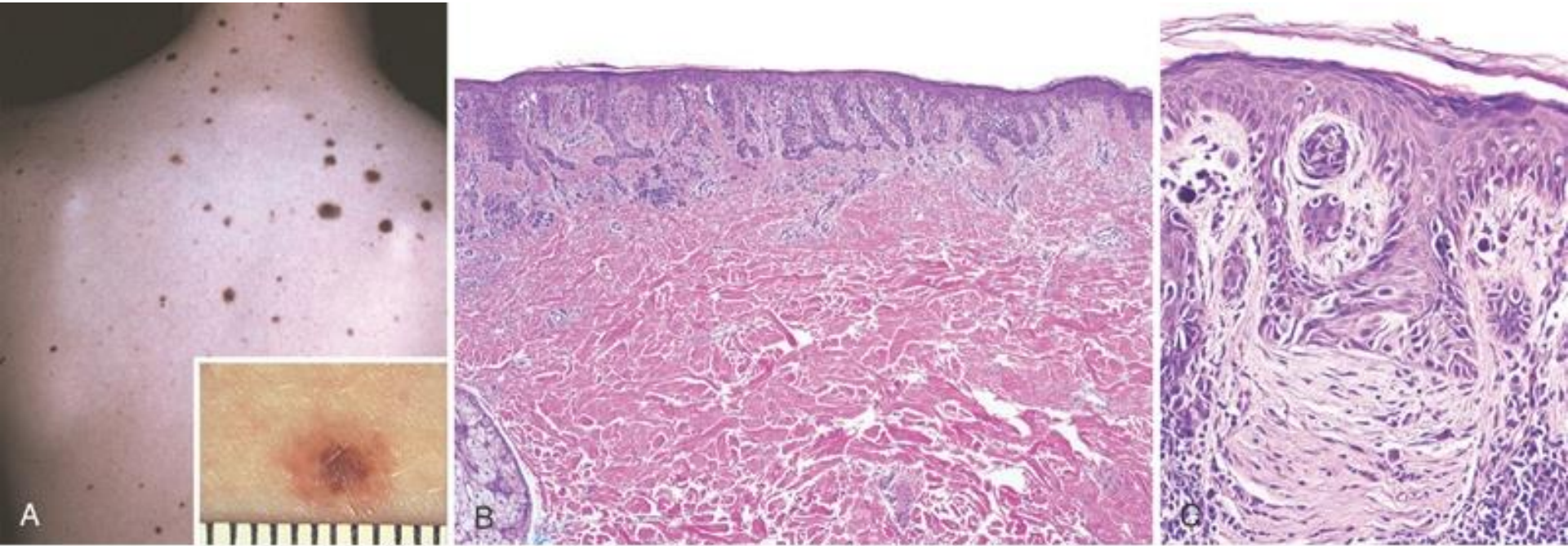
Edinsel nevuslarda NRAS, BRAF'ta aktive edici mutasyonlar

Displastik Nevus (patogenezi)

- Displastik nevus sendromu otozomal dominant geçişlidir
 - CDKN2A gen(9p21) mutasyonu
 - CDK4 gen (12q14) mutasyonu
- } Ailevi melanomlar ile ilişkili
- “Germline” bu mutasyonların olduğu ancak displastik nevusu olmayan olgular var
 - Ailevi displastik nevuslu olup bu mutasyonların bulunmadığı olgular var

BAŞKA GENETİK DEĞİŞİKLİKLER?

Displastik Nevus (mikroskobi)



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Sıklıkla bileşik(compaund)

Yapısal ve sitolojik atipi

Bileşkedeki nevus yuvaları ve grupları düzensiz ve birbirleri ile birleşir

Lentiginöz nevus hücre proliferasyonu

Yüzeyel dermiste lenfositik infiltrasyon

Dermiste melanin pigmenti, makrofajlar(melanofaj)

