



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU: PROF. DR. FULYA ÇAKALAĞAOĞLU

DERMATOFİBROM VE DERMATOFİBROSARKOMA
PROTUBERANS AYRIMINDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK CD34 VE D2-40'IN ROLÜ

Dr. CANAN SADULLAHOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. R. MİNE TUNAKAN ÖZTOP

İZMİR-2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen eğitim sorumlusu Prof. Dr. Fulya Çakalağaoğlu'na, çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım eğitim görevlisi Doç. Dr. Rukiye Mine Tunakan Öztop ve eğitim görevlisi Uzm. Dr. Neşe Ekinci'ye, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Doç. Dr. Türkan Atasever Rezanko ve Uzm. Dr. Önder Karaaslan'a, laboratuvar aşamasında teknik konularda yardımını esirgemeyen başta Hülya Gören, Ayhan Kancar ve Turgay Kaya olmak üzere tüm patoloji teknisyenlerine, tezimin istatistiksel aşamasına yardımcı olan Hüseyin Candan'a, eğitimime yaptıkları her türlü katkıdan dolayı bölümümüz başasistanlarına, uzman doktorlarına, sitolog Gülsen Sirkeci'ye, bölümümüz sekreterlerine, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve her konuda desteklerini gördüğüm başta Uzm. Dr. Yelda Dere ve asistan doktor Selda Aksu Akkan'a ve diğer asistan arkadaşlarıma, bu günlere gelmemde bana her zaman destek olan aileme, sevgisini benden esirgemeyen sevgili eşim ve hayat arkadaşım Kerim Sadullahoğlu ve biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Canan Sadullahoğlu

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Önsöz	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	III
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Fibrohistiyositik Tümörler	2
2.2. Benign Fibrohistiyositik Tümörler	2
2.3. Bening Fibröz Histiyositom (Dermatofibrom)	
2.3.1. Tanımlama	2-3
2.3.2. Etyoloji ve Patogenez	3
2.3.3. Klinik	3-4
2.3.4. Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler	4-5
2.3.5. Varyantları	5-9
2.3.6. İmmunohistokimya	9
2.3.7. Ayırıcı Tanı	9-10
2.3.8. Tedavi ve Prognoz	11
2.4. Orta Derece (İntermediate) Malignite Potansiyelli Fibrohistiyositik Tümörler	
2.5. Dermatofibrosarkoma Protuberans	
2.5.1. Tanımlama	11
2.5.2. Etyoloji ve Patogenez	12
2.5.3. Klinik	13
2.5.4. Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler	13-15
2.5.5. İmmunohistokimya	15
2.5.6. Ayırıcı Tanı	16
2.5.7. Tedavi ve Prognoz	16-17
2.6. Tanıda Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirleyiciler	
2.6.1. CD34	17-18
2.6.2. D2-40	18-22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Olgu Seçimi	23
3.2. Mikroskopik İnceleme	23
3.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler	23
3.4. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi	23-24
3.5. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	25
3.6. İstatiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR	26-34
5. RESİMLER	35-47
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	48-57
7. ÖZET	58-59
8. SUMMARY	60
9. KAYNAKLAR	61-68

KISALTMALAR:

DF: Dermatofibrom

DFSP: Dermatofibrosarkoma protuberans

DFSP-FS: Fibrosarkomatöz değişim gösteren dermatofibrosarkoma protuberans

DKA: Düz kas aktin

EMA: Epitelyal membran antijen

H&E: Hematoksilen Eozin

İHK: İmmunohistokimya

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

SK: Sitokeratin

BBA: Büyük büyütme alanı

MFH: Malign fibröz histiyositom

1. GİRİŞ

Derinin fibrohistiyositik tümörlerinden olan Dermatofibrom (DF) ve Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) bir çok morfolojik paterne sahiptir. Yüzeysel alınan insizyonel biyopsiler, hücreden zengin DF ile DFSP arasında tanısal zorluğa yol açabilmektedir. Tedavi ve prognozadaki farklılıklar nedeniyle bu tümörlere doğru tanı vermek önemlidir. Bu nedenle bazı fibrohistiyositik lezyonların tanısında rutin hemotoksilen eozin (H&E) boyama yöntemine ilave olarak immunohistokimyasal (İHK) inceleme gerekir.

CD34 bu iki tümörün ayırıcı tanısında yaygın kullanılan bir İHK belirleyicidir. DFSP'de tümöral hücreler CD34 pozitif iken, DF'da negatiftir. Ancak bazı çalışmalarda özellikle hücreden zengin DF'larda lezyonun periferinde fokal pozitiflik bildirilmiştir. Ayrıca DFSP'ın fibrosarkom transformasyonu gösteren alanlarında CD34 immunreaktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir.

D2-40 (podoplanin) musin tipte transmembran glikoproteinidir ve ilk kez böbrek glomerülündeki podosit hücresinde tespit edilmiştir. Çeşitli malign tümörlerde lenfatik invazyon varlığını saptamak için endotel belirteç olarak kullanılır. Ayrıca mezotelyoma, germ hücreli tümörler, vasküler tümörlerin bazı subtiplerindeki tümör hücrelerince eksprese edilir. Bazı çalışmalarda, D2-40'ın DFSP'ın %0-50 kadarında, DF'larda ise %86 ile %100 arasında pozitiflik gösterdiği belirtilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DF ve DFSP'larda D2-40'nın İHK'sal olarak ekspresyonunu araştırmak ve ayırıcı tanıda CD34'e ek olarak kullanılabilirliğini test etmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER

Fibrohistiyositik tümörler, ışık mikroskopik incelemede morfolojik olarak fibroblast ve histiyositlere benzeyen, ancak günümüzde histogenezleri tam olarak açıklanamamış bir grup yumuşak doku tümörüdür (1, 2).

Metastaz ve lokal rekürrens potansiyelleri gözönüne alındığında benign, intermediate ve malign olarak sınıflandırılırlar. (1-3).

2.2. BENİGN FİBROHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER

Benign fibrohistiyositik tümörler genel olarak şu şekilde sınıflandırılır (1).

- Bening fibröz histiyositom (Dermatofibrom)
- Atipik fibröz histiyositom
- Juvenil ksantogranülom
- Soliter retikülohistiyositom
- Multisentrik retikülohistiyositizis
- Ksantom
- Histiyositik reaksiyona benzer diğer tümörler

2.3. BENİGN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOM (DERMATOFİBROM)

2.3.1. Tanımlama

Fibroblastik ve histiyositik hücrelerin storiform paternde veya kısa demetler oluşturduğu, değişik derecelerde inflamatuvar hücreler, köpüksü histiyositler ve siderofajların eşlik ettiği benign bir tümördür (1).

Bu tümör çoğunlukla deri ve yüzeysel deri altı doku yerleşimli olup nadiren derin yumuşak doku ve parankimal organlarda görülür (1, 4). Deri yerleşimli lezyonlar “Histiyositoma kutis”, “Nodüler supepidermal fibrozis”, “Sklerozan hemanjiom” olarak tanımlanmış olmakla birlikte günümüzde bu terimler kullanılmamaktadır (1).

2.3.2. Etiyoloji ve Patogenez

DF’un reaktif mi yoksa neoplastik bir süreç mi olduğu netleşmemiştir (5-7). Yanık, böcek ısırığı veya lokal travma öyküsü olan hastalarda görülmesi inflamatuvar bir sürece sekonder olarak gelişebileceğini düşündürmektedir (1, 5-7). DF’un subtiplerinde yapılan sitogenetik çalışmalarda monoklonitesinin gösterilmesi, düşük rekürrens riski ve çok nadir de olsa metastaz yapabilmesi gibi özellikleri neoplastik kökeni desteklemektedir (1, 6).

İmmunohistokimyasal, enzim histokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalar bu tümörlerin histiyositik, myofibroblastik, fibroblastik diferansiyasyon sonucu geliştiğini göstermiştir (7, 8).

Enzim histokimyasal çalışmalar ile tümör hücrelerinde lizozim ve α 1-antitripsin ile boyanma görülmesi, histiyositik diferansiyasyonun göstergesi olarak yorumlanmaktadır (7). Buna karşın bu enzimler için negatif olduğu durumların varlığı; fibroblastik ve primitif mezankimal hücre kaynaklı histiyosit benzeri hücrelerden geliştiğine dair görüşlere yol açmaktadır (7).

Elektron mikroskopik çalışmalarla lezyonun myofibroblastik diferansiyasyon yeteneğine sahip fibroblastlara benzeyen hücreler yanısıra, mitokondri ve fagolizozomları olan histiyositlere benzer yuvarlak hücrelerden de köken alıyor olabileceği gösterilmiştir (2).

2.3.3. Klinik

Dermatofibrom, genellikle erken ve orta erişkin yaşlarda, ağrısız, yavaş büyüyen tek bir nodül şeklinde ortaya çıkan benign bir tümördür (1, 2). Kadınlarda

daha fazla görülür (8-10). Çoğu ekstremitelerde görülür (weeden/enzinger). Avuç içi, ayak tabanı, skalp ve yüz nadir lokalizasyonlardır (8).

Tümör iyi sınırlı ve genellikle 1cm'den küçüktür (1, 8, 10). Histiyositlerden baskın olan tipi ve anevrizmal tipte çap 10 cm'den büyük boyutlara ulaşabilir (8).

Erken lezyonlar kırmızı, geç dönemdeki lezyonlar ise sıklıkla kahve renktedir (6). Epidermal hiperpigmentasyon nedeniyle kahve renkli ve lezyon içinde varolan hemosiderin miktarına bağlı olarak mavi-siyah renkte görülebilmesi klinik olarak malign melanom ile karıştırılmasına neden olabilir (1).

Olguların üçte biri multipl ve metakron gelişim gösterebilir (1). Multipl lezyonlar genellikle immünsüpresyonun belirtisi olarak kabul edilir (6). SLE, Sjögren sendromu, pemfigus vulgaris, myastenia gravis, ülseratif kolit gibi immünsüpresif tedavi gerektiren otoimmün hastalıklar ile birlikte, nadiren de renal transplant ve AIDS hastalarında görülür (6).

2.3.4. Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler

DF'lar makroskopik olarak; plak veya nodul şeklinde, iyi sınırlı ve çoğunlukla 1 cm'den küçüktür (9). Kesit yüzü sarı-beyaz renkli ve genellikle palpasyonla serttir. Travma, hemoraji ve lipidizasyon gibi sekonder değişiklikler nedeniyle kistik, erode ve kolay parçalanabilir nitelikte de izlenebilir (6).

DF'lar, dermis ve nadiren subkutan yerleşimli olup, çoğunlukla gevşek storiform paternde dizilmiş kısa demetler oluşturan fibroblastik hücreler ile karakterlidir (1, 2). Hücrelerde hafif pleomorfizm ve nadiren mitotik aktivite izlenir (1). Bazen pleomorfik görünümlü, hiperkromatik nükleuslu ve şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı "monster hücre" olarak tanımlanan dejeneratif değişiklik gösteren hücreler izlenebilir. Bu tür değişikliklerin prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (7).

İğsi hücrelerin yanı sıra lezyonda baskın komponent olarak yuvarlak histiyositik hücreler izlenir (7). Erken lezyonlar, siderofajlardan ve Touton tipi veya yabancı cisim tipi multinükleer dev hücrelerden zengindir (6). Geç lezyonlarda çoğunlukla fibrozis görülür (5, 6). Ayrıca değişik derecelerde lenfosit ve ksantom hücrelerinden oluşan inflamatuvar reaksiyon eşlik eder (1). Stroma tek tek hücreleri

saran ince bir kollajen ağından ibarettir. Damarlar ve stroma nadiren belirgin hyalinizasyon gösterebilir (1).

Epidermis genellikle hiperplastiktir (7, 9). Epidermin bazal tabakasında hiperpigmentasyon, retelerde uzama ve birleşme görülür (7). Epidermis dermisteki iğsi hücreli tümörden, kalınlığı değişen sağlam bir zon (Grenz zonu) ile ayrılır (1, 7, 10). Vakaların %70'inde grenz zon mevcuttur (8). Lezyonun lateral sınırları keskin değildir ve dermal kollajenle iç içe geçerek sonlanır (7). Derinde ise lezyon çoğunlukla düzgün sınırlıdır ya da daha az oranda subkutan dokuya küçük ışımsal uzanımlar gösterebilir (2).

Derin yerleşimli DF'lar subkutan yerleşimli DF'a benzer, ancak daha belirgin storiform patern ve ksantom hücreleri gibi sekonder hücresel elemanlar nadir olarak izlenir. Stroma sıklıkla miksoid ve hiyalinizedir. Nadiren kaba kollajen bantlar ve hatta metaplastik osteoid olabilir (1).

2.3.4. Dermatofibrom Varyantları

Başlıca DF varyantları (enzinger/K8).

- Hücresel DF
- Epiteloid DF
- Anevrizmal DF
- Atipik DF
- Lipidize DF
- Keloidal DF
- Palizatlaşan DF
- Atrofik DF
- Şeffaf hücreli DF

Hücresel ve epiteloid formlar haricindeki alt tipler nadirdir. Hücresel varyant yüksek rekürrens ve daha agresif davranışa sahiptir. Epiteloid varyant ise melanositik lezyonlarla karışabilir (1).

Hücresel DF; Kutanoz DF'lerin %5 ini oluşturur (10). Genç erişkinlerde ve erkeklerde sıktır (10). Genellikle üst ve alt ekstremitte, baş-boyun ve gövde yerleşimlidir (10).

Mikroskopik olarak hücreden zengin , uzun fasiküler büyüme paterni baskındır (2). İğsi hücreler baskın olup, daha az inflamatuvar ve dev hücre içerir. Mitotik aktivite izlenebilir (ortalama 3/10BBA) ve subkutanöz yayılım daha yaygın olabilir (enzinger). Atipik mitoz yoktur (10). Yaklaşık %10 oranında santral nekroz görülür (1, 10).

Diğer DF varyantlarına göre daha yüksek rekürrens oranına (%26) sahiptir (1). Lezyonun tam olarak çıkarılmaması, artmış hücresellik ve subkutanöz yayılım rekürrens için önemli risk faktörleridir (1, 10). Metastaz nadir olmakla birlikte, bölgesel lenf nodlarına ve akciğere metastaz bildirilmiştir (2, 6, 10).

İHK'sal olarak vakaların %60'ında düz kas aktin (DKA) fokal pozitifdir. DKA pozitifliği ile birlikte kalponin ve nadiren H-Kaldesmon pozitifliği myofibroblastik diferansiyasyonu desteklemektedir (10). Ayrıca özellikle lezyonun periferindeki hücresel alanlarda fokal CD34 pozitifliği olabilir; fakat hiçbir zaman bu pozitiflik diffüz değildir (10). Sitokeratin (SK), epitelyal membran antijen (EMA) ve S100 protein ile immunreaktivite yoktur. Faktor XIIIa, genellikle neoplastik olmayan hücrelerde pozitifdir (10).

Ayırıcı tanıda öncelikle DFSP ve leiomyosarkom yer alır (10).

Epiteloid DF; Genellikle yaşamın 5. dekatında ve erkeklerde sık görülür (10). Alt ve üst ekstremitte , gövde, baş ve boyun sık yerleştiği alanlardır (10).

Kırmızı renkli, polipoid bir nodül şeklinde başlar (2). Küçük büyütmeye, bir yaka gibi epidermis tarafından çevrilmiş, papiller ve yüzeysel retiküler dermise yerleşmiş iyi sınırlı lezyon olarak görülür (10). Lezyonun en az yarısı, eozinofilik nükleol içeren oval nükleuslu, bol eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak veya poligonal şekilli epiteloid hücrelerden oluşur (10). Orta derecede pleomorfizm görülebilir. Mitoz ortalama 1/10 BBA'dir (10). Lezyon içerisinde adneksiyel yapılar genellikle bulunmaz. Epiteloid hücreler arasına dağılmış küçük kan damarları lezyonun değişmez özelliğidir (10).

