



# Desmoplastik nörotropik melanoma: Tanısal tuzak

## *Desmoplastic neurotropic melanoma: A diagnostic trap*

Rabia Bozdoğan Arpacı, Tuba Kara, Ebru Serinsöz, Yasemin Yuyucu Karabulut, Didar Gürsoy,  
Alper Sarı\*, Anıl Özgür\*\*, Taner Arpacı\*\*\*

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, \*Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, \*\*Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye  
\*\*\*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Desmoplastik nörotropik melanoma (DNM) kutanöz melanomaların nadir bir varyantı olarak bilinmektedir. Otörler, 'nörotropik' terimini sinir infiltrasyonu veya nöral diferansiyasyonu ifade etmek için kullanmaktadır. Yetmiş dört yaşında kadın hasta, plastik ve rekonstrüktif cerrahi kliniğine 1 yıldır sol infraorbital bölgede olan şişlik şikayeti ile başvurdu. Lezyon eksize edilerek 'bazal hücreli karsinoma' ön tanısıyla patoloji laboratuvarına gönderildi. Histopatolojik olarak, skar benzeri stromada az hiposellüler, minimal atipi içeren iğsi hücreler izlendi. Olgu 'dermatofibroma' ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sekiz ay sonra, hasta aynı bölgede, daha derin yerleşimli nodül şikayeti ile yeniden başvurdu. Eksize edilen lezyonun histolojik incelemesinde fibrotik stromada hipersellüler, belirgin atipi ve mitoz içeren, nöral diferansiyasyon ve infiltrasyon gösteren atipik iğsi hücreler görüldü. Lezyona immünohistokimyasal yöntem ile uygulanan S-100 proteini ile tümör hücrelerinde yoğun boyanma ve HMB45 antikoru ile negatif boyanma saptandı. Bu bulgular eşliğinde olgu DNM olarak tanı aldı. Birçok malin ve benin antite bu lezyonun ayırıcı tanısında bulunmaktadır. DNM, nadir görülen, sık rekürrens ve metastaz yapma potansiyeli olan ve özellikle patologlar için tanısal açıdan tuzak olabilecek malin bir tümör olduğundan doğru tanı oldukça önemlidir. (Türkderm 2015; 49: 153-6)

**Anahtar Kelimeler:** Tanı, baş-boyun tümörleri, melanoma

### Summary

Desmoplastic neurotropic melanoma (DNM) is known as a rare variant of cutaneous melanoma. The authors defined the term 'neurotropic' which is used to refer to the associated nerve infiltration or neural differentiation. A 74-year-old female applied to the plastic surgery clinic with a one-year history of a nodule in the left infraorbital skin. The lesion was excised by the surgeons and was sent to the pathology department. The tumor with spindle cells in a scar-like stroma was detected microscopically and diagnosed as a 'dermatofibroma'. Eight months after surgery, a deep-seated nodule recurred at the same place. This nodule was re-excised. In this sample, we observed hypercellularity, atypical mitoses and nerve infiltration of the spindle tumor cells having strong positive staining with S-100 protein and negative staining with HMB-45, thus, the ultimate diagnosis was DNM. The differential diagnosis of this lesion includes many benign and malignant entities. This is crucial because of the potential for recurrence and metastasis of the lesion. (Türkderm 2015; 49: 153-6)

**Key Words:** Diagnostics, head and neck tumors, melanoma

### Giriş

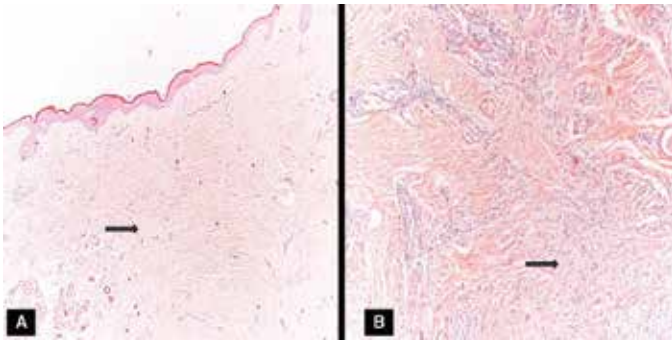
Desmoplastik nörotropik melanoma (DNM), Desmoplastik melanoma'nın (DM) nörotropik bir subtipidir. Bununla birlikte, DNM ve DM arasındaki ayırıcı kriterler net olarak tanımlanamamıştır<sup>1</sup>. Nörotropizm, tümör hücrelerinin direkt sinir yapısını infiltrate etmesi (intranöral), veya perinöryum