Papiller dermiste reteleri saran fibrozis

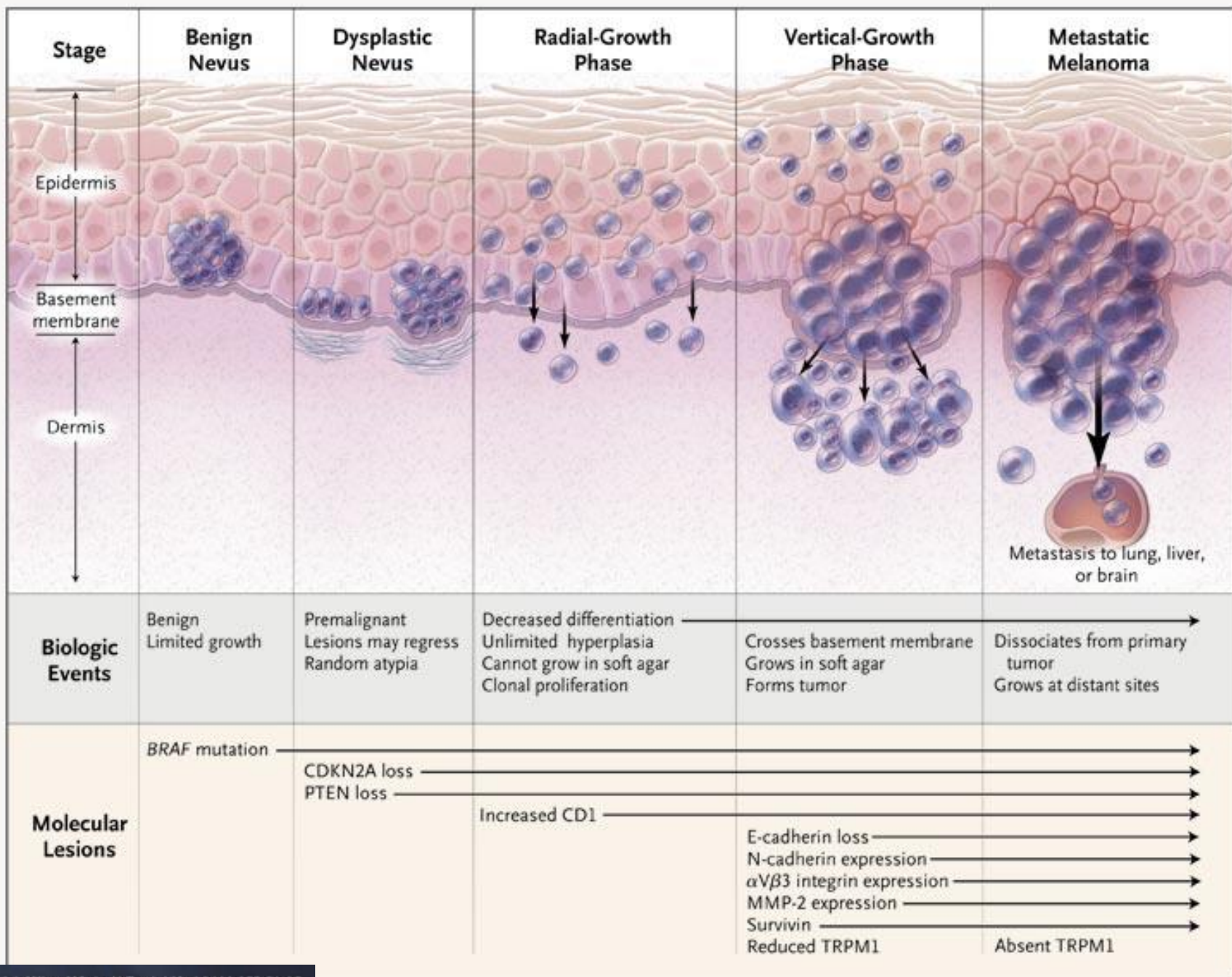
Konakçı cevabı

Melanoma

- Deri, oral ve anogenital mukozalar, özofagus, meninksler, göz
- Erken tanı ve tamamının eksizyonu tedavi için çok önemli
- İnsidansı artmakta
- Sıklıkla asemptomatik
- Çok erken dönemlerinde kaşıntı ve ağrı olabilir
- Önceden bulunan pigmentli bir lezyonda renk ve şekil değişikliği