İHK'sal olarak lezyon, Faktör XIIIa pozitif dentritik histiyositler ve CD34 pozitif dermal fibroblastlar içerir. Tümoral hücreler SK, S100, EMA, Desmin, CD31 ile negatiftir (10).

Ayırıcı tanıda spitz nevüs, retikulohistiyositom, juvenil ksantogranulom ve epitelooid perinörinoma yer alır (10).

Anevrizmal DF; Erken orta yaşta ve daha sık kadınlarda görülür (10). Olguların %55'i alt ekstremitte yerleşimli olup daha az sıklıkta üst ekstremitte, gövde, baş ve boyunda görülür (10).

Çoğu lezyon koyu kahve veya mavi renkli vejetan kitle olarak izlenir (10). Bu görünümü nedeniyle klinikte melanositik ve vasküler lezyonlarla karıştırılabilir (1).

Genellikle dermiste lokalize, iyi sınırlı lezyonlardır; fakat yüzeysel yağ dokusu içine yayılabilirler (10). Buna ek olarak subkutan dokusu, altındaki kas dokusu ve lenf noduna infiltrasyon bildirilmiştir (10). Kavernöz vasküler yapıları anımsatan endotel içermeyen kanla dolu yarık benzeri veya düzensiz büyük boşluklarla karakterizedir (10). Bu boşluklar DF lezyonunu oluşturan hücreler tarafından sınırlanır. Hücreler elastik fibril ve kollajenden yoksun olup özellikle lezyonun periferinde fokal storiform patern ve hiyalinize kollajen bantlar izlenir (10).

Lokal rekürrens %20 oranında bildirilmiştir (1).

İmmunhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde, Desmin fokal pozitif iken FXIIIa, CD34, CD31, CD68 negatiftir (10).

Ayırıcı tanıda anjiomatoid fibröz histiyositom, iğ hücreli hemanjiom, noduler kaposi sarkomu ve anjiosarkom yer alır (10).

Atipik DF; Geçmişte atipik kutanöz fibröz histiyositom, atipik (pseudosarkomatöz) benign fibröz histiyositom, monster hücreli dermatofibrom gibi isimlendirmeler kullanılmıştır (10). Günümüzde atipik DF olarak bilinir (10).

Çoğunlukla yaşamın 4. ve 5. dekatlarında görülür. Kadın ve erkekte eşit dağılım gösterir. Klinikte ağrısız solid, polipoid, nodül veya deri üzerinde hafif kabarık bir lezyon olarak izlenebilir. Lezyonun çapı 3 ile 80 mm arasında olup ortalama 15 mm'dir. En sık yerleşim yerleri alt ekstremitte, üst ekstremitte ve gövdedir. Birkaç olgu genital bölge, baş ve boyunda bildirilmiştir (10).

Lezyon dermis yerleşimli olup, olguların üçte birinde subkutise uzanım görülür (1). Multinükleer dev hücrelerle karışık pleomorfik histiyosit benzeri hücreler , iğsi fibroblast/myofibroblast benzeri hücreler içerir. Pleomorfik hücreler küçük fakat belirgin nükleollü, hiperkromatik, büyük irregüler nükleuslu ve hücre sınırları belirsiz eozinofilik veya köpüksü sitoplazmalıdır. Mitoz ortalama 3/10 BBA'dır. Bazen atipik mitoz görülebilir (8, 10). Pleomorfizm genellikle orta derecede ve lezyonun %25'inden azında, fokal olarak izlenir. Atipik DF'da coğrafik nekroz görülebilir (10).

Atipik DF tanılı 59 olgudan oluşan geniş bir seride inkomplet rezeksiyon sonrası 21 hastanın 3'ünde (%14) lokal rekürrens, 2'inde (%9.5) uzak metastaz ve 1'inde (%1.7) rezeksiyondan 96 ay sonra hastalığın yayılımına bağlı olarak ölüm gerçekleşmiştir (11). Histolojik özellikler, lokal nüks ve metastaz açısından belirleyici değildir (11).

Ayırıcı tanıda atipik fibroksantom yer almaktadır (10).

Lipidize DF; Alt ekstremitelerde yerleşimli, solid sarı nodül şeklinde lezyonlardır. (8, 12, 13). Hiperlipidemi ile ilişkili değildir (8, 13). Histolojik olarak köpüklü makrofajlardan zengin olup, keloid ve osteoid benzeri hyalinize bantlar ile çevrelenmiştir (2, 12).

Keloidal DF; Çoğunlukla lezyonun yüzeysel kısmında düzensiz kollajen fibriller ve etrafında hemoraji, hemosiderin ve değişen sayıda multinükleer dev hücreler bulunur (10).

Palizatlaşan DF; Histolojik olarak nükleer palizatlaşma gösteren ve sıklıkla parmaklara yerleşen nadir bir varyanttır (2, 10).

Atrofik DF; Dermatofibromun son evresi olarak kabul edilir (10). Histolojik olarak değişen kalınlıkta atrofik epidermis altında, hiposellüler belirgin hyalinize kollajen içerisinde proliferen vasküler yapılar bulunduran stromadan oluşur (10).

Şeffaf hücreli DF; Lezyonu oluşturan hücrelerin belirgin şeffaf sitoplazmik değişiklik gösterdiği nadir bir DF alt tipidir. Bu tip DF, şeffaf hücreli karsinomlar,

ksantogranüloamatöz reaksiyon, balon hücreli nevüs gibi diğer şeffaf hücreli deri lezyonlarından ayırt edilmelidir (2).

Diğer nadir varyantlar; osteoklast benzeri dev hücre içeren, belirgin miksoid değişiklik gösteren, düz kas proliferasyonu ve granüler hücre değişikliği gösteren formların yanısıra, balon ve taşlı yüzük hücreli dermatofibromlar da tanımlanmıştır (10). Hücrel granülarite intrasitoplazmik lizozomal birikim ile karakterize nonsfesifik bir özelliktir (14). Granüler hücre değişikliği, granüler hücreli tümör başta olmak üzere çok sayıda benign ve malign kutanöz lezyonlarda görülür ve ayırıcı tanıda granüler hücreli DF akılda tutulmalıdır (14).

2.3.5. İmmunohistokimya

DF'lar vimentin ile pozitifdir (2, 8). Tümör hücreleride nadiren myofibroblastik diferansiyasyon görüldüğünde hücreler DKA ve HHF35 ekspres eder (8). CD68 ve HAM-56 gibi makrofaj belirleyicileri tümör hücrelerinde genellikle pozitifdir (8).

DF'ların çoğunda fibroblast ve makrofajlar FXIIIa ile pozitifdir (6, 8). Buna karşın tümöral hücrelerin veya reaktif dermal dendrositlerin de FXIIIa ile boyanması bu lezyonu oluşturan hücrelerin kökeni konusunda tartışmaya yol açmaktadır (1, 8).

DF'larda genellikle CD34 negatiftir. Fakat bazen özellikle lezyonun periferinde fokal pozitiflik olabileceği bildirilmektedir (5, 6, 10, 15-17). Genellikle lezyonun periferindeki normal stromal hücrelerde pozitiflik izlenmesine karşın lezyon hücrelerinde de pozitiflik bildirilmiştir (10). Ancak bu pozitiflik hiçbir zaman diffüz değildir (10). Bir çalışmada DF'ların %25'inde CD34 pozitifliği izlenmiştir (18).

2.3.6. Ayırıcı Tanı

DF'ların hücrel varyantı ile DFSP ayırımı özellikle yüzeysel biyopsilerde önemli bir problemdir (1, 3, 10, 15, 19, 20). Storiform büyüme paterni, subkutan dokuya yayılım DFSP ile ortak özellikleri iken, DF da görülen epidermal hiperplazi, hücrel polimorfizm, lezyon kenarında tümör hücrelerinin hiyalinize kollajen liflerini tek tek çevreleyerek uzanımı ve CD 34 ile negatiflik DFSP'dan ayırımı sağlar

(7, 19). DF, subkutan dokuya ekspansif şekilde yada intralobuler septumlar boyunca yayılırken, DFSP infiltratif şekilde ve bal peteği benzeri paternle yayılır (7).

Spitz nevüs, retikulohistiositom ve juvenil ksantogranülom epiteloid DF'ların ayırıcı tanısında yer almaktadır (10). Spitz nevüste; yüzeysel dermiste yuvalanma, iğsi ve epiteloid hücreler, intranükleer sitoplazmik invajinasyon, desmoplastik stroma, lezyonun derininde hücrelerde maturasyon ve S100 pozitifliği ayırıcı tanıda önemlidir (7). Retikulohistiositom ilk bakışta epiteloid DF'a benzer (7). Buzlu cam sitoplazmalı mono ve multinükleer dev hücrelerle karakterizedir (7, 10, 19). Juvenil ksantogranülom ise çocuk ve infantlarda görülür (19). Bu lezyonda Tuton tipi multinükleer dev hücreler, köpüksü makrofajlar ve iğsi hücrelerle karışık eozinofilik sitoplazmalı histiosit proliferasyonu tipiktir (10).

Anevrizmal DF'lar, anjiomatoid fibröz histiositom ve vasküler kökenli tümörlerden ayırt edilmelidir (7). Anjiomatoid fibröz histiositom, genç erişkinlerde genellikle ekstremitelerde derin subkutan dokuda yerleşir (1, 7, 10). Monomorfik histiosit benzeri hücreler etrafında nadiren germinal merkez içeren belirgin lenfosit infiltrasyonu izlenir (7, 10). İğsi hücreli hemanjiom, benign ve sıklıkla multifokal tümörlerdir (10). Genç erişkinlerde distal ekstremitelerde yerleşimlidir (10). Endotel hücreleri ile döşeli ince duvarlı kavernoöz boşluklar içerir (10). Noduler Kaposi sarkomu, iğsi hücrelerin oluşturduğu demetler arasında ekstrasvaze eritrositler, dejenere eritrositlerin oluşturduğu hyalin globul yapıları içerir (2). İğsi hücrelerde CD31 ve CD34 pozitifdir (19). Kutanöz Anjiosarkom genellikle yaşlı kişilerin yüz ve baş bölgesinde görülür (10). Histolojik olarak daha solid alanlar ve bunları ayıran neoplastik hücrelerle döşeli vasküler yapılar görülür (10). Vasküler yapıları döşeyen neoplastik hücrelerde, atipik formları da içeren sık mitoz görülür (10).

Atipik DF, atipik fibroksantom ile karışabilir. Atipik fibroksantom, ileri yaşlarda güneşe maruz kalan özellikle baş boyun bölgesinde hızlı büyüyen polipoid ve üzeri ülserle lezyonlardır (10). Lezyonun genelinde belirgin pleomorfizm gösteren histiosit benzeri iğsi şekilli ve multinükleer hücrelerle atipik formları da içeren mitotik aktivite izlenir (10).

2.3.7. Prognoz ve Tedavi

DF'lar benign lezyonlardır ve lokal eksizyon ile tedavi edilirler (1, 6, 9). Lokal eksizyon sonrası nüks %5'den daha azdır (1, 9). DF'un hücresel, anevrizmal ve atipik varyantının rekürrens oranı %25 olup, diğer alt tiplere göre daha yüksektir (6, 9).

DF'lar nadir olarak bölgesel lenf nodlarına ve akciğere metastaz yapar (6). Litaretürde bu şekilde yaklaşık 20 vaka tanımlanmıştır (21). Metastaz daha çok hücresel, atipik ve anevrizmal alt tipler ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte metastaz açısından kesin klinik ve morfolojik parametreler tanımlanmamıştır. Fakat bazı yayınlarda büyük çap, hücreden zengin görünüm, anevrizmal değişiklikler, belirgin hücresel pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite, tümör nekrozu ve tekrarlayan lokal nüks varlığı risk faktörü olarak bildirilmektedir (21, 22). Nadiren hastalığa bağlı ölüm görülebilir (10, 21).

2.4. ORTA DERECE (INTERMEDIATE) MALİGNİTE POTANSİYELLİ FİBROHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER

Orta derecede malignite potansiyeli taşıyan fibrohistiyositik tümörler, geniş eksizyon yapılmadığı zaman yüksek oranda rekürrens ve nadiren metastaz yapma eğiliminde olan tümörlerdir (1).

Bu grup içerisinde;

- Dermatofibrosarkom protuberans
- Dev hücreli fibroblastom
- Anjiomatoid fibröz histiositom
- Pleksiform fibrohistiyositik tümör
- Yumuşak dokunun dev hücreli tümörü yer alır.

Bazı kaynak kitaplar anjiomatoid fibröz histiyositomu kökeni bilinmeyen orta derece malignite potansiyelli grup içine alırken (5, 9), atipik fibroksantomu ise orta derece malignite potansiyelli fibrohistiyositik tümörler grubu içine almaktadır (5, 19).

2.5.DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS

2.5.1.Tanımlama

İlk kez 1924'te Darier ve Fernard tarafından "Progressif ve rekürren dermatofibrom" olarak tanımlanmıştır (1, 6). DFSP belirgin storifom paternli noduler deri tümörüdür (1). DF'dan temel olarak daha infiltratif paterne sahip olması ve yüksek oranda lokal rekürrens riski taşıması ile farklılık gösterir (1).

2.5.2. Etyoloji ve Patogenez

Fibroblast kökenli tümörler grubunda yer alan DFSP'da, ilk olarak 1990 yılında t(17:22) ile ilişkili bir ring kromozom saptanmıştır. Bu ring kromozom, tip I kollajen geni $\alpha 1$ (COL1A1) geni ile PDGF β arasında füzyon sonucu oluşmaktadır. Bu füzyon geni DFSP'da tümör büyümesindeki otokrin uyarılmaya neden olur. Bu günkü bilgiler eşliğinde, DFSP'lu hastaların %90'ından fazlası bu spesifik sitogenetik anormaliği içermektedir (23). Buna dayanarak DFSP tedavisinde spesifik tirozin kinaz inhibitörlerinden İmatinib mesylate kullanılmaktadır (1, 10, 23).

DFSP'nın tanısında elektron mikroskopi kısıtlı yere sahip olup nadiren kullanılmaktadır (19). Elektron mikroskobik bulgulara dayanarak, tümörü oluşturan hücrelerin iyi gelişmiş bir endoplazmik retikuluma sahip olması ve aktif kollajen sentezlemesi nedeniyle fibroblast kökenli olduğu düşünülmektedir. Bazı tümörlerde hücre membranı boyunca uzanan ve ara ara kesintili görünümde bazal membran materyal varlığı, perinöral ve endonöral hücrelere benzer şekilde modifikasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (8). Bazı araştırmacılar ise bu hücrelerin histiyosit kökenli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (19).

İHK'sal çalışmalar hücrelerin fibroblastik veya myofibroblastik differansiyasyon gösterdiğini destekler nitelikte olsa da, CD34 ekspresyonu bu neoplazilerin bir sinir kılıfı tümörü varyantı olabileceğini düşündürür niteliktedir (8). CD34, DFSP'ların yaklaşık %80'inde pozitiflik göstermektedir (8). Ancak bu

antikorun diğer birçok hücre tipinde de (endotel hücreleri, düz kas hücreleri, sinir kılıfı hücreleri) pozitif olabileceği, özellikle ayırıcı tanıya giren lezyonlarda akılda tutulmalıdır (19).

DFSP vakalarının bir kısmının öyküsünde travma, yanık , BCG aşı, kronik arsenik maruziyeti gibi etkenler bildirilmiştir (6, 8, 19).