invazyonu (perinöral invazyon) ya da tümör hücrelerinin nöral diferansiyasyonu şeklinde ifade edilmektedir. Nörotropik melanoma (NM), DNM ve DM'nin belirlenmiş net histolojik kriterleri yoktur. Bu lezyonlar, histolojik ve immünofenotipik olarak hem melanositik hem de nöroektodermal özelliklere sahiptir<sup>2</sup>.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Rabia Bozdoğan Arpacı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye  
Tel.: +90 324 337 43 00 E-posta: rabiaarpaci@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 19.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.10.2014

## Olgu Sunumu

Yetmiş dört yaşında kadın hasta iki ay önce sol infraorbital bölgede oluşan şişlik nedeni ile plastik ve rekonstrüktif cerrahi kliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünden, 1 yıl önce aynı bölgede daha küçük bir şişlik olması üzerine dış merkezde bir dermatoloji kliniğine başvurduğu ve bu alana kriyoterapi uygulandığı bilgisi elde edildi. Fizik muayenede, sol infraorbital bölge cildinde iyi sınırlı, pigmente olmayan, 0,5 cm nodül saptandı. Lezyon eksize edilerek 'bazal hücreli karsinoma' ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderildi. Makroskopik olarak, 2x0,8x0,7 cm boyutlarında, deri-deri altı dokusu içeren örnekte deri üzerinde ve kesit yüzeyinde spesifik bir lezyon izlenmedi. Histopatolojik incelemede, epitelde melanositik atipi veya displazi saptanmadı. Epitel altında, skar benzeri bir stromada hiposellüler, hafif atipi içeren, sitoplazmik uzantılara sahip iğsi hücreler görüldü. Dermatofibroma ön planda ayırıcı tanıda düşünüldü. İmmünohistokimyasal inceleme için CD68, CD34 ve SMA antikoları kullanıldı. İğsi hücrelerde, CD68 ve SMA ile zayıf fokal boyanma, CD34 ile negatif boyanma saptandı. İğsi hücrelerin cerrahi sınırlara yakın olduğu belirtilerek olgu, 'Dermatofibroma ile uyumlu' olarak değerlendirildi (Resim 1A, 1B). Sekiz ay sonra, hasta aynı bölgede daha büyük bir nodül şikayeti ile kliniğe yeniden başvurdu. Fizik muayenede iyi sınırlı pigmente olmayan 4,5 cm çapında nodül görüldü (Resim 2A, 2B). Geniş cerrahi eksize uygulanan lezyonun makroskopik incelemesinde 3,5x3x2,5 cm boyutlarında deri-deri altı dokusu içeren spesimde deri üzerinde spesifik bir lezyon görülmeydi. Kesit yüzünde ise, 1,5x1,5x1 cm boyutlarında düzensiz sınırlı, ten renkte solid nodüler lezyon izlendi.



**Resim 1.** A) Dermatofibroma tanısı öngörülen fibrotik stromada hiposellüler iğsi hücrelerin izlendiği skar benzeri lezyon (ok) (H-Ex40) B) Lezyon periferinde hafif atipi içeren tümör hücreleri (ok) (H-Ex100)

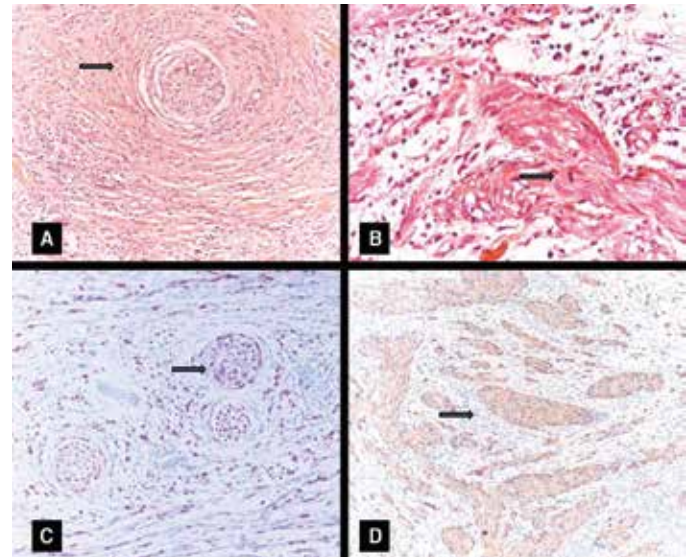


**Resim 2.** A) Operasyon öncesi hastanın sol infraorbital bölgede büyüyen nodüler lezyonu (ok). B) Sol infraorbital bölgede pigmente olmayan nodül görünümü (ok)