Melanoma

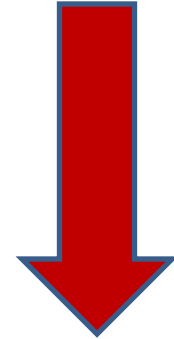
- “ABCD+E” kuralı (asimetri, düzensiz sınırlar, değişken renklenme, >6mm)
- Radial büyüme fazı
 - epidermis ve yüzeyel dermiste yatay gelişme dönemi
 - metastaz riski düşük
- Vertikal büyüme fazı
 - dermiste derine doğru invazyon yaparak büyüme, nodüller oluşturma
 - metastaz riski yüksek



Melanoma

prognostik belirleyiciler

- Tümör kalınlığı, invazyon derinliği (Breslow tümör kalınlığı, Clark level)
- Epidermiste ülserasyon
- Mitoz sayısı
- Regresyon bulguları
- Tümörü infiltre eden lenfositler
- Cinsiyet
- Lokalizasyon (yerleşim yeri)
- Sentinal lenf nodu tutulumu

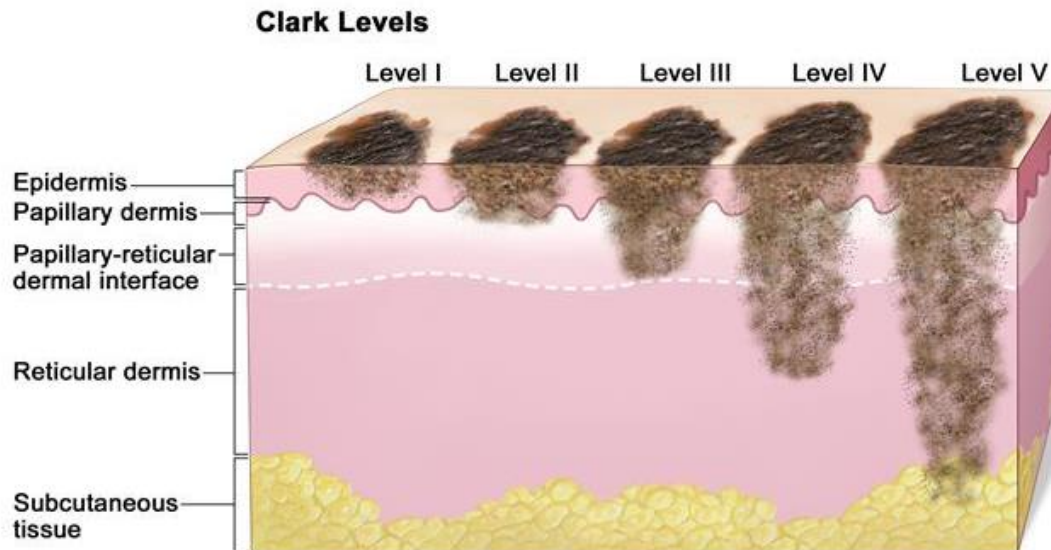


Klinik evreden
bağımsız en önemli
prognostik
belirleyiciler

Melanoma

Clark level

- Clark level I: Tümör epidermis içinde sınırlı (insitu melanom)
- Clark level II: Papiller dermiste invazyon var
- Clark level III: Papiller dermisi dolduruyor ama retiküler dermiste invazyon yok
- Clark level IV: Retiküler dermiste invazyon var
- Clark level V: Subkutan yağ dokuda invazyon var