2.5.3. Klinik

DFSP, erken ve orta erişkin yaşta, nodüler kutanöz lezyon olarak görülür (1, 6, 7, 9). Çocukluk ağında nadir vaka bildirilmiştir (1, 8). Bunun nedeni ise, yavaş büyüme özelliğine sahip olan lezyonun başlangıç döneminde çoğunlukla plak görünümünde olması dolayısıyla klinikte fark edilmemesi yada doğum lekesine benzetilmesidir (1,8). Kişi ancak erişkin yaşa ulaştığında, lezyon nodüler görünüm aldığından klinik olarak fark edilir (1). Bununla birlikte günümüzde çocukluk dönemde bildirilen vaka sayısı artmıştır (1).

Genellikle, gövde ve proksimal ekstremiteelerde görülür. Daha az sıklıkla baş, boyun, parotis ve genital bölgede bildirilmiştir (1, 6). Erkeklerde kadınlardan daha sık oranda görülür (1, 5, 6, 9).

Başlangıçta, çevresinde kırmızı ve mavi renk değişikliği gösteren plak benzeri lezyon şeklinde (1, 6). Bu dönemde morfea ve morfea benzeri bazal hücreli karsinom ile karıştırılabilir (1, 6). Daha az sıklıkla başlangıçta birden fazla küçük subkutan nodüller şeklinde olabilir (1). Plak, belli bir süre yavaş olarak büyür (1). Daha sonra, hızlı büyüme dneimine girerek bir veya birden fazla nodüller gelişir (1). Tam olarak olgunlaştığında ise çıkıntı (protuberan) görünümünü alır (1).

Gebelik esnasında hızlı büyüme görülebilir (6). DFSP hastalarının genel görünümleri iyidir. Malignitelerde görülen kaşeksi gibi semptomlar eşlik etmez (1, 6).

2.5.4. Makroskopik ve Mikroskopik zellikler

DFSP olguları, sıklıkla nodüler görünümde iken eksize edilirler ve ortalama çapları 5 cm'dir (1, 9). İki cm'den küçük az sayıda vaka bildirilmiştir (19). Ayrıca

hastaların ihmeline bağı olarak daha geniş çaplara ulaşan lezyonlar da mevcuttur (1).

Makroskopik olarak genellikle yüzeyden kabarıklık yapan, kesit yüzü solid gri-beyaz renkli, deri ve subkutan yerleşimli nodüler lezyonlardır (1). Kesit yüzü jelatinöz görünümde olabilir. Bazen hemorajik ve kistik değışiklikler görülebilir (6). Nekroz nadirdir (6). Multipl kitleler sıklıkla rekürren lezyonlarda görülür (1, 9). Deride ülserasyon olabilir (1).

Mikroskopik olarak tümör, dermis ve subkutan dokuyu diffüz olarak infiltre eder (6, 1). Epidermise kadar ulaşabilir veya arada sağlam bir zon (grenz zon) bırakabilir (1). DF'da görülen epidermal hiperplazi ve bazal tabakada hiperpigmentasyon daha az sıktır (1, 3, 9).

Tümör hücreleri, soluk sitoplazmalı ve sıklıkla storiform patern gösteren uniform işi hücrelerdir (1). Hafif nükleer pleomorfizm olabilir. Mitotik aktivite düşüktür (1-3 /10BBA) (1, 6, 9, 19). Dev hücreler, ksantom hücreleri ve inflamatuvar hücreler gibi sekonder değışiklikler yoktur veya nadirdir (1, 3). Tümörün merkezindeki kollajen fibrilleri ince ve nonpolarizedir (8, 19). Nadir vakada stromada kaba kollajen izlenir ve "kollajenöz varyant" olarak isimlendirilir (19).

Tümörün periferinde tümör hücreleri kollajenle iç içe geçmiş şekilde ve histolojik olarak daha sakin görünümde (1). Lezyonun derin alanlarında ise tümör hücreleri adneksiyal yapılara ve subkutan yağ dokuya yayılarak bal peteğı olarak tanımlanan tipik infiltratif görünümü oluşturur (1, 5, 9). Büyük çaplı ve nüks lezyonlar dışında çizgili kaslara yayılım nadirdir (1).

DFSP'nin %5'ten azını oluşturan, klinik ve büyüme özellikleri açısından benzer nitelikte olan, "pigmente dermatofibrosarkoma protuberans" veya "Bednar tümör" olarak adlandırılan varyantında, lezyon içerisinde değışen derecelerde melanin pigmenti taşıyan dendritik tümör hücreleri izlenir (1, 3). Bu dendritik hücrelerin kökeni bilinmemekle birlikte ultrastrüktürel olarak matür melanozomlar içerdiği gösterilmiştir (3).

DFSP'ta sarkomatöz transformasyon görülebilir ve DFSP'nin bir varyantı olarak kabul edilir (1, 3). Transformasyon alanları daha çok fibrosarkomatöz tipte, daha az oranda malign fibröz histiyositom veya miksofibrosarkom morfolojisindedir (3). Sarkomatöz alanlar tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır (1). Storiform patern

yerini fasiküler demetlere bırakır. DFSP'la karşılaştırıldığında daha belirgin nükleer atipi ve daha yüksek mitotik indekse sahiptir (1, 3). DFSP'ta mitoz 1-3/10BBA, sarkomatöz alanlarda ise 7-15/10BBA'dır (1).

İHK'sal olarak klasik DFSP alanları ile karşılaştırıldığında; sarkomatöz alanlarda CD34 immunreaktivitesinde azalmaya karşın, Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 ekspresyonunda artış gözlenmektedir (1, 24, 25). DFSP'taki fibrosarkomatöz değişikliklerin P53 yolağındaki mutasyonla ilişkili olduğu görüşü hakimdir (1, 3). Bazı çalışmalar, fibrosarkomatöz değişiklik gösteren DFSP'ın daha yüksek oranda lokal rekürrens ve uzak metastaz yaptığını göstermiştir (1, 3).

Gerek primer gerekse nüks tümörlerde, miksoid değişiklikler görülebilir (1, 3). Miksoid değişikliğin yaygın (>%50) olduğu tümörler Miksoid Tipte DFSP olarak adlandırılır (19, 26). Miksoid alanlarda storiform paternin daha az belirgin olması ve vasküler yapıların stromada görünür hal alması nedeniyle lezyon miksoid liposarkomu andırabilir (1, 3).

DFSP'larda dev hücreli fibroblastomdaki gibi dev hücreler yada myoid nodüller izlenebilir (1,3, 6, 9). Myoid nodüller, lezyon içindeki damarlar etrafında düz kas veya myofibroblastik proliferasyonla karakterizedir (1, 3, 6). Bu görünüm, tümöre karşı non-neoplastik vasküler yanıt olarak yorumlanmıştır (1, 3).

2.5.5. İmmunohistokimya

Tümör hücreleri vimentin ile pozitifdir (1, 8, 6). CD34 ile diffüz sitoplazmik boyanma paterni görülür. Fibrosarkomatöz değişiklik gösteren alanlarda ise CD34 ekspresyon azalmıştır (1, 5).

DFSP'de P75 (low-affinity nerve growth factor receptor) ekspresyonu ve önemli oranda olguda İHK'sal olarak Apolipoprotein D ve nestin saptanmıştır (1, 5, 6, 16). Olguların yaklaşık %80'inde CD99 pozitifdir (5, 8).

Tümör hücreleri DKA , desmin, SK ve S100 protein (pigmente DFSP varyantı hariç) negatiftir (5, 9).

2.5.6. Ayırıcı Tanı

DFSP'nin diğer benign fibrohistiyositik tümörlerden ayrımı önemlidir (1, 9). Yeterli eksizyonel biyopsilerde DFSP, daha uniform, monomorfik hücrelerden oluşması, belirgin storiform paterni ve tipik infiltratif büyüme paternine sahip olması nedeniyle kolaylıkla tanınabilir. Ancak, yüzeysel biyopsilerde dermatofibrom ve diffüz kutanöz nörofibromdan ayrımında güçlük yaşanabilir (7).

DFSP, plak döneminde iken veya lezyonun ağırlıkla periferinden biyopsi alındığında diffüz kutanöz nörofibromla tanı güçlüğü yaşanabilir (1). Diffüz kutanöz nörofibrom, storiform patern oluşturmeyen küçük iğsi hücrelerden oluşur ve stromada Meissner benzeri korpüsküller yaygın olarak izlenir (5). S100 protein ile DFSP'da boyanma izlenmezken, nörofibromlarda tümör hücreleri diffüz pozitifdir (1, 5, 6).

Miksoid değişiklikler gösteren DFSP, miksoid liposarkomların yanı sıra diğer yüzeysel yerleşimli miksoid tümörlerden ayırt edilmez. Miksoid liposarkomlar daha çok derin yerleşimli olup; lipoblast varlığı ve CD34'ün negatif oluşu ile DFSP'lardan ayrılır (6, 9). Kutanöz miksom ve yüzeysel yerleşen miksofibrosarkomlarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (1).

Fibrosarkomatöz değişiklik gösteren DFSP ile klasik fibrosarkomun ayrımını yapmak önemlidir. Klasik fibrosarkomlar daha büyük boyutlu, derin yerleşimli ve CD34 negatif olup daha agresif davranışlıdır ve metastazları sıktır (9).

2.5.7. Tedavi ve Prognoz

DFSP'da tedavisi geniş lokal eksizyondur (8). Lezyonun üzerindeki deri normal görünmekle birlikte DFSP infiltratif bir lezyondur. Özellikle baş boyun lokalizasyonlu geniş eksizyonun yapılamadığı veya kozmetik açıdan sorun yaşanan durumlarda Mosh mikrografik cerrahi (MMC) yöntemi daha uygundur (27). Bu yöntemde cerrahi işlemi takiben, cerrahi sınırların temiz olup olmadığı acilen mikroskopik olarak değerlendirilir. Mosh mikrografik cerrahi eksizyon ile rekürrens riskinin en aza indirilebileceği rapor edilmiştir (8). Beatriz L. ve arkadaşlarının 63 DFSP ve 12 DFSP-FS'li hastada lokal geniş eksizyon (2 cm salim cerrahi sınırlar

ile) ve MMC'den sonra ortalama 73 aylık izlem yaptıkları çalışmada lokal rekürrens oranı değerlendirilmiştir. MMC uygulanan 40 hastanın tamamında rekürrens görülmezken, lokal geniş eksizyon yapılan 35 hastanın 6'sında (%17.1) (5 DFSP, 1 DFSP-FS) lokal rekürrens görülmüştür (28).

Anatomik ve fonksiyonel kısıtlılık veya kozmetik nedenlerle geniş lokal eksizyonun mümkün olmadığı durumlarda, cerrahi sınırlar pozitif ise lokal rekürrensi azaltmak için preoperatif veya post operatif radyoterapi uygulanır (23). Ek olarak imatinib mestylate, rezeke edilemeyen, lokal rekürrens veya metastaz gelişen DFSP'lı olgularda kullanılır (23). İmatinib mestylate, tirozin kinaz BCR-ABL (breakpoint cluster region-abetalipoproteinemi) inhibitörü olarak gastrointestinal stromal tümör ve kronik myeloid lösemi tedavisinde yaygın kullanılan bir ajandır (23).

DFSP, lokal agresif bir neoplazmdir ve olguların %43'ünde yetersiz cerrahi eksizyon sonrası rekürrens gelişir (1, 6). Lokal rekürrens genellikle cerrahiden sonra ilk 3 yıl içinde gelişir (6). Lokal rekürrens oranı, eksizyonun genişliği ve yeterliliği ile ilişkilidir (1). Bir çalışmada tümör, 3 cm'den daha az güvenli sınırla eksize edildiğinde rekürrens oranı %47 iken, 3-5 cm'lik geniş eksizyon sonrası lokal rekürrens %7 olarak bildirilmiştir (1). Bugucki B. ve arkadaşları geniş eksizyon yapılan 1443 DFSP hastasını içeren toplam 20 yayını inceledikleri bir derlemede, lokal rekürrens oranını %7.3 olarak bildirmişlerdir (27). Baş ve boyundaki lezyonlarda güvenli sınırlar ile geniş eksizyon olanağı kısıtlı olacağından rekürrens oranı gövdedekilerden daha sıktır (8).

DFSP lokal agresif davranışına rağmen nadiren metastaz (%5) yapar (1, 9). Metastaz çoğunlukla bölgesel lenf nodları ve akciğerleredir (1, 9).

DFSP'ların %10-15'inde fibrosarkom, miksofibrosarkom gibi sarkoma transformasyon gelişir (8). Bazı çalışmalarda bu tip sarkoma transforme DFSP olgularında daha yüksek rekürrens ve metastaz oranı bildirilmiştir. Sarkomatöz transformasyona sahip DFSP'lı geniş hasta serisi ile yapılan iki çalışmada, rekürrens oranı sırasıyla %58 ve %42, metastaz oranı ise %13.7 ve %33 olarak rapor edilmiştir (29, 30).

2.6. Tanıda Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirleyiciler

2.6.1. CD34

Hücre adezyonunda rol oynadığı düşünülen insan CD34 molekülü 115kd'lik tek zincirli ağır glikozile tip I transmembran hücre yüzey glikoproteinidir (31-34). CD34 geni, 1q32 no'lu kromozom üzerindedir. Anti CD34 monoklonal antikoları, hematopoetik öncü hücreler tarafından eksprese edilir (32).

CD34 ;

Hematopoetik kök hücrelerinin farklılaşması ve çoğalmasının inhibisyonunda,hücre sinyal iletim sisteminde adezyon molekülü olarak rol oynar;

CD34 hematopoetik hücrelerin kemik iliği stromal mikro çevresine adezyonunu ve bu kök hücrelerin regülasyonunu sağlar.

Lenf nodlarında lenfositlerin endotelial venüllere bağlanmasında L-selektin ligandı olarak görev yapar.

Aynı zamanda anti-adezyon molekülüdür; CD34'ün anti-adheziv rolü kemik iliğine göç eden prekürsör kök hücrelerinin göç edebilme ve kemik iliğinde uygun lokalizasyona yerleşmesinde rol oynar (32).

Normal deride vasküler endotelial hücreler, interstisyel ve perivasküler alandaki iğsi hücreler, retiküler dermisteki dendritik hücreler, kıl follikülleri etrafındaki elonge hücreler, ekrin bezlerin çevresindeki iğsi hücrelerde CD34 pozitifdir (32).

CD34; hemanjiom, epiteloid hemanjiendoendotelyom gibi vasküler tümörlerin tanısında veya vasküler metastazların saptanmasında kullanılan bir belirleyici olmakla birlikte; birçok farklı tümörde de araştırılmıştır (34-36). CD34 ekspresyonunun araştırıldığı diğer tümörler; pre-B ALL, AML gibi hematolojik hastalıklar, malign fibröz histiyositom, soliter fibröz tümör gibi yumuşak doku tümörleri ve gastrointestinal stromal tümör olarak sıralanabilir (36, 37). Bu marker DFSP'ın DF ile ayırıcı tanısında büyük öneme sahiptir(15, 20, 36).

Bazı yayınlarda DFSP'ın sarkomatöz transformasyon gösteren alanlarında CD34 ekspresyonun azalabileceği rapor edilmiştir (24, 25, 32).

2.6.2 D2-40 (PODOPLANİN)

Podoplanin, ilk kez 1996 yılında Wetterwald tarafından lenfatik endotelinde gösterilmiş ve E11 antijeni olarak adlandırılmıştır (38, 39). Bunu izleyen çalışmalarda, böbrek glomerül epitel hücrelerinin (podosit) yüzeyinde saptanmıştır (40). Purimin etkisiyle ratlarda oluşturulan nefropatide, ayaksız çıkıntıların yassılaşması sürecinde yer aldığı için “podoplanin” ismi verilmiştir (41). Daha yaygın bilinen şekli onkofetal M2A antijenidir ve embriyonik dönemden puberteye kadar testiste immatür sertoli hücrelerinden sekrete olur. Erişkin dönemde testis dokusunda bulunmaz (42).