Histolojik incelemede, desmoplastik bir stromaya sahip, dermisin tüm tabakalarında infiltrasyon gösteren, subkutan yağ dokuya ilerleyen ve cerrahi sınırlarda devam eden malin neoplazm saptandı. Büyük büyütmede, iri hiperkromatik nükleuslu genişçe sitoplazmalı iğsi atipik hücreler görüldü. Tümörde belirgin mitotik aktivite yanı sıra, derin dermiste daha belirgin olmak üzere sık perinöral-intranöral invazyon ve yer yer nöral differansiyasyon dikkat çekti (Resim 3A, 3B). Tümör stromasında çok sayıda lenfositik agregat görüldü. İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan S-100 proteini ile yoğun sitoplazmik boyanma saptanan tümör hücreleri, (Resim 3C, 3D), HMB-45, Melan-A, SMA, CD34, CD68, Desmin, Myogenin, LCA, EMA and pansitokeratin ile negatif boyanma gösterdi. Tümörün cerrahi sınırlarda devamlılığı dikkat çekti. Bu bulgularla olgu 'nöroid differansiyasyon gösteren desmoplastik nörotropik melanoma' olarak tanımlandı. Servikal ve/veya serebral metastatik lezyon olasılığını araştırmak için görüntüleme yöntemleri uygulanan hastada metastaz saptanmadı. Cerrahi sınırların pozitif olması nedeniyle hastaya geniş eksize yanı sıra 'İpilmumab' kemoterapi tedavisi ve radyoterapi uygulandı. Bir yıl sonra hasta bu tedaviler altında iken kontrol amaçlı çekilen maksillofasial bilgisayarlı tomografide serebral bölgede ve burun kemiği çevresinde metastaz ile uyumlu lezyonlar görüldü. Tedavisi devam eden hasta 1 ay sonra metastatik lezyonlar nedeniyle kaybedildi.

## Tartışma

Reed and Leonard, NM'yi dermisi infiltre eden iğsi hücreli malin melanoma olarak tanımlamakta ve bu tümörün, lentigo maligna veya minimal deviasyon melanoma gibi epidermal bir öncü lezyondan gelişebileceği gibi, epidermal bir lezyon olmaksızın da 'de novo' olarak gelişebileceğini ifade etmektedirler<sup>3</sup>. Bizim olgumuzda



**Resim 3.** A) Desmoplastik nörotropik melanoma (DNM) olarak tanı alan, perinöral invazyon gösteren tümör hücreleri (ok) (H-Ex100) B) Nöroid diferansiyasyon gösteren ve atipik mitoz içeren tümör hücreleri (ok) (H-Ex200). C) Tümör hücrelerinde S-100 proteini ile güçlü boyanma (S-100x100) D) Tümörün S-100 proteini ile güçlü boyanan nöroid komponenti (S-100x100)

da hiçbir örnekte epidermiste 'süperfişyal yayılan melanoma' veya 'minimal deviasyon melanoma' gibi melanositik bir atipi görülmedi. Özellikle ilk biyopside, dermiste skar benzeri bir stromada hücreden fakir, minimal atipi içeren işsi hücrelerden oluşan ancak daha çok yan cerrahi sınırlara dayanan bir lezyon görüldü. Stromadaki skar benzeri değişiklik, hastanın daha önce kriyoterapi almış olmasıyla ilgili olabileceği yönünde yorumlandı.