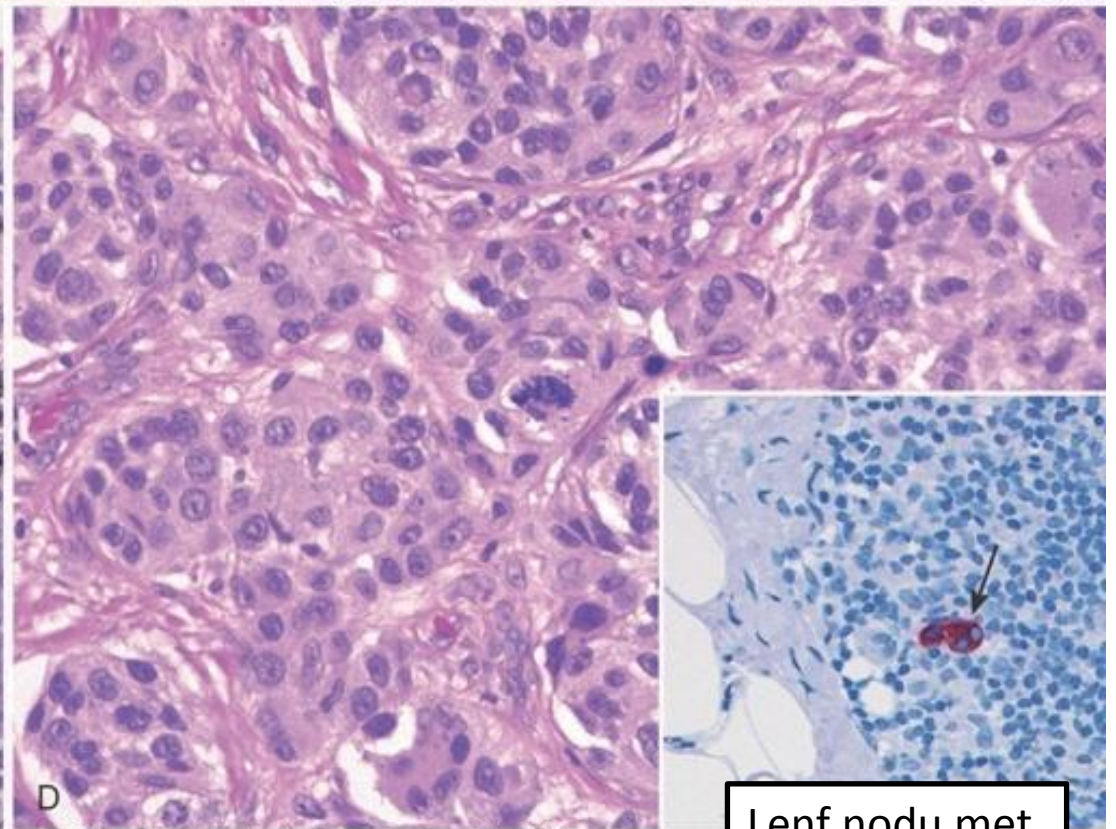
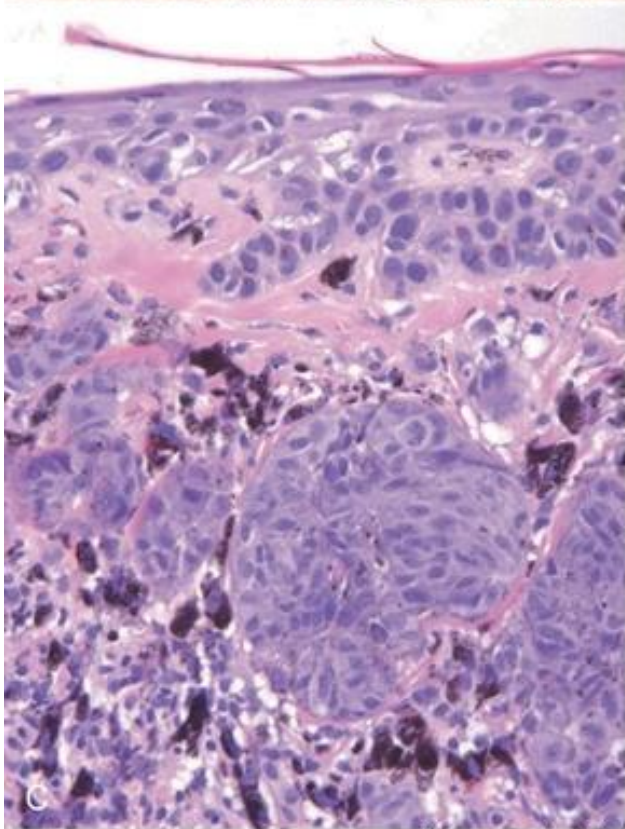
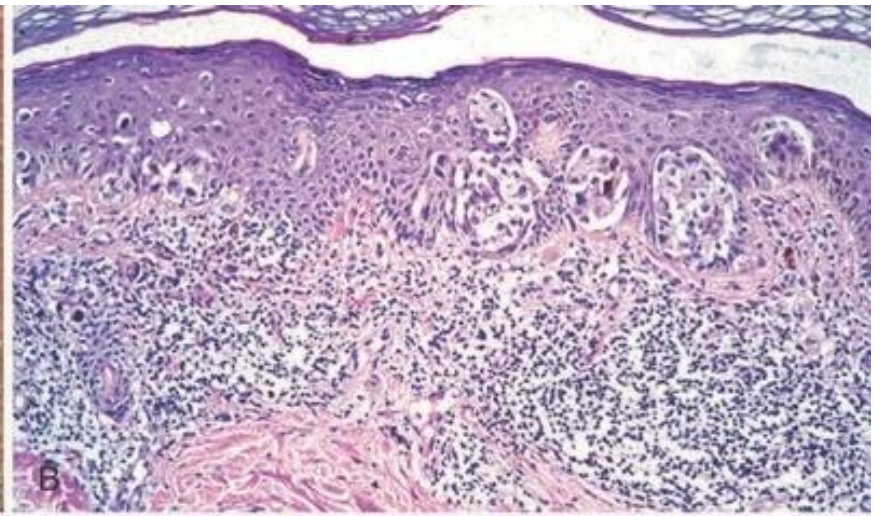