Podoplanin ekspresyonu, embriyonik venlerden progenitör lenfatiklerin gelişmesini kontrol eden lenfatik spesifik homeobox gen (Prox-1) tarafından kodlanır (43).

Podoplanin, hücre adezyonu, podositlerin ayaksız çıkıntılarının şeklinin korunması ve glomerül geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar (40, 41, 44, 45).

Bu antijen lenfatik endoteli dışında, podositler, osteoblastik hücreler, osteositler, bazal keratinositler, koroid pleksus epitel hücreleri, timus tip I epitelyal hücreler, glandüler myoepitelyal hücreler, prostatta myofibroblastlar, over de granüloza hücreleri ve lenfoid dokuların folliküler dendritik hücrelerinde tanımlanması nedeniyle yalnızca lenfatiklere spesifik bir belirleyici değildir (39, 41, 46, 47).

Podoplanin fiksasyon-rezistans epizotu olan D2-40, siyaloglikoprotein yapısında, 40 kDa ağırlığında, monoklonal bir antikordur. Lenfatik endoteline sensitivitesi yüksek olduğundan, farklı tipteki malign tümörlerde lenfatik invazyonu göstermekte ve son yıllarda malign tümörlerde, tümör ve periferindeki alanlarda mikrovasküler yapıların yoğunluğu ile prognoz ve metastaz arasındaki ilişkiyi araştırmada kullanılmaktadır (40).

Podoplanin ekspresyonu gösteren tümörler

Vasküler tümörler; Mikst lenfatik /hemanjiom, Dabska tümör ve lenfanjiom dışındaki benign vasküler tümörler (kapiller, venöz, kavernöz hemanjiom) podoplanin ekspresyonu göstermez (48, 49). Kahn ve arkadaşlarının çalışmasında 24 Kaposi sarkomlu hastanın tamamında podoplanin ekspresyonu izlenirken, diğer bir çalışmada 10 olgunun 9'unda podoplanin pozitifliği saptanmıştır (50, 51). Erken evrede tümör hücrelerinin tümünde podoplanin ekspresyonunun izlenmesi Kaposi sarkomundaki iğsi hücrelerin; lenfatik endotelden köken aldığını destekler niteliktedir (40). On beş anjiosarkom olgunun yer aldığı bir çalışmada, 7 olguda özellikle sitoplazmik membranda daha yoğun olmak üzere boyanmanın izlendiği, tek tek veya kümeler halinde podoplanin eksprese eden tümör hücreleri gösterilmiştir (51).

Mezotelyoma; Yüz on ikisi epiteloïd, 46'sı sarkomatoid ve 183'ü bifazik tipte mezotelyoma olgusunu içeren bir çalışmada; epitelyal alanlarda sıklıkla membranöz boyanma izlenirken sarkomatoid alanlarda sitoplazmik boyanma gözlenmiştir (52). Yine bu çalışmada kalretinin epiteloïd mezotelyomaların %91'inde, sarkomatoid mezotelyomaların %57'sinde pozitiflik izlenirken D2-40 pozitifliği ise sırasıyla %66 ve %33 olarak bildirilmiştir (52). Altmış altı plevral mezotelyoma ve 66 akciğer adenokarsinomlu hastaya D2-40 uygulanan bir çalışmada; mezotelyoma olgularının 56'sı (%84.6) ve akciğer adenokarsinomlarının 3'ünde (% 4.5) ekspresyon izlenmiştir (53). Mezotelyoma ile akciğerin primer ve metastatik adenokarsinomlarının ayırımında kalretininle birlikte kullanıldığında D2-40'ın bu iki tümörün ayırımında yararlı bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (53-55).

Over tümörleri; Overlerde follikülün granüloza hücre tabakasının erken gelişim döneminde podoplaninin rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Primer ve sekonder overyan folliküller güçlü podoplanin ekspresyonu gösterir. Ancak korpus albikansta ekspresyon görülmemiştir (40). Overyal malign seröz tümörlü 56 olguya, D2-40 uygulanan bir çalışmada; olguların ancak 16'sında (%23) pozitiflik izlenmiştir (46).

Testis tümörleri; İmmatür germ hücrelerinde, gelişmekte olan sertoli hücrelerinde, intratübüler germ hücreli neoplazide ve seminomda tümör hücrelerinde podoplanin ekspresyonu gösterilmiştir (40). Özellikle intratübüler germ hücreli

neoplazilerde tümör hücrelerinde kuvvetli boyanma saptanmıştır. Seminom ve metastazlarının %97'sinde ekspresyon izlenmiştir. Ekstragonodal yerleşimli seminomlarda da kuvvetli podoplanin ekspresyonu gösterilmiştir (40). Yine bir çalışmada pür seminom ve miks germ hücreli tümörlerin seminom komponentinin tümünde diffüz membranöz immunreaktivite gözlenmiştir (42). Embriyonel karsinomlu olguların ise %29'unda fokal ve tümöral hücrelerin apikal yüzleri boyunca boyanma izlenmiştir. Bundan dolayı podoplanin'in bu iki tümörün ayırımında tek başına kullanımının faydalı olmayacağı bildirilmiştir (42).

Santral ve periferik sinir sisteminin tümörleri; Son yıllarda yapılan çalışmalarda normal beyin dokusunda koroid, ependimal ve meningeal hücrelerde immunreaktivite izlenirken, astrosit ve oligodendrositlerde ise immunreaktivite görülmemiştir (56). Glial hücreler podoplanin eksprese etmese de glioblastomların %52.9-82.9'u ve anaplastik astrositomların %35.7-47.1 podoplanin ekspresyonu göstermektedir (40, 57). Ependimal tümörlerin %96.6'sında, medulloblastom olgularının %27.3'sinde ve oligodendrogliomların %28.5'inde pozitiflik izlenmiştir. Menejiomlar ise histolojik subtipine bakmaksızın pozitif boyanma gösterirler (57).

Periferik sinir sisteminde ise perinöral ve schwann hücrelerinde podoplanin ekspresyonu izlenmiştir (58). Yine aynı çalışmada, 21 schwannom olgusunun 16'sında (%76), 43 nörofibromun 3'ünde (%7), 4 epiteloid malign periferik sinir kılıfı tümörünün 3'ünde ve 75 işçi hücreli malign periferik sinir kılıfı tümörlü olgusunun 16'sında (%21) podoplanin ekspresyonu izlenmiştir (58). Sonuç olarak, periferik sinir kılıfı tümörlerinin malign ve benign olarak ayrılmasında podoplanin'in yararının sınırlı olabileceği belirtilmiştir (58).

Kondroid tümörler; On iki enkondrom olgusunun tümünde, 20 kondrosarkom olgusunun 17'sinin güçlü ve diffüz podoplanin eksprese ettiği ve 22 kordoma olgusunun tümünde ekspresyon izlenmediğini saptayan bir çalışmada, düşük dereceli kondrosarkom ile kordoma ayırımında ilk belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (59).

Son yıllarda, DF ve DFSP'ın ayırıcı tanısında D2-40'ın ek immun belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (20).

Özellikle infiltrasyon paterninin değerlendirilemediği yüzeysel biyopsilerde bu durum ayırıcı tanı sorunlarına yol açabilmektedir. Dolayısıyla CD34 'e ek olarak

yardımcı immunohistokimyasal belirleyici arayışı gündeme gelmiştir. Çalışmamızda; D2-40 ın DF ve DFSP'ın ayırıcı tanısında yeri olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği arşivinde 2005-2011 yılları arasında tanı almış 30 DF, 15 DFSP olgusu değerlendirmeye alındı. Hastane otomasyon sisteminden, hastaların cinsiyeti, yaşı, lezyonun lokalizasyonu ve çapı, nüks, bölgesel lenf nodu ve uzak organ metastazı olup olmadığı kaydedildi.

3.2. Mikroskopik İnceleme

H&E boyalı kesitlerde epidermisteki değişiklikler, epidermis ve lezyon arası geçiş zonu, lezyonun çevre dokuya yayılımı ve yayılım paterni ve histolojik alt tipler değerlendirildi. Lezyonda hücrel pleomorfizm, nükleer atipi, mitotik aktivite ve nekroz varlığı değerlendirildi. Ayrıca eşlik eden mikroid dejenerasyon, kanama ve pigment varlığı gibi sekonder değişiklikler not edildi.

3.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler

Tüm olgulara CD34 ve D2-40 immunohistokimyasal boyası uygulandı.

3.4. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

% 10'luk formalinde tespit edilip, rutin yöntemlerle takip edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan 3-4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler poly-L-Lizine kaplı lamlar üzerine alındı.

1-Kesitler 56°C'lik etüvde 12 saat tutularak deparafinize edildi.

2-Yarım saat ksilolde bekletildi.

3-Her birinde beşer dakika bekletilerek sırasıyla %100, %95 ve %90'lık alkolden geçirilerek hidrasyonları yapıldı.

- 4-Çeşme suyu ile yıkandı.
 - 5-Endojen peroksidazı bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletildi.
 - 6-PBS buffer (pH 7,6) ile 5 dakika süreyle yıkandı.
 - 7-0,01m sodyum sitrat tamponu (pH 6,0) içinde toplam 15 dakika süre ile düdüklü tencede bırakıldı.
 - 8-Distile su ile 3 kez yıkandı.
 - 9-Kesitler 20 dakika süre ile non-immün protein bloklama serumunda bekletildi.
 - 10-Birincil (primer) antikorlar olan;
 - a.CD34 (Monoclonal Mouse Anti-human CD34 classII clone QBEnd 10 Ready-to-use/DAKO)
 - b.D2-40 (Monoclonal Mouse Anti-human D2-40 clone D2-40 Ready-to-use/DAKO) kesitleri kapatacak şekilde uygulandı ve oda sıcaklığında 2 saat süre ile bekletildi.
 - 11-2 kez 5'er dakika PBS ile yıkandı ve kurutuldu.
 - 12-Bağlayıcı (sekonder) antikor (Multi-species Ultra Streptavidin detection system-HRP; Signet, Massachusetts, USA) ile oda sıcaklığında 20 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.
 - 13-2 kez 5'er dakika PBS ile yıkandı.
 - 14-Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 30 dakika bekletildi.
 - 15-2 kez 5'er dakika PBS ile yıkandı.
 - 16-10 dakika süreyle DAB (Diaminobenzidin) ile muamele edildi.
 - 17-5 dakika distile su ile yıkandı.
 - 18-Zemin Mayer hematoksilen ile boyandı.
 - 19-Dehidrasyon için kesitler sırasıyla % 90, % 95 ve % 99. 9'lük yükselen alkol serilerinde beşer dakika tutuldu, ksilolde şeffaflaştırıldı ve entellan ile kapatıldı.
- Pozitif kontrol olarak CD34 için vasküler yapılar, D2-40 için mezotelyoma kullanıldı.

3.5. İmmunohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi

D2-40 için membranöz ve sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. D2-40 immunreaktivitesi olağan epidermis bazal tabakasında, lenfatiklerde ve sebaceöz bezlerde izlendi. Dış kontrol olarak mezotelyomada ve iç kontrol olarak lenfatik epitelinde boyanma varlığı pozitif kontrol kabul edildi.

CD34 için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Lezyon ve periferindeki vasküler yapılarda boyanma pozitif internal kontrol olarak değerlendirildi.

Her bir antikor için boyanma negatif-pozitif diye değerlendirildi. Tümör hücrelerinde hiç boyanma yok ise **negatif**, pozitif boyanma; %1-25 arasında boyanma varlığı **fokal pozitif** (yama tarzında veya lezyon periferinde boyanma), tümör hücrelerinin %25'den fazlasında boyanma varlığı **diffüz pozitif** olarak kabul edildi (60).

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (spss) programı kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise pearson chi-square , chi-square , continuity correction, fisher exact testleri kullanıldı.

Kantitatif veriler tablolarda ortalama , standart sapma, median, minimum-maksimum değerler şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise n ve yüzdelerle ifade edildi.

Veriler %95 güven aralığında incelendi ve p değeri 0.05 ten büyükse anlamsız, 0.05 ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

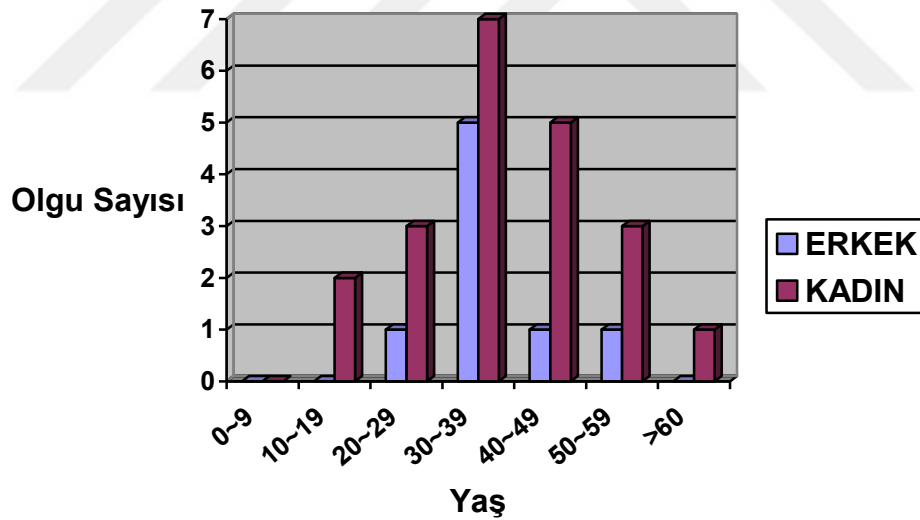
4. BULGULAR

Çalışmada 30 DF, 15 DFSP olgusu ışık mikroskopunda histopatolojik ölçütler açısından değerlendirildi.

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan araştırmanın yapılmasının etik açıdan uygun olduğuna dair onay alındı (Ek 1).

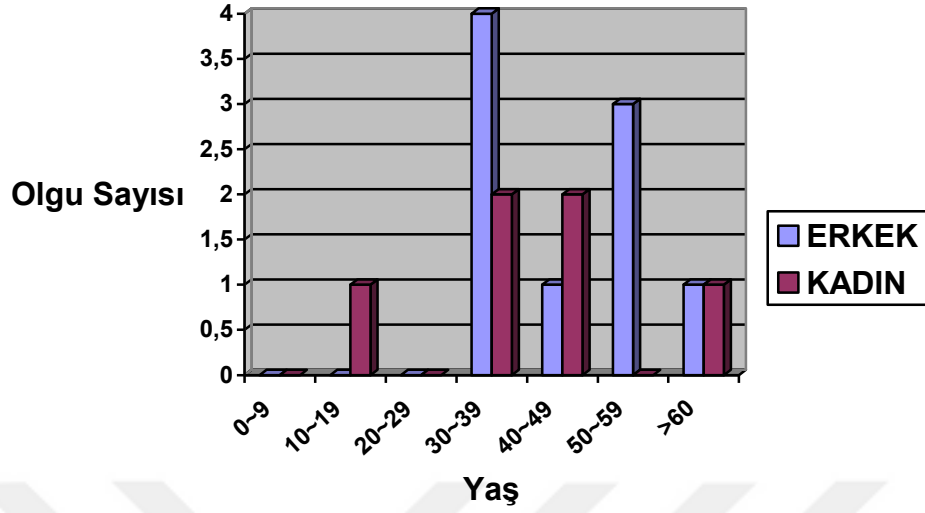
Yaş ve Cinsiyet

DF olgularının yaşları 13-65 arasında değişmekteydi (ort. 37.36 ± 11.07) (Tablo 1). Olguların 22'si (%73.3) kadın iken 8'i (%26.7) erkek idi (Tablo 1). Olguların %60'ı 3. ve 4. dekatlar arasında dağılım göstermekte idi.