DM, hem klinik hem de histolojik olarak tanınması zor bir tümördür. Bu nedenle sadece skar, dermatofibroma, nörofibroma gibi benin tümörlerle değil, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve amelanotik melanoma gibi malin tümörlerle de ayırıcı tanı zorluğuna neden olabilir<sup>4</sup>. NM, yavaş büyümesi, ağrısız olması nedeniyle ve genellikle pigmente olmadıklarından diğer melanomalardan farklıdır. Bu lezyonlar, genellikle 4-60 mm çapta olup daha çok erkeklerde görülür. Papül, nodül veya ülseratif görünümü olabilirler. Benin klinik görünüm, yetersiz cerrahi eksizeyona neden olabilir<sup>2</sup>. Ayrıca makroskopik olarak, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, dermatofibroma, sarkom, kist veya skar dokusu ile ayırıcı tanı zorluğu yaratabilirler. Sıklıkla kötü sınırlı olmaları ve nöral yapıları, subkutan dokuyu, derin retiküler dermis ve fasiyayı infiltre etmeleri nedeniyle patoloğlar için de tuzak olguları oluşturular<sup>1</sup>. Histopatolojik olarak, bu tümörler, hiposellüler, hafif veya orta derecede atipi içeren, hiperkromatik işsi hücreler içerir. Vasküler invazyon nadir görülmesine rağmen, nöral, nöroid veya schwannian diferansiyasyon, görülebilir. İşsi hücreler, dermal sınırların etrafında veya daha derin dokularda kalınlaşmış nöral yapılar şeklinde izlenebilir<sup>2</sup>.

Prezentasyon sırasında diğer melanomalara karşılaştırıldığında nörotropik melanomalar, daha yüksek Breslow değerlerine ve ileri Clark evrelerine sahiptirler<sup>5</sup>. En geniş DNM serisine sahip Quin ve ark.,<sup>6</sup> çalışmalarında tüm bu lezyonların 1,5 mm'den daha kalın olduğunu vurgulamışlardır. DNM kalınlığı, yaşam süresi için kötü bir prognostik faktördür. Bunun nedeni ise ciddi bir tanısal zorluğa sebep olmalarıdır. Mitotik indeks değişken olsa da NM ve DNM'de genellikle düşük veya orta derecede (0-4/mm<sup>2</sup>) mitotik aktivite mevcuttur<sup>2</sup>. Diğer yandan, immünofenotipik ekspresyonlar da değişken olup yine tanısal güçlükler nedeniyle olabilmektedir. NM hücreleri, hemen daima vimentin ve S-100 proteini ile pozitif boyanmakta; HMB-45, Melan-A, NKIC3, and Leu-7 gibi diğer melanositik belirteçlerle ise daha az boyanmaktadır<sup>1</sup>. S-100, melanositler için spesifik olmasa da negatif boyanması, diğer işsi lezyonlarla ayırıcı tanı güçlüğünü yaratmaktadır. Nörojenik tümörlerin, adipositlerin, dendritik hücrelerin ve kondrositlerin pozitif boyanması, tanıyı maskeleyebilmektedir. Nerve growth factor receptor p75 antikoru tanıya yardımcı olabilir<sup>7</sup>.

Kendi olgumuzda, ilk biyopside görülen hücreden fakir lezyonda ön planda 'dermatofibroma' düşünülmüş olmakla birlikte ikinci biyopsi ile birlikte yeniden değerlendirildiğinde, bu lezyonda yine de şüpheli olmakla birlikte derin dermiste nöroid diferansiyasyon ile uyumlu olacak yapılanmalar ve seyrek mitoz dikkat çekti. Yine de ikinci biyopsi örneğinde görülen hipersellülerite, belirgin nöral invazyon, bu örnekte yoktu. İkinci biyopsi örneğinde immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde sadece S-100 proteini ile güçlü boyanması, diğer belirteçlerle zayıf veya nonspesifik boyanma bizim için tanı açısından uyarıcı oldu.

Literatürde, melanomalarda yaşam süresi açısından nörotropizmin uygun bir prognostik indikatör olup olmadığı ile ilgili çelişkili veriler

mevcuttur<sup>8</sup>. Baer ve ark.,<sup>8</sup> DM olguları ile nörotropizme sahip olguları karşılaştırdıkları bir çalışmada ikinci grupta 8 yıllık yaşam süresinde %30 azalma olduğunu belirtmektedirler. Quinn ve ark.<sup>6</sup> ise, nörotropizm varlığında lokal rekürrens belirgin derecede arttığını ancak yaşam süresine ciddi bir etkisinin olmadığını vurgulamaktadır.