Melanoma

iyi prognoz bulguları

- Breslow tümör kalınlığı 1 mm↓
- Epidermiste ülser yok
- Mitoz (-) veya ↓
- Tümörü infiltre eden lenfositler yoğun
- Regresyon yok
- Mikroskobik satellit yok
- Lenfovasküler/perinöral invazyon yok

Melanosit	Nevus hc.leri	Melanom hc.leri
Dendritik şekilli	Yuvarlak/iğsi şekilli	Yuvarlak/iğsi şekilli Büyük
Soliter hc.ler	Grup, yuva	Grup, büyük tabaka
Küçük, düzgün nükleus	Genellikle küçük, düzgün nükleus	Genellikle büyük, düzensiz, hiperkromatik nükleus, belirgin nükleol, kumsu/tozsu pigment
Nadir mitoz	Nadir mitoz	Sıklıkla mitoz



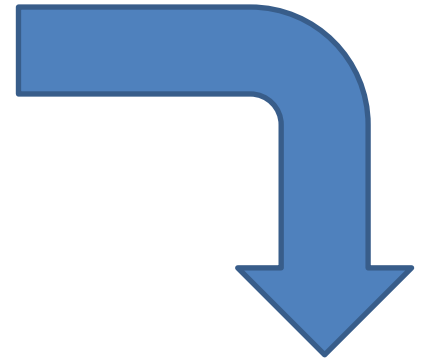
Lenf nodu met.

Melanoma patogenezi

- Kalıtsal genetik özellikler
 - %10-15 ailevi (bir kısmında displastik nevus)
 - melanin üretiminde kontrolü olan genler (MC1R, ASIP, TYR) (özellikle açık renkli insanlardaki risk ile ilgili)
- Güneş maruziyeti
 - güneş gören alanlarda daha sık (erkeklerde sırt, kadınlarda bacaklar ve sırt)
 - açık renkli insanlarda↑
 - özellikle çocukluk dönemindeki şiddetli güneş yanıkları önemli