Tablo 1. DF olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımı

DFSP olgularının yaş dağılımı 17-65 arasında idi (ort. 42.86 ± 13.57). Olguların 9'u (%60) erkek, 6'ı (%40) kadın idi (Tablo 2).



Tablo 2. DFSP olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımı

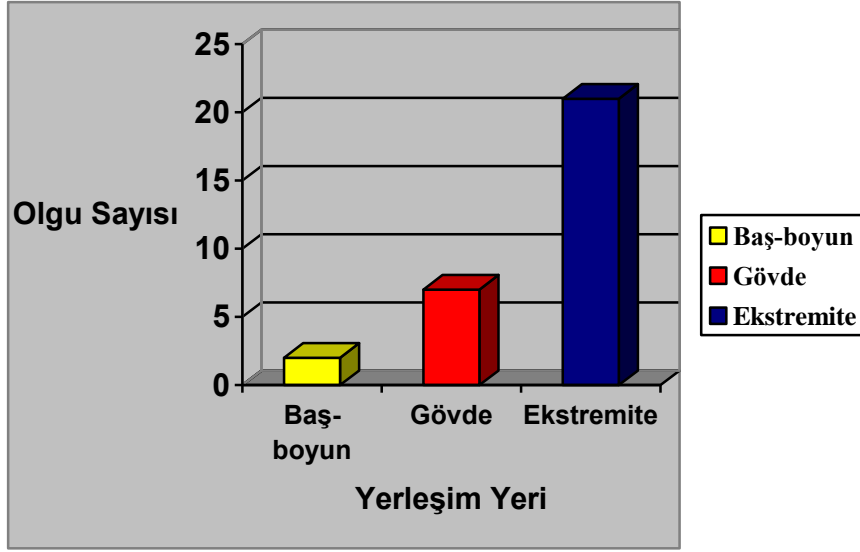
DFSP olguların %53.3'ünün 3. ve 5. dekatlar arasında dağılım göstermekte idi.

Her iki tümör arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.245$).

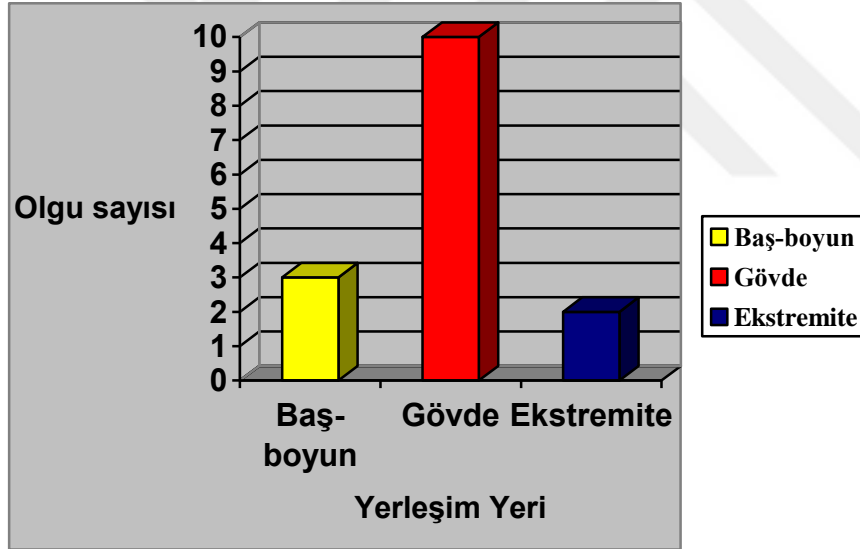
DF olguları kadın, DFSP olguları ise erkek ağırlıklı dağılım göstermekte olup; her iki tümör grubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.03$).

Lokalizasyon

DF olgularının yerleşim bölgelerine göre dağılımı tablo 3'te gösterildi. Olguların lokalizasyonu baş-boyun, gövde ve ekstremiteler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Olguların %70'i ekstremiteler, %23'ü gövde ve %7'side baş-boyun bölgesi yerleşimli idi.



Tablo 3. DF olgularının yerleşim yerine göre dağılımı



Tablo 4. DFSP olgularının yerleşim yerlerine göre dağılımı

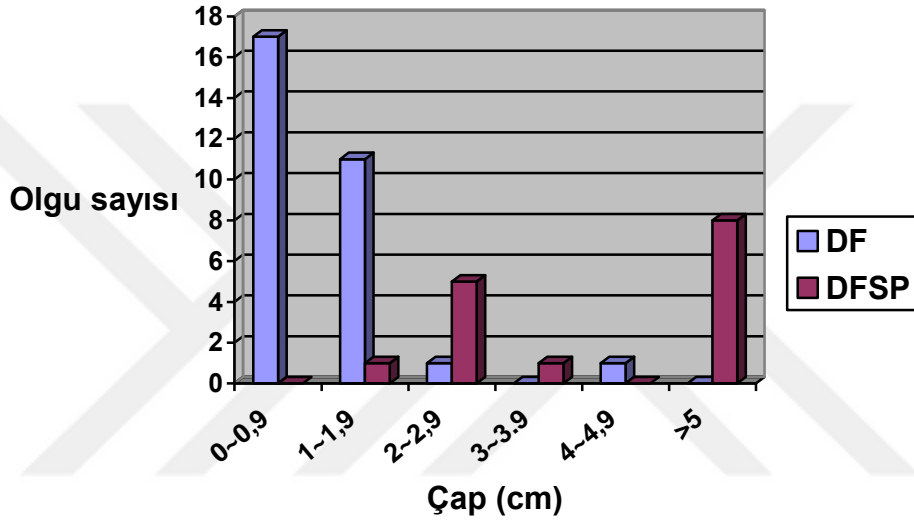
DFSP'lı olguların, %66.7 oranı ile gövde yerleşimi lezyonların büyük çoğunluğunu oluşturduğu ve bunu sırasıyla %20 baş-boyun , %13.3'üyle ekstremiteler yerleşimli olguların izlediği görüldü (Tablo 4).

DF lezyonlarının daha çok ekstremiteler yerleşimli, DFSP lezyonlarının ise sıklıkla gövde yerleşimli olduğu ve yerleşim yeri açısından DF ve DFSP istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.002$)

Çap

DF olguları içinde en küçüğünün çapı 0.3 cm iken, en büyüğünün çapı ise 4 cm idi (ort. 0.91 ± 0.44). DFSP'lı olguların çapı 1.5-15 cm arasında değişmekteydi (ort. 5.03 ± 3.73) (Tablo 5).

DF ve DFSP grupları arasında, tümör çapı açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$).



Tablo 5. DF ve DFSP olgularının çap dağılımı

Histopatolojik Özellikler

Otuz DF ve onbeş DFSP olgusuna ait H&E boyalı preparatlarda epidermisteki değişiklikler, epidermis-tümör arası geçişi, lezyonun çevre dokuya yayılımı ve yayılım paterni ile histolojik alt tipler değerlendirildi. Tümör dokusu; hücresel pleomorfizm, nükleer atipi, mitotik aktivite ve nekroz varlığı açısından değerlendirildi. Ayrıca miksoid dejenerasyon, kanama ve hemosiderin birikimi gibi sekonder değişiklikler dikkate alındı.

Dermatofibrom

1-Olguların 24'ünde (%80) akantoz ve bazal tabakada hiperpigmentasyon gibi hiperplastik değişiklikler izlenirken, 6'sında (%20) epidermis olağan görünümdeydi (Resim 1).

2-DF'ların 22'inde (%76) epidermis ve tümör arasında korunmuş alan (grenz zon) mevcuttu (Resim 1).

3-Olguların 9'unda (%30) tanesinde storiform patern gözlenirken, 21 olguda (%70) storifom patern belirgin değildi (Resim 2).

4-Lezyonların 11'inde (%36.6) hafif pleomorfizm ve nükleer atipi izlendi (Resim 3). Olguların 19'u (%63.4) histiositik hücrelerle karışık monoton işsi hücrelerden oluşmaktaydı .

5-Beş olguda (%16.6) kanama ve hemosiderin pigmenti izlendi. Nekroz hiçbir olguda saptanmadı (Resim 4).

6-Olguların tümü periferde dermal kollajen ile geçiş göstermekteydi ve 5 olgu (%16.6) subkutan yağ doku içine, fokal olarak infiltratif patern göstermekteydi (Resim 5).

7- Olguların 3'ü atrofik tip DF, 2'si hücresel tip DF, 1'i lipidize tip DF idi. Yirmi dört olguda tip tayini yapılmadı.

8-Olguların biri hariç hepsinde 10 BBA'da 1 ve 1'den az mitoz izlendi. Sadece 1 olguda artmış mitotik aktivite mevcuttu (10/10BBA mitoz) (Resim 6).

Dermatofibrosarkoma Protuberans

1- Olguların 4'ünde (%26.6) epidermiste akantoz ve 3 olguda (%20) bazal tabakada hiperpigmentasyon izlendi. Geriye kalan 11 (%73.4) olguda epidermis olağandı (Resim 7).

2-Olguların 4 tanesinde (%26.6) grenz zon izlenirken, 11'inde (%73.4) lezyon epidermisin hemen altından başlamaktaydı (Resim 8).

3-Lezyonların tümünde belirgin storiform patern izlendi (Resim 9). DFSP zemininde, sarkomatöz transformasyon gösteren 3 olgudan birinde, tipik balık sırtı kesişen uzun demetler morfolojisi mevcutken;

diğer iki olguda striform paternin kaybolduğu bizaar hücrelere sahip sarkom alanları mevcuttu (resim 10)

4-Olguların 12'sinde hafif hücresele pleomorfizm ve nükleer atipi görüldü (Resim 11). Fibrosarkoma transformasyon gösteren 1 olguda orta derecede hücresele pleomorfizm izlenirken; MFH transformasyonu gösteren diğer 2 olguda ise belirgin hücresele pleomorfizm mevcuttu.

5- Olguların hepsinde periferde düzensizlik ve subkutan yağ dokuya ilerleyen "bal peteği" tarzı infiltrasyon mevcuttu (Resim 12).

6-DFSP zemininde MFH gelişen 1 olgu dışında hiçbir olguda nekroz görülmedi.

7- Olguların 2'inde miksoide değişiklikler mevcuttu (Resim 13).

8- Bir olgu Pigmente tip DFSP (Bednar Tümörü) olarak değerlendirildi (Resim 14).

9-Sarkomatöz transformasyon gösteren 3 olgunun 2'si MFH; 1'i Fibrosarkom morfolojisinde idi.

10-Olguların 8'inde (%53.3) 10 BBA'da 1 ve 1'den az mitoz izlenirken; 7 olguda (%46.7) 10 BBA'da 2-11 arası mitoz izlendi (Resim 15). Fibrosarkom transformasyona sahip olan 1 olguda mitoz sayısı 10 BBA'ında 2 idi. MFH transformasyon gösteren 2 olguda ise mitoz sayısı sırasıyla 10 BBA'nında 6 ve 11 idi.

İmmunhistokimyasal Boyanma Bulguları

CD34 boyanma Özellikleri

DF ve DFSP olgularında CD34 boyanma oranları Tablo 6'da gösterildi.

DF'ların 23'ünde (% 76.6) CD34 ile boyanma izlenmezken, 7'sinde (%23.4) fokal pozitiflik saptandı (Resim 16, Resim 17). DF olgularının hiçbirinde diffüz pozitiflik izlenmedi. Fokal pozitiflik çoğunlukla lezyonun periferinde izlenirken, bazı olgularda tek tük hücrede yada hücre gruplarında yamasal tarzında immunreaktivite saptandı.

Tipleme yaptığımız 3 atrofik DF, 2 hücresele DF ve 1 lipidize DF olgularımızda CD34 ile ekspresyon izlenmedi.

DFSP olgularının tamamı CD34 ile pozitif immunekspresyon gösterdi. Bir olgu fokal pozitif, 14 olgu diffüz pozitifdi (Resim 18, 19). Miksoïdejenerasyon alanları ve sarkomatö transformasyon gösteren alanlarda fokal CD34 ekspresyonunda azalma izlendi (Resim 20).

CD34 ile DFSP olgularımızın sadece 1'inde fokal pozitiflik saptandı. Bu olguda da seçilen kesitte miksoïdeğişiklik dikkatimizi çekmiştir.

Üç sarkomatö transformasyon içeren DFSP olgularında sarkomatö alanlarda fokal kayıp izlenmesine rağmen seçilen bloklar çoğunlukla DFSP alanlarını içerdiği için diffüz CD34 ekspresyonu izlendi.

Bir pigmente tipte DFSP olgusunda CD34 diffüz pozitifdi.

	Negatif	Fokal Pozitif	Diffüz Pozitif	Toplam Pozitiflik
DF (n:30)	23 (%76.6)	7 (%23.4)	0	7 (%23.4)
DFSP (n:15)	0	1 (%6.7)	14(%93.3)	15 (%100)

Tablo 6. DF ve DFSP olgularında CD34 boyanma oranları

DF ile DFSP'in CD34 ile boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000).

D2-40 Boyanma Özellikleri

D2-40 ile lenfatik endotelinde, epidermis bazal tabakasındaki keratinositlerde ve sebaceöz glandlarda sitoplazmik boyanma izlendi. Tümör hücrelerinde ise membranöz ve sitoplazmik boyanma saptandı.

DF'ların 1'inde (% 3.3) boyanma izlenmezken, 6'sında (%20) fokal pozitiflik ve 23'ünde (%76.7) diffüz pozitiflik saptandı (Resim 21,22,23).

İki hücreli DF ve 1 lipidize DF olgularımızda D2-40 ekspresyonu diffüz olarak izlendi. İki atrofik DF olgusunda D2-40 diffüz pozitiflik izlenirken, bir atrofik DF'da ise fokal pozitiflik izlendi.

DFSP olgularının 10'u (66.7) D2-40 ile boyanma göstermezken, 3 olguda (%20) fokal pozitiflik, 2 olguda (%13.3) diffüz pozitiflik saptandı. (Resim 24,25,26).

İki miksoid değişiklik içeren ve 1pigmente tipte DFSP olgusunda D2-40 ile ekspresyon izlenmedi. Sarkomatöz transformasyon içeren 2 olguda D2-40 ile ekspresyon izlenmezken, 1 olguda diffüz pozitiflik saptandı.

	Negatif	Fokal Pozitif	Diffüz Pozitif	Toplam Pozitiflik
DF (n:30)	1 (%3.3)	6 (%20)	23(%76.7)	29 (%96.7)
DFSP (n:15)	10 (66.7)	3 (%20)	2 (% 13.3)	5 (%33.3)

Tablo 7. DF ve DFSP olgularında D2-40 boyanma oranları

DF ve DFSP olgularında D2-40 ile boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,000).

D2-40 ve CD34 immunohistokimyasal belirleyicilerinin DF ve DFSP olgularında boyanma oranları tablo 8'de gösterildi.