DNM ve NM'de kötü prognoz ve lokal rekürrens sıklığı; yaş, erkek cinsiyet, ilk lezyonun baş-boyun bölgesinde bulunması, yüksek Breslow kalınlığı, tümörün cerrahi sınırlara yakınlığı (<1 cm) veya sınırdaki devamlılığı ile ilişkilidir. DNM ve NM'de, cerrahi sınırları intakt bir geniş eksizeyona en iyi tedavi yaklaşımıdır<sup>6</sup>. Cerrahi sırasında, nöral dokular, spesifik histopatolojik değerlendirme için işaretlebilir ve nöral infiltrasyon durumu, sık rekürrens açısından uyarıcı olabilir<sup>8</sup>. Rutin bölgesel lenf nodülü diseksiyonu, düşük nodal metastaz insidansı nedeniyle gerekli olmayabilir<sup>7</sup>.

NM, DNM ve DM'nin patogenezi, henüz çok açık değildir. Tüm bu lezyonlar, melanositik ve nöroektodermal özellikler içermekte ve immünofenotipik olarak da çeşitlilik göstermektedir<sup>7</sup>. Bu lezyonlarla ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Cramer<sup>5</sup>, bu tümörlerin, melanositik diferansiyasyon yolağının başlangıç aşaması olan sinir kılıfından köken aldığını belirtmekte, Reed ve ark.,<sup>9</sup> nöritlerle etkileşim halinde bulunan melanositlerin, schwann hücrelerine transforme olduğunu öne sürmekte, Warner<sup>10</sup> ise, nörotropik melanomalarda displastik melanositler ile schwann hücreleri arasında hücrel hibridizasyondan bahsetmekte ve bunun değişken ekspresyonları ve farklı fenotiplendirmeyi açıklayabileceğini ifade etmektedir. Tüm bu teoriler haklı gözükse de daha geniş serilerde moleküler ve genetik çalışmalarla desteklenmelidir.

Desmoplastik ve nörotropik melanomalar, oldukça agresif, sık rekürrens gösteren yüksek dereceli malin tümörlerdir. Literatürde, %42 bölgesel lenf nodülü, %57 akciğer ve %57 oranında yaygın metastazdan dolayı ölüm oranlarından bahsedilmektedir. Sentinel lenf bezi örnekleme sinin okült metastazları belirlemedeki önemi belirtilmekte, lenfadenektomi ile tümörün yayılmasının sınırlandırılabilceği ve tümör rekürrenslerinin önlenilebileceği bildirilmektedir<sup>11</sup>.

### Sonuç

Biz bu çalışmada, hem patoloğlar hem de klinisyenler için tuzak olabilecek, nadir bir DNM olgusunu sunmaya değer bulduk. Özellikle, saçlı deri ve müköz membranlar dahil olmak üzere baş-boyun bölgesindeki özgül bir klinik görünümü olmayan deri lezyonlarının, potansiyel melanositik anormallikler içerebileceği göz önüne alınarak çok dikkatli incelenmesi gerekmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Murali R, Shaw HM, Lai K, et al: "Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients." *Cancer* 2010;17:4130-8.
2. McCarthy SW, Scolyer RA, Palmer AA: Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology* 2004;5:445-51.
3. Baer SC, Schultz D, Synnstedt M, Elder DE: Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer* 1995;11:2242-7.
4. Busam KJ: Desmoplastic Melanoma. *Clin Lab Med* 2011;2:321-30.
5. Cramer SF: The neoplastic development of malignant melanoma. A biological rationale. *Am J Dermatopathol* 1984;6:299-308.
6. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH: "Desmoplastic and desmo- plastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients." *Cancer* 1998;6:1128-35.

7. Croker J, Burmeister B, Foote M: Neurotropic Melanoma: The Management of Localised Disease. *J Skin Cancer* 2012;2012:706452.
8. Reed RJ, Leonard DD: Neurotropic melanoma. A variant of desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol* 1979;4:301-11.
9. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH Jr, Mihm MC Jr: Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol* 1975;2:119-47.
10. Warner TFCS, Seo IS, Bennett JE: Minimal deviation melanoma with epidermtropic metastases arising in a congenital nevus. *Am J Surg Pathol* 1980; 2:175-83.
11. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Wang TSet al: Desmoplastic and neurotropic melanoma. *Cancer* 2004;100:598-604.