Melanom Patogenezi

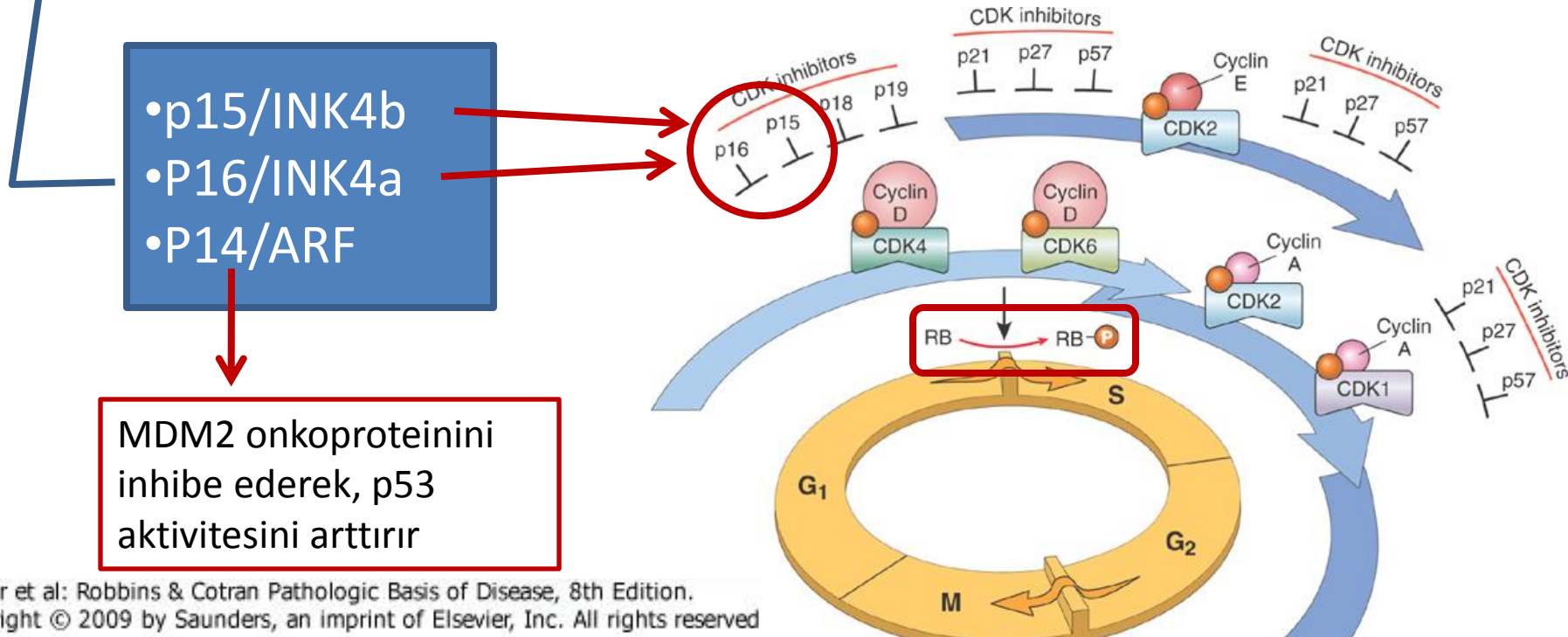
- **Hücre siklus kontrol genlerinin** fonksiyonlarını bozan mutasyonlar
- **Büyüme sinyal yollarını** aktive eden mutasyonlar
- **Telomeraz'ı** aktive eden mutasyonlar



Melanositlerde proliferasyonda artış ve onkogen etkili hücre yaşlanmasından kaçış

Hücre siklus kontrol genlerinin fonksiyonlarını bozan mutasyonlar

- RB proteinlerinin aktivasyonunda azalma (ailevi ve sporadik melanomlarda)
- CDKN2A gen mutasyonu (ailevi melanom olgularının %40'ında)(melanomların %10'unda)



Büyüme sinyal yollarını aktive eden mutasyonlar

- RAS ve PI3K/AKT yolağında sinyal artışı
- BRAF'ta aktivasyon artırıcı mutasyon (melanomaların %60-70'inde)
- NRAS'ta aktive edici mutasyon (melanomaların %10-15'inde)
- C-kit reseptör tirozin kinazda aktive edici mutasyon (güneş görmeyen bölgelerde ve mukozal melanomalarda daha ↑)
- PTEN'de epigenetik susturulma (melanomaların %20'sinde)

Telomeraz'ı aktive eden mutasyonlar

- Telomeraz aktivasyonu hücreleri moleküler senesanstan (yaşlanmadan) korur.
- Melanomların çoğunda bulunur
- TERT promoter mutasyonu (telomerazon katalitik alt ünitesini kodlar) (%70 tümörde)
- Ets ailesi transkripsiyon faktörleri aracılığı ile BRAF yolağıyla birlikte çalışır