	DF		DFSP	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
CD34	%76.6	%23.4	0	%100
D2-40	%3.3	%96.7	%66.7	%33.3

Tablo 8. DF ve DFSP olgularında immunohistokimyasal sonuçların karşılaştırılması

Tedavi ve Prognoz

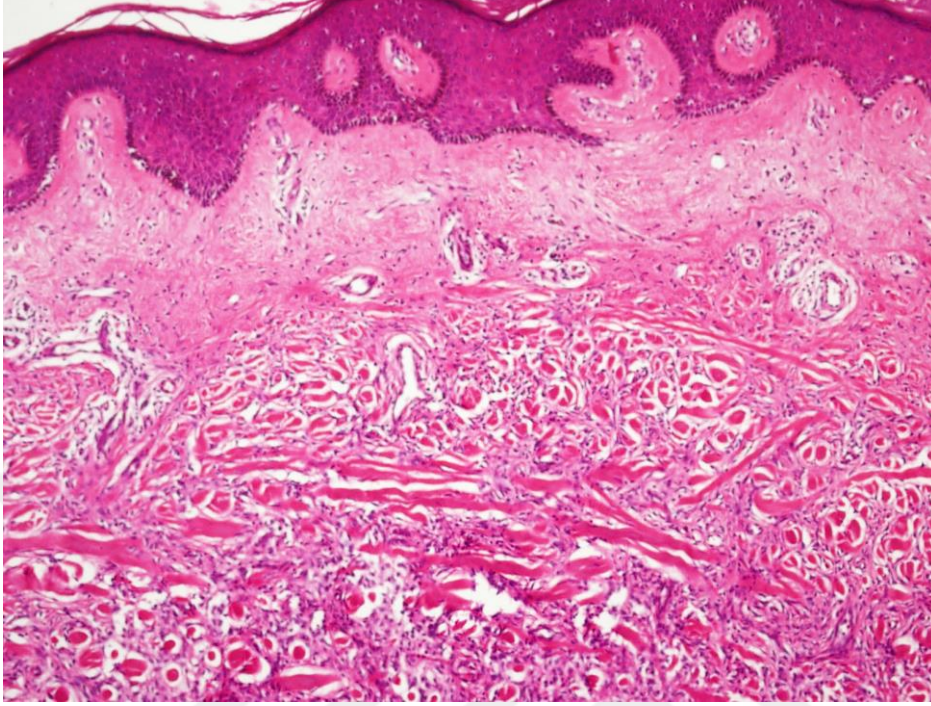
30 DF olgusuna lokal eksizyon, 15 DFSP olgusuna geniş lokal eksizyon (2-3 cm) uygulanmıştı.

DF olgularının 8'ine ulaşılamadı. Takipte olan 22 DF olgusunda lokal nüks, bölgesel lenf nodu ve organ metastazı izlenmedi.

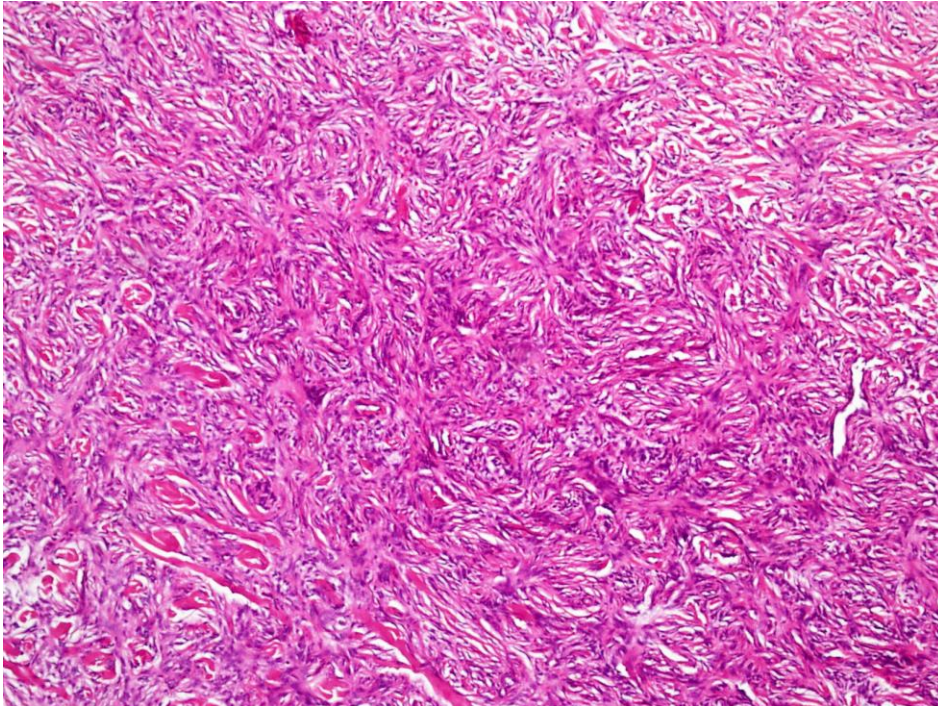
Dört DFSP olgusuna ulaşılamadı. Takipteki 11 DFSP olgusunda lokal nüks izlenmezken, sadece bir olguda 2 yıl sonra akciğerde metastaz izlendi.



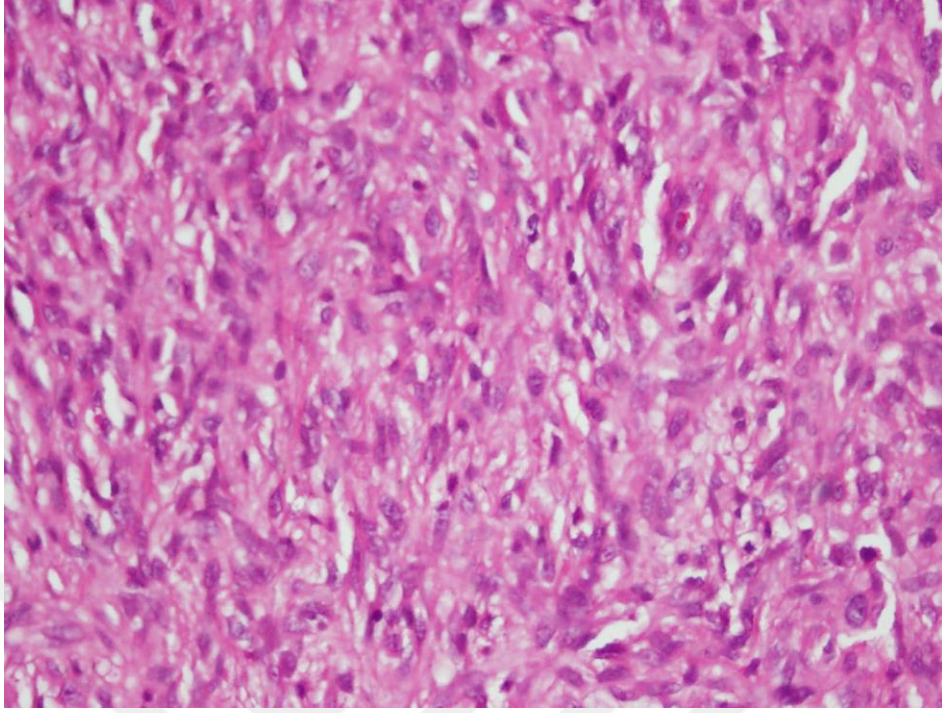
5. RESİMLER



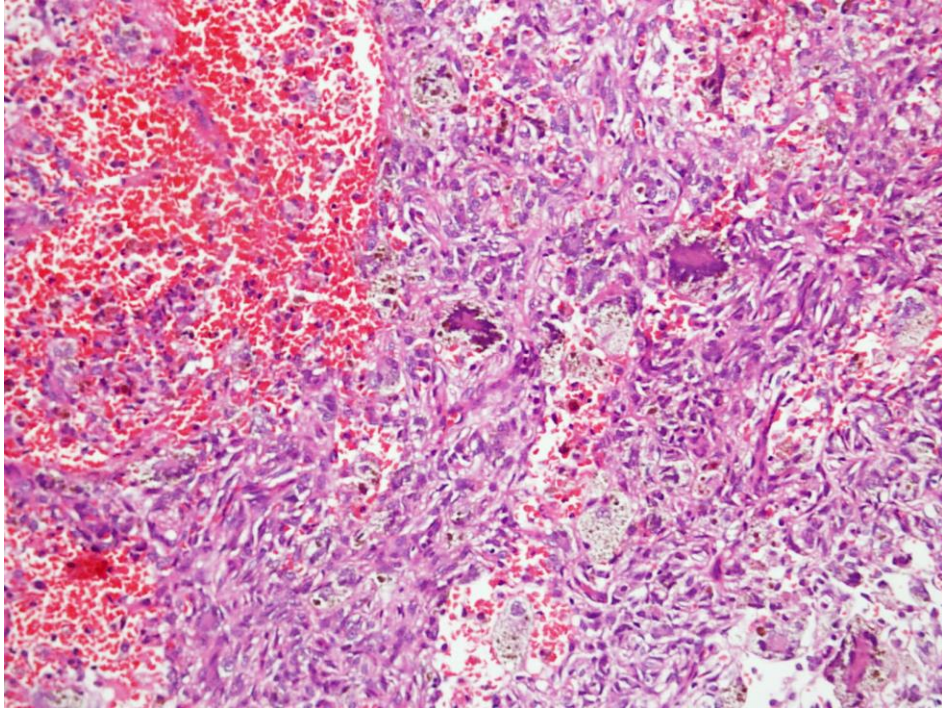
Resim 1: Dermatofibromda epidermiste akantoz, bazal tabakada hiperpigmentasyon ve grenz zon. H&E x100



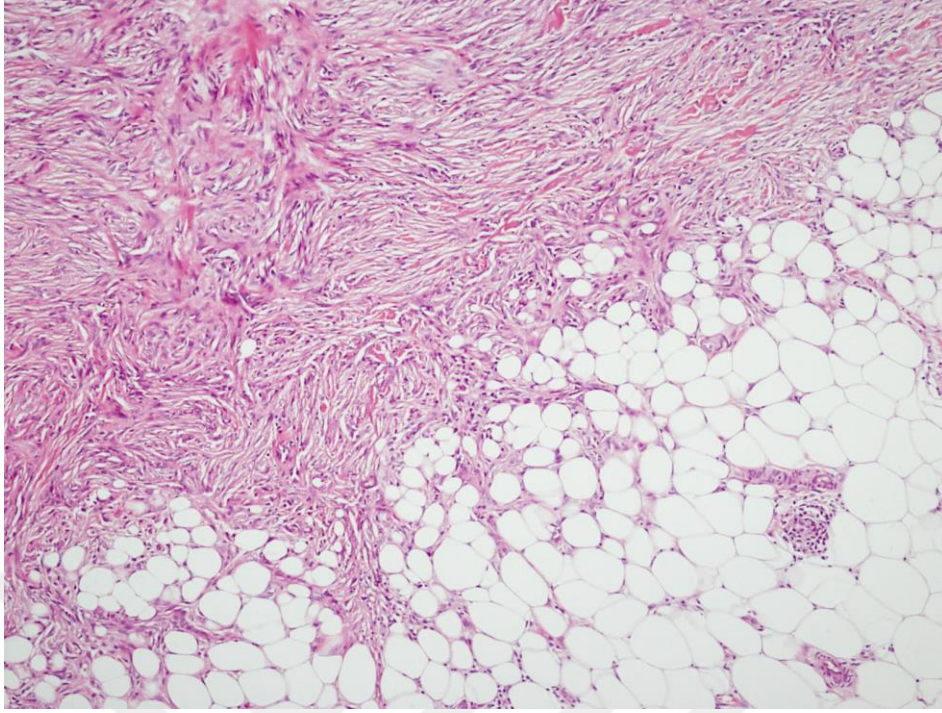
Resim 2: Dermatofibromda storiform patern. H&E x100



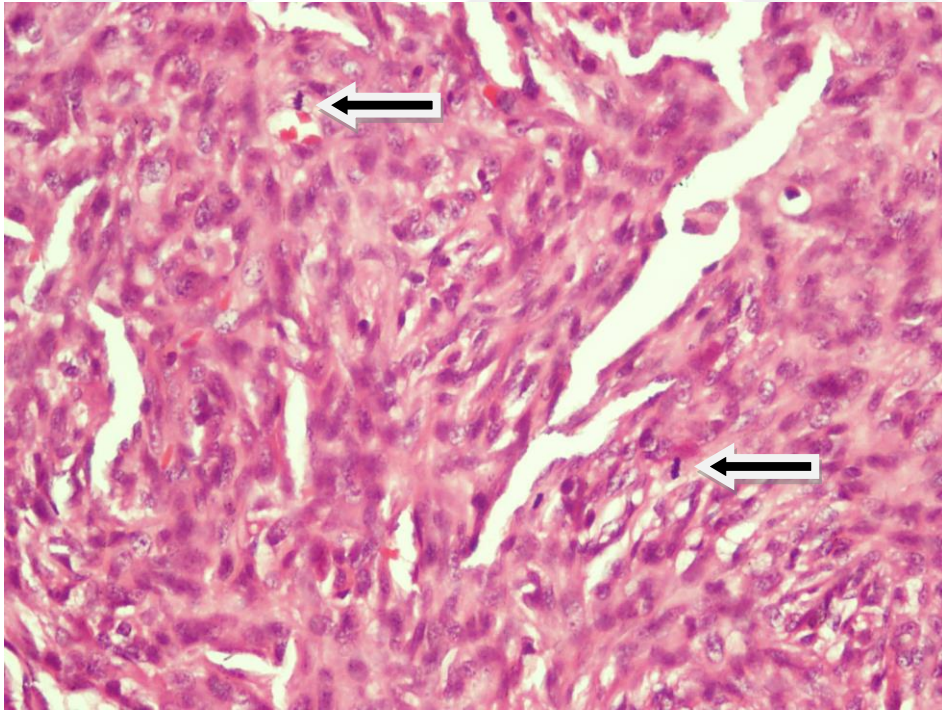
Resim 3: Dermatofibromda tümöral hücrelerde hafif hücresel pleomorfizm ve nükleer atipi. H&E x400



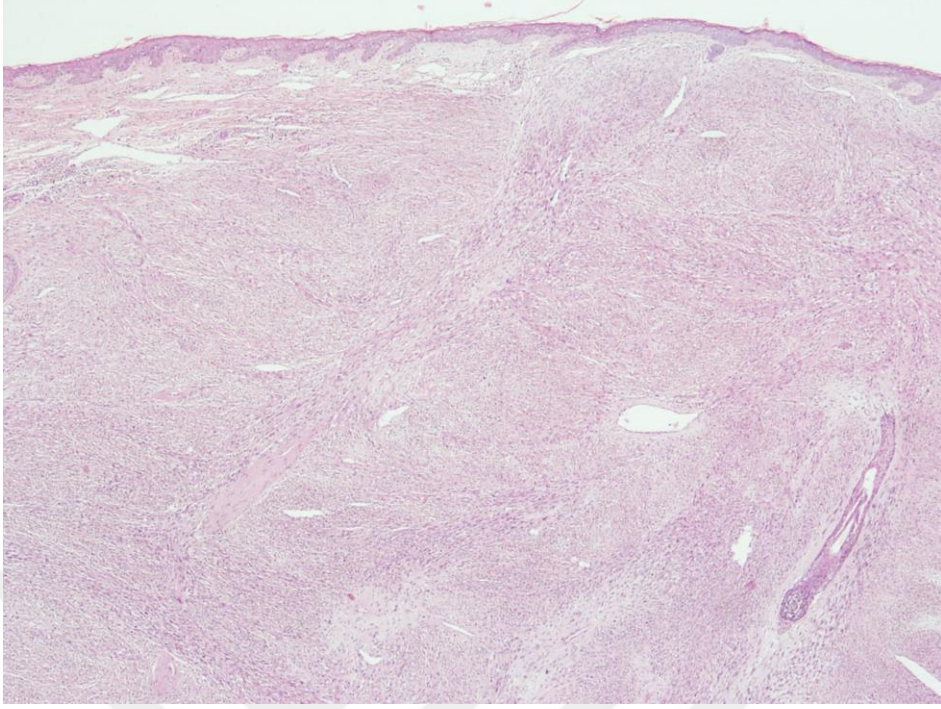
Resim 4: Dermatofibromda kanama alanları ve hemosiderin pigmenti. H&E x200



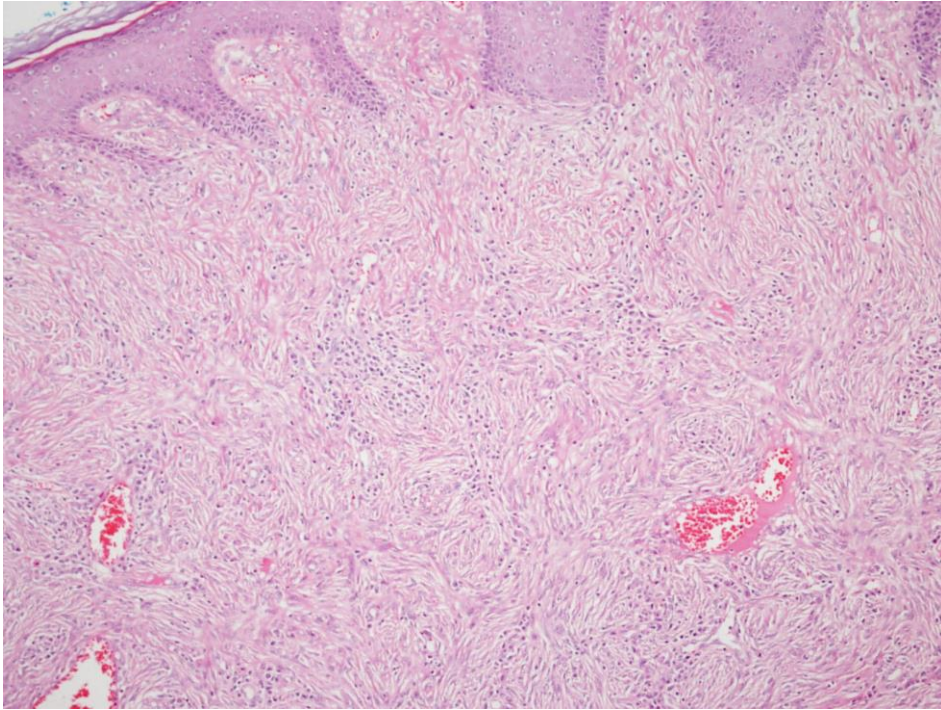
Resim 5: Sınırlı bir alanda subkutan yağ dokuya infiltrasyon gösteren DF. H&E x100



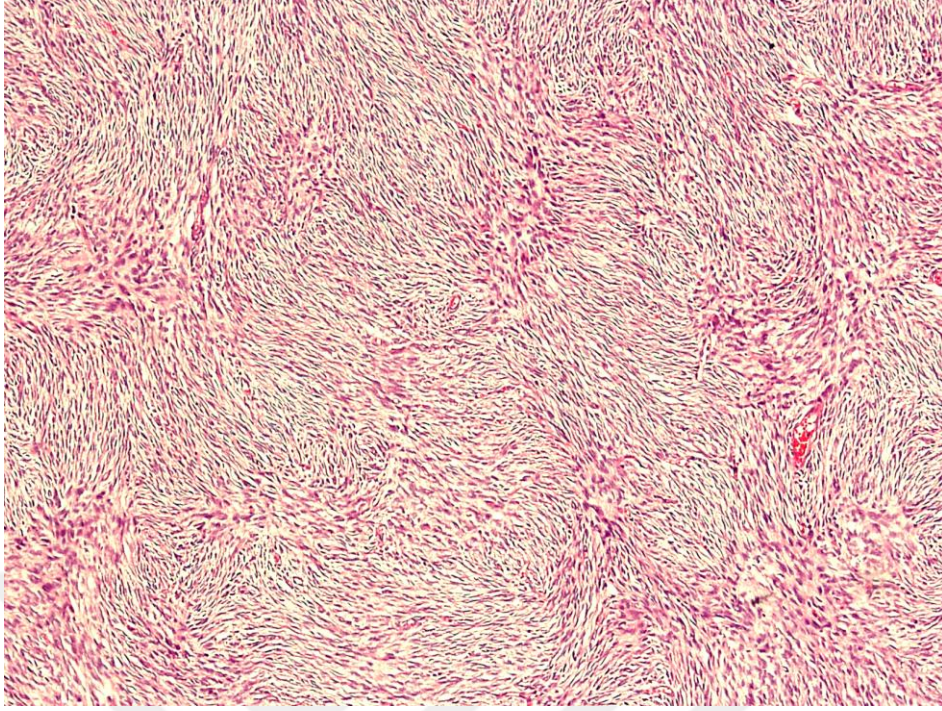
Resim 6: Mitoz aktif hücresel tip DF. H&E x400



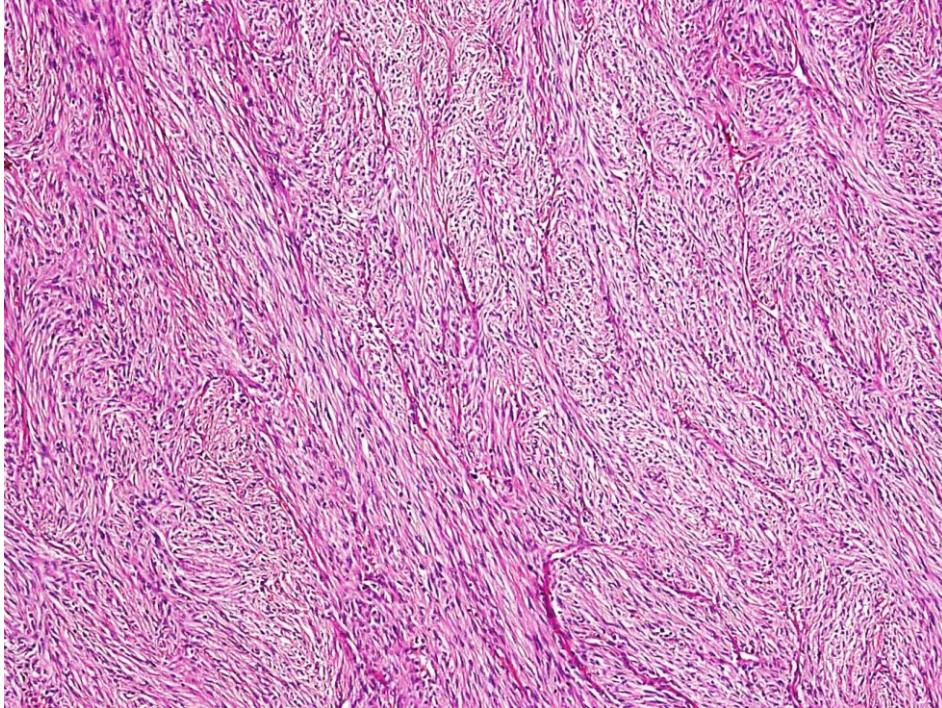
Resim 7: Dermatofibrosarkoma Protuberansda olağan epidermis. H&E x40



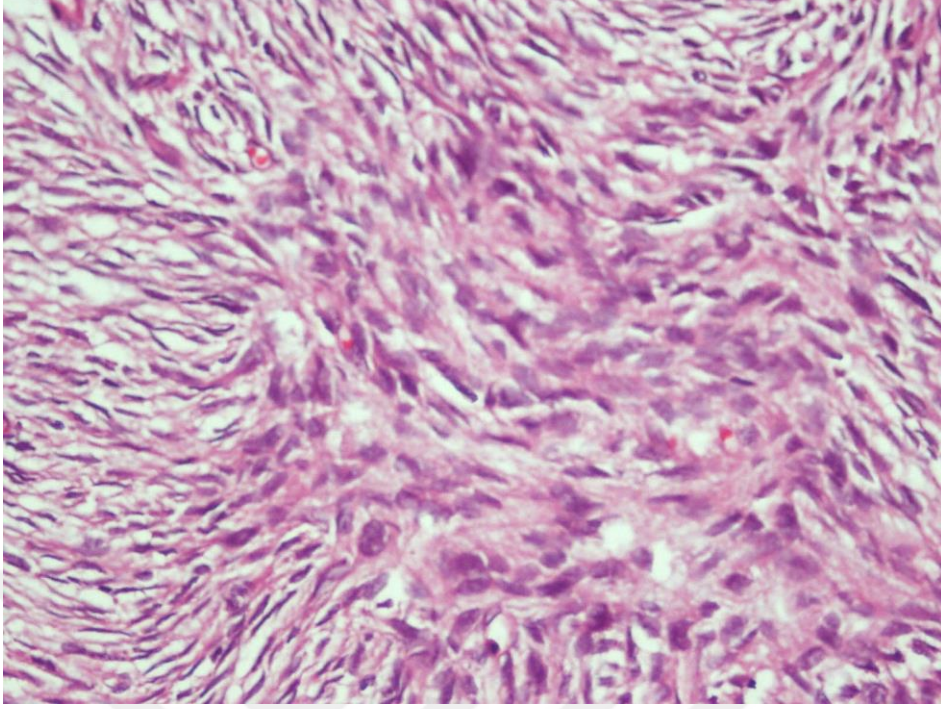
Resim 8: Epidermisle arasında sağlam zon izlenmeyen Dermatofibrosarkoma Protuberans . H&E x100



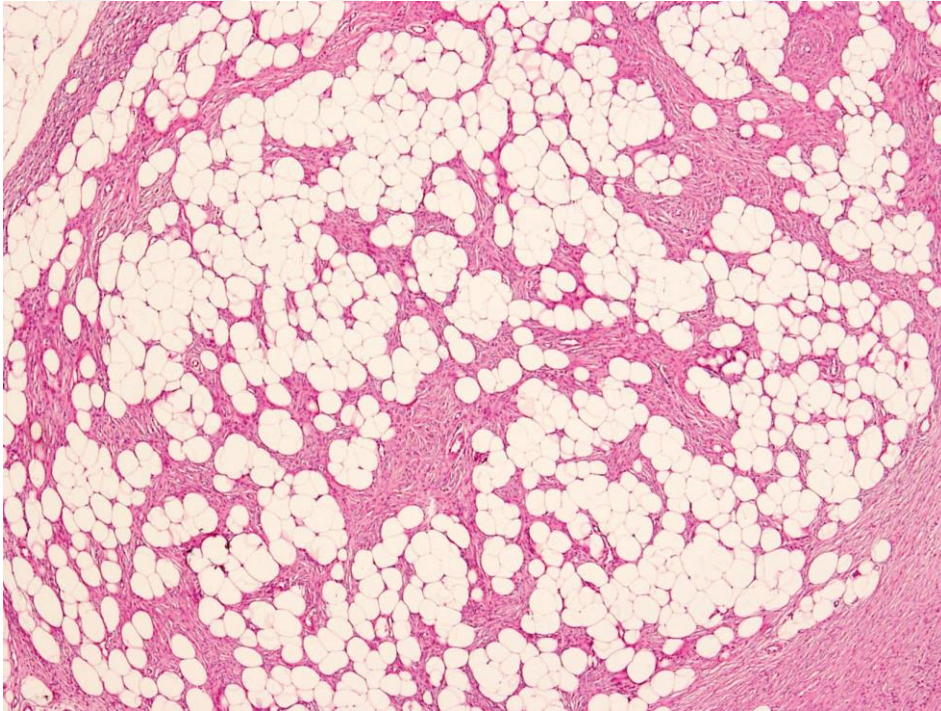
Resim 9: Dermatofibrosarkoma Protuberansda storiform patern. H&E x100



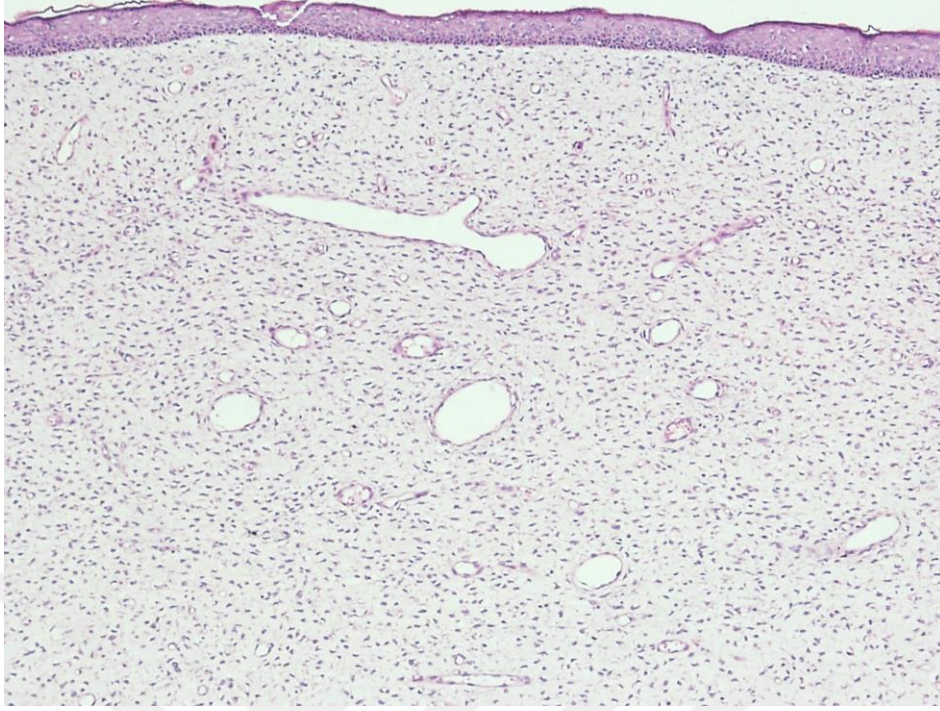
Resim 10: Sarkomatöz transformasyon gösteren Dermatofibrosarkoma Protuberansda fibrosarkom alanlarında tipik balık sırtı görünümü. H&E x100



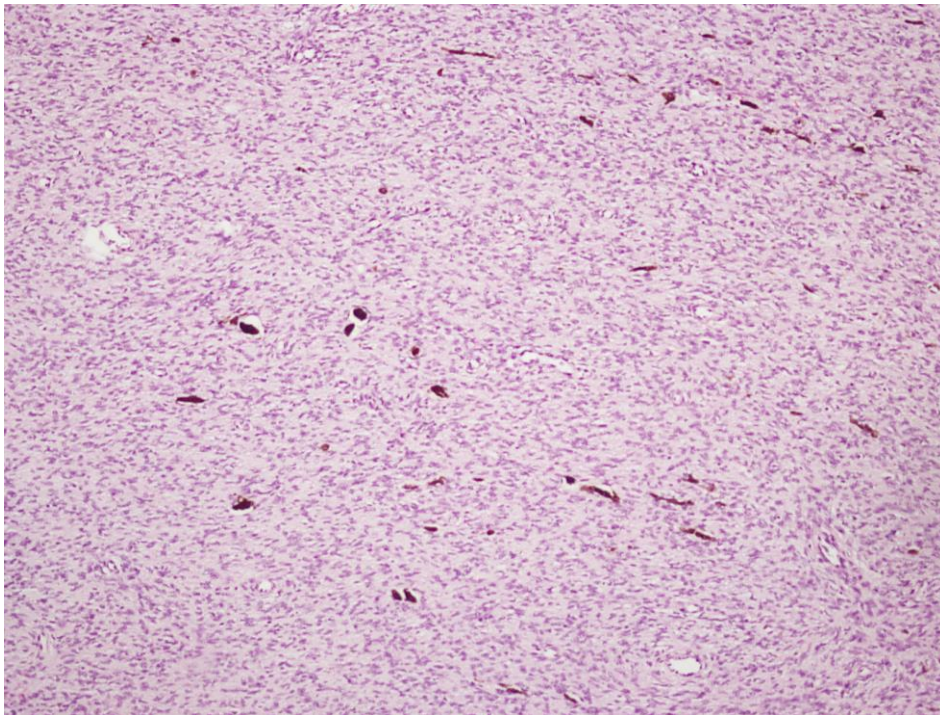
Resim 11: Dermatofibrosarkoma Protuberansda hafif hücresel pleomorfizm ve nükleer atipi. H&E x400