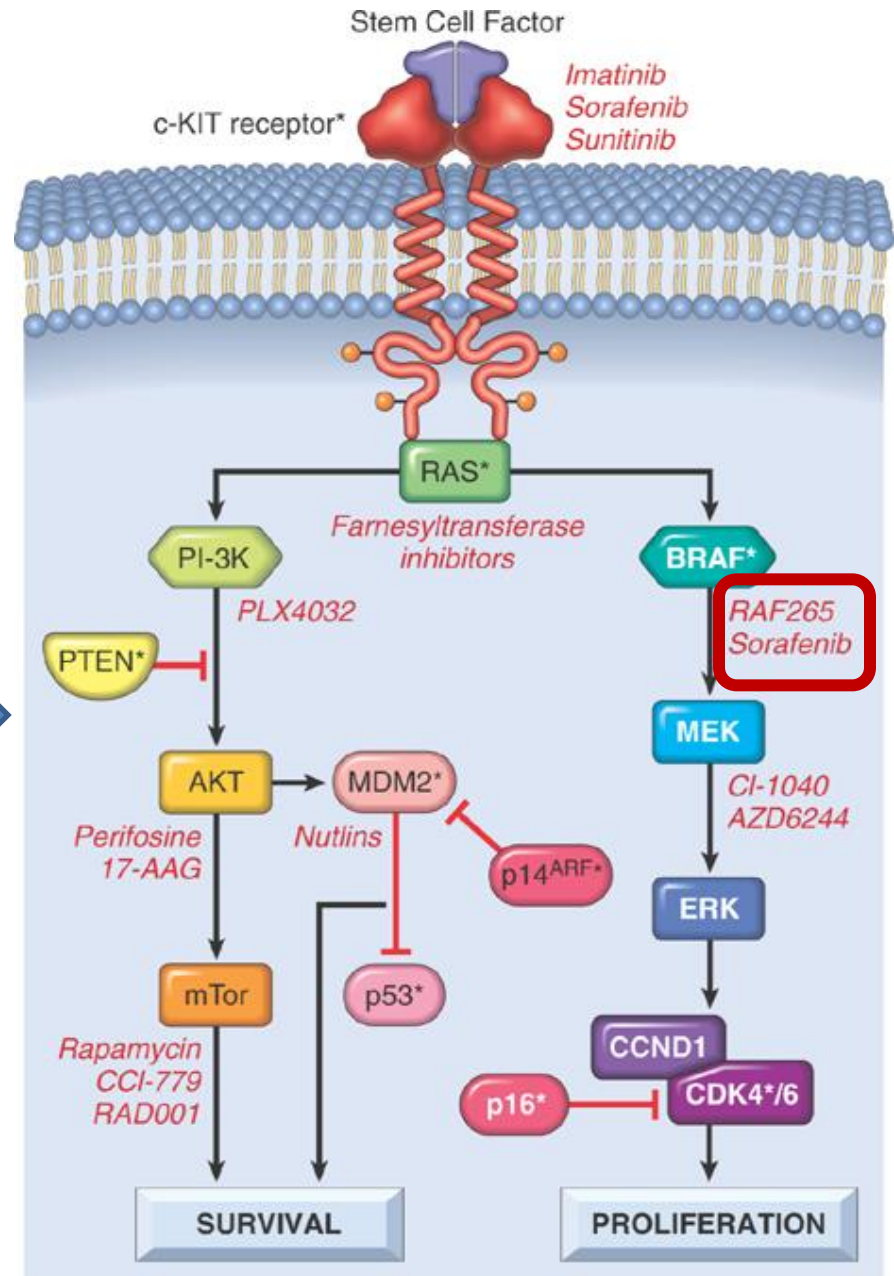
Melanoma

- Tüm bu mutasyonlar melanoma gelişim için tek başına yeterli değil.
..... edinsel melanositik nevuslarda da NRAS ve BRAF'ta aktivasyon artırıcı mutasyon olmakta

BAŞKA HENÜZ BİLİNMEYEN
MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Melanoma- tedavi

- Cerrahi
- KT
- RT
- Hedefe yönelik tedavi ➔
- İmmünterapi



T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS
T1	≤1.0	a: Breslow < 0.8 mm w/o ulceration b: Breslow 0.8-1.0 mm w/o ulceration or ≤ 1.0 mm w/ ulceration.
T2	1.1-2.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T3	2.1-4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration

Regional Lymph Nodes (N)

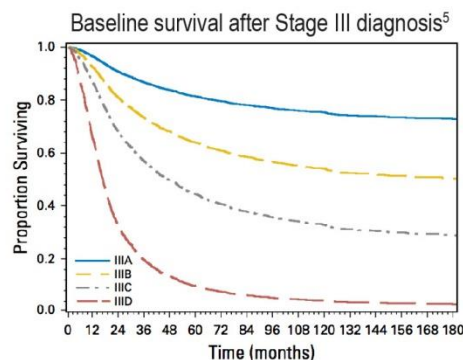
NX Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example previously removed for another reason)

N0 No regional metastases detected

N1-3 Regional metastases based on the number of metastatic nodes, number of palpable metastatic nodes on clinical exam, and presence or absence of MSI²

NOTE: N1-3 and a-c subcategories assigned as shown below:

N CLASSIFICATION	# NODES	CLINICAL DETECTABILITY/MSI STATUS
N1	0-1 node	a: clinically occult ¹ , no MSI ² b: clinically detected ¹ , no MSI ² c: 0 nodes, MSI present ²
N2	1-3 nodes	a: 2-3 nodes clinically occult ¹ , no MSI ² b: 2-3 nodes clinically detected ¹ , no MSI ² c: 1 node clinical or occult ¹ , MSI present ²
N3	>1 nodes	a: >3 nodes, all clinically occult ¹ , no MSI ² b: >3 nodes, ≥1 clinically detected ¹ or matted, no MSI ² c: >1 nodes clinical or occult ¹ , MSI present ²



CLASSIFICATION	SITE	Serum LDH
M1a-d	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Not assessed
M1a-d(0)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Normal
M1a-d(1)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Elevated

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS								
Clinical Staging ³				Pathologic Staging ⁴				
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	
Stage IB	T1b	..	..	IB	T1b	..	..	
	T2a	..	..		T2a	..	..	
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0	
	T3a	..	..		T2a	..	..	
Stage IIIB	T3b	..	..	IIIB	T3b	..	..	
	T4a	..	..		T4a	..	..	
Stage IIIC	T4b	..	..	IIIC	T4b	..	..	
Stage III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0	
	..	..	..		T1-2a	N2a	..	
	..	..	..	IIIB	T0	N1b-c	M0	
	..	..	..		T1-2a	N1b-c	..	
	..	..	..		T1-2a	N2b	..	
	..	..	..		T2b-3a	N1a-2b	..	
	..	..	..	IIIC	T0	N2b-c	M0	
	..	..	..		T0	N3b-c	..	
	..	..	..		T1a-3a	N2c-3c	..	
	..	..	..		T3b-4a	Any N	..	
	..	..	..		T4b	N1a-2c	..	
	..	..	..	IIID	T4b	N3a-c	M0	
Stage IV	Any N	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1	

No

¹Not
are
²MS
³Clin
eval
prim
⁴Pat
info
Pat
path
for
pati

Distant Metastasis (M)

M0 No detectable evidence of distant metastases

M1a Metastases to skin, sub cutaneous, or distant lymph nodes

M1b Metastases to lung

M1c Metastases to all other visceral sites

M1d Metastases to brain

NOTE: Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

⁵From Haydu et al., Journal of Clinical Oncology, 2017.

MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ MELANOSİTİK TÜMÖR

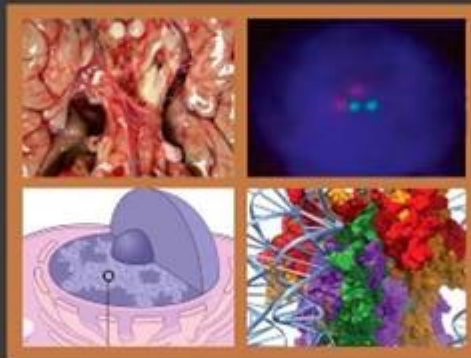
- Malign ve benign ayrımının yapılamadığı ara vakalar (gri zon)
 - SAMPUS (superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance)
 - MELTUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential)
 - “Intermediate” lezyon
- Geniş eksizyon
- Yakın klinik takip
- Sentinal lenf nodu diseksiyonu??

Get Full Access and More at

ExpertConsult.com

KUMAR • ABBAS • ASTER

Robbins and Cotran
**PATHOLOGIC
BASIS OF DISEASE**



NINTH EDITION

PROFESSIONAL EDITION

ELSEVIER
SAUNDERS