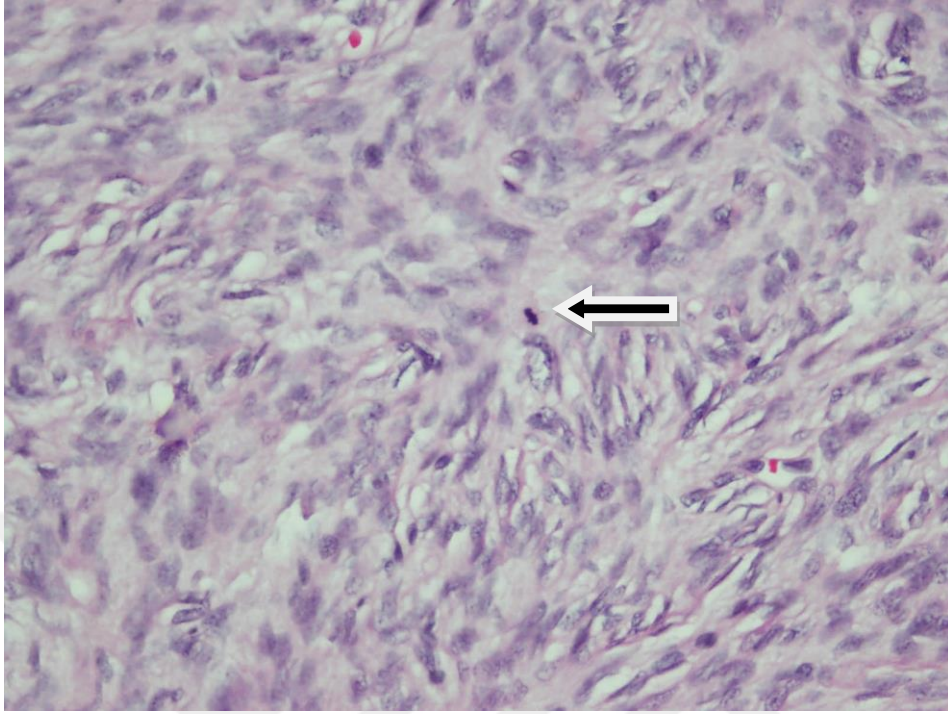
Resim 12: Dermatofibrosarkoma Protuberansda subkutan yağ dokuya tipik bal peteği tarzında infiltrasyon. H&Ex100



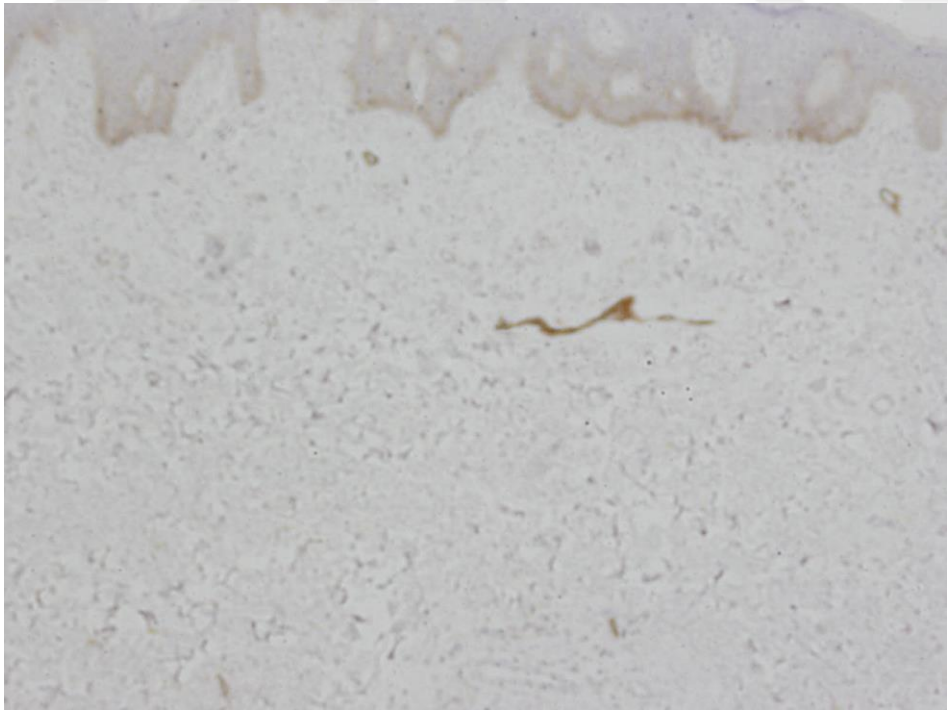
Resim 13: Dermatofibrosarkoma Protuberansda miksoid değişiklikler. H&E x100



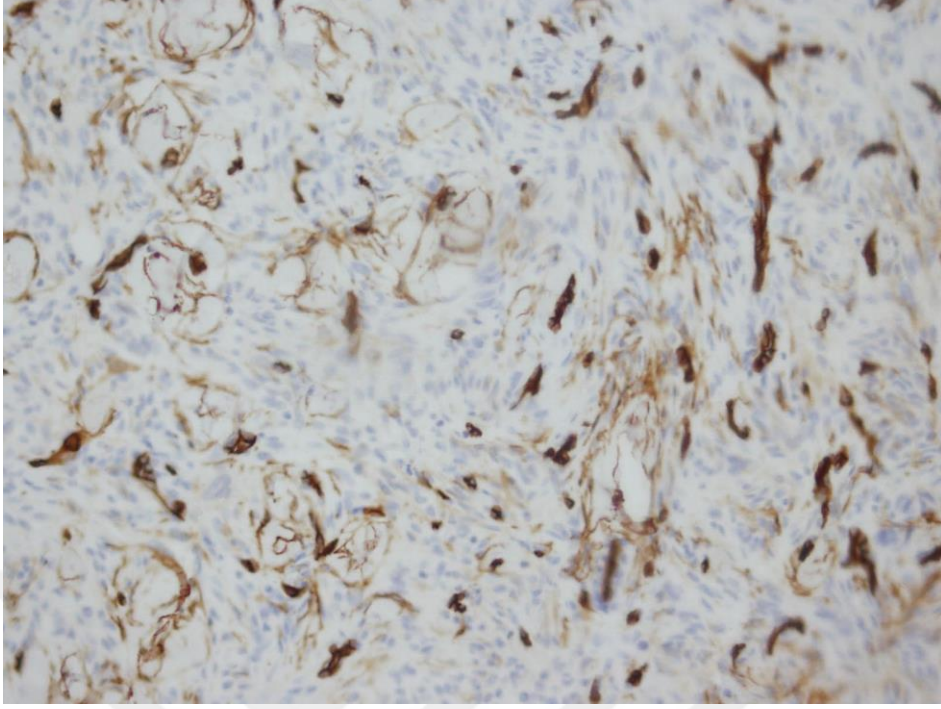
Resim 14: Pigmente tipte Dermatofibrosarkoma Protuberans (Bednar Tümörü). H&E x200



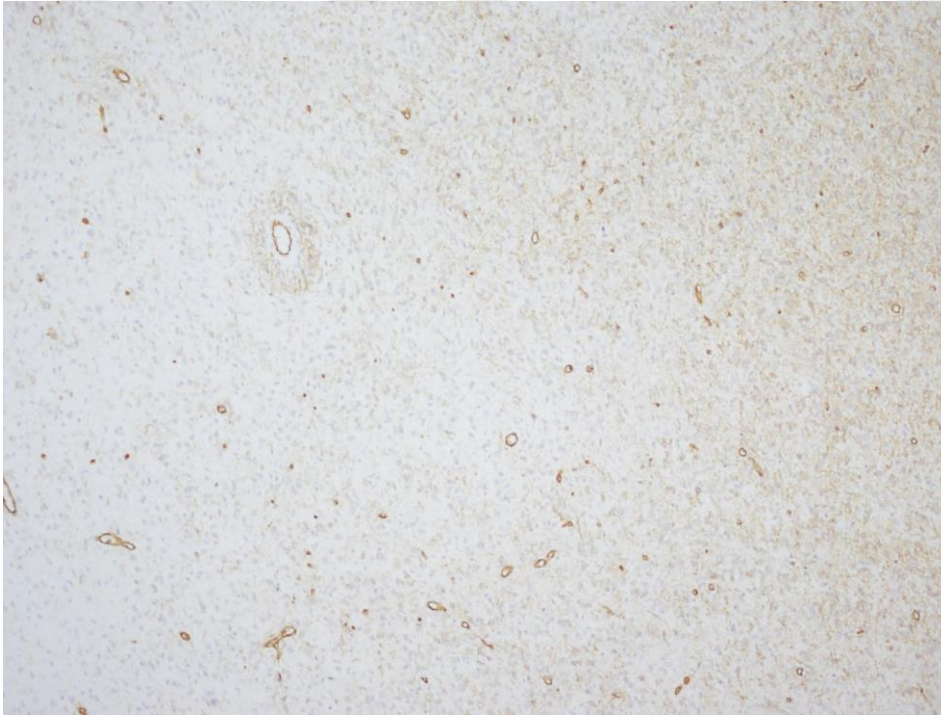
Resim 15: Dermatofibrosarkoma Protuberansda mitoz. H&E x400



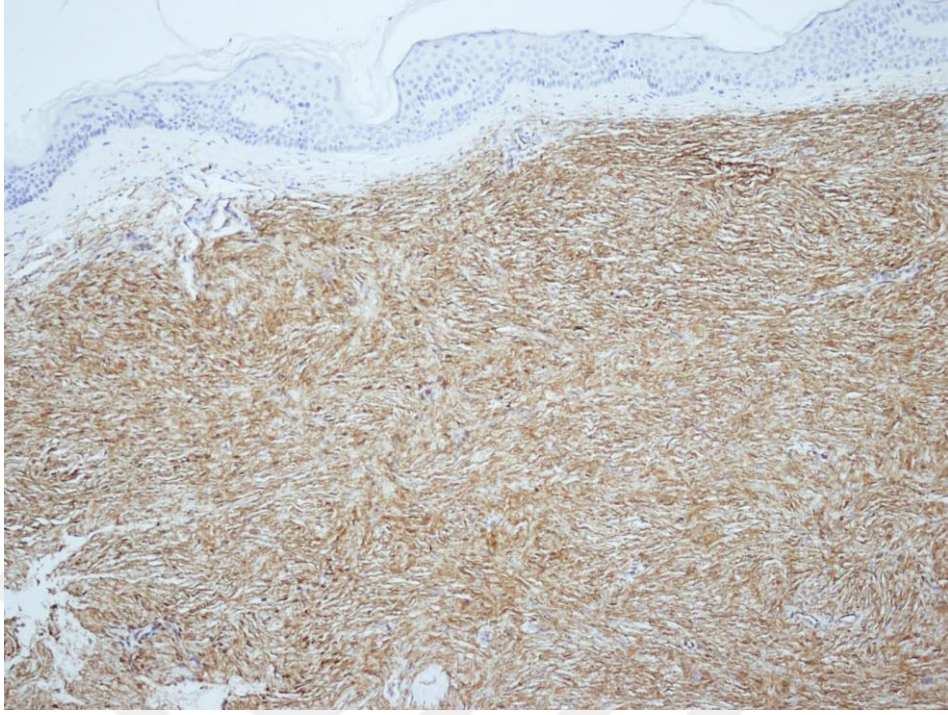
Resim 16: CD34 ile immunreaktivite göstermeyen DF olgusu, DAB, x100



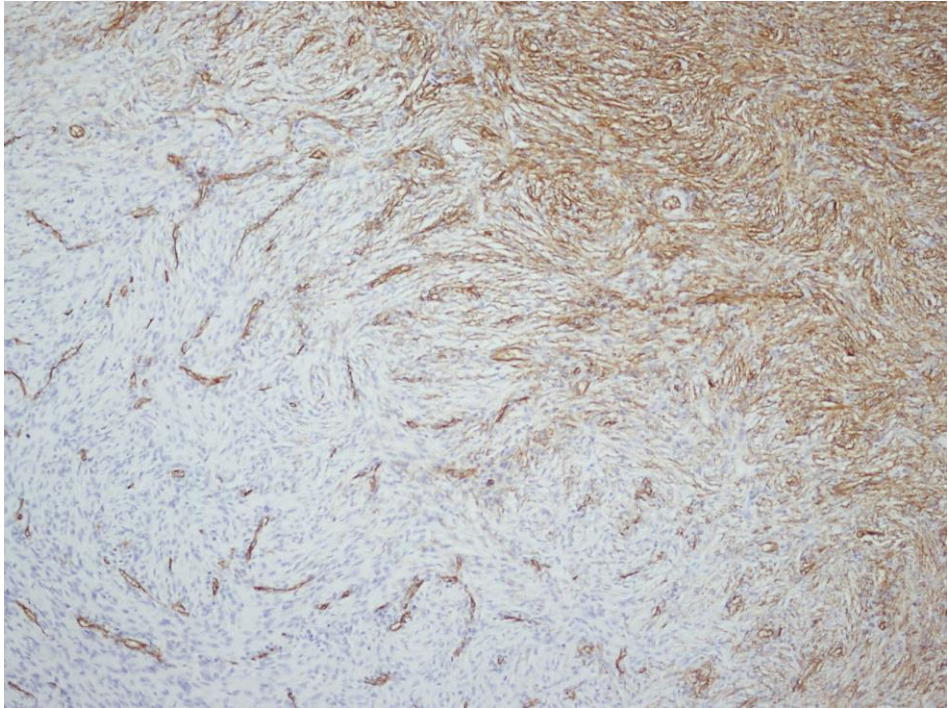
Resim 17: Dermatofibromda tümör hücrelerinde fokal CD34 pozitifliği, DAB, x200



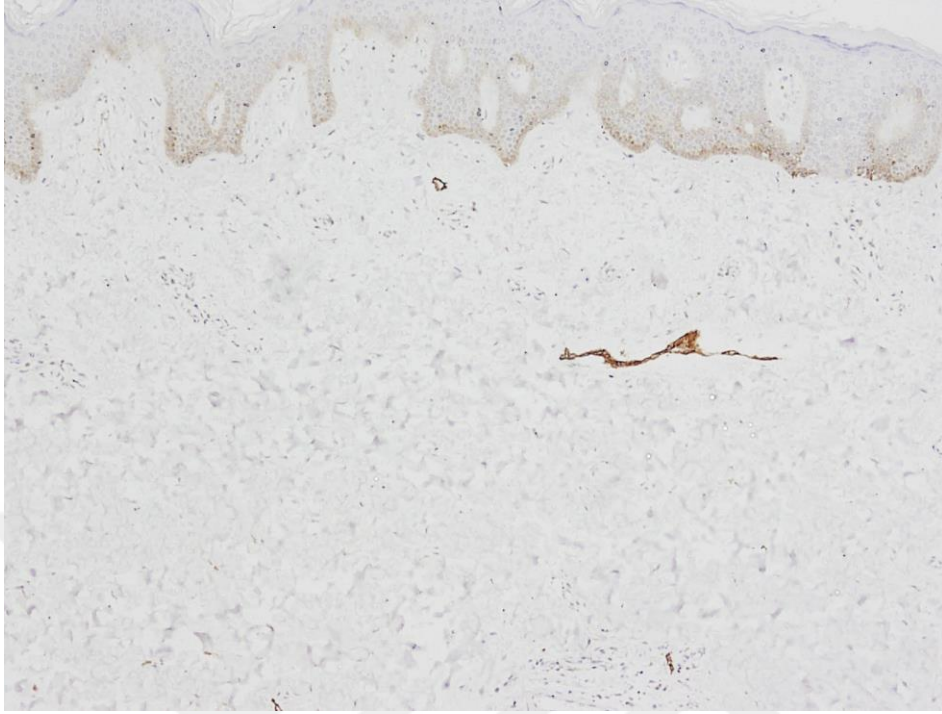
Resim 18: Dermatofibrosarkoma Protuberansda fokal CD34 pozitifliği, DAB, x100



Resim 19: Dermatofibrosarkoma Protuberansda diffüz CD34 pozitifliği, DAB, x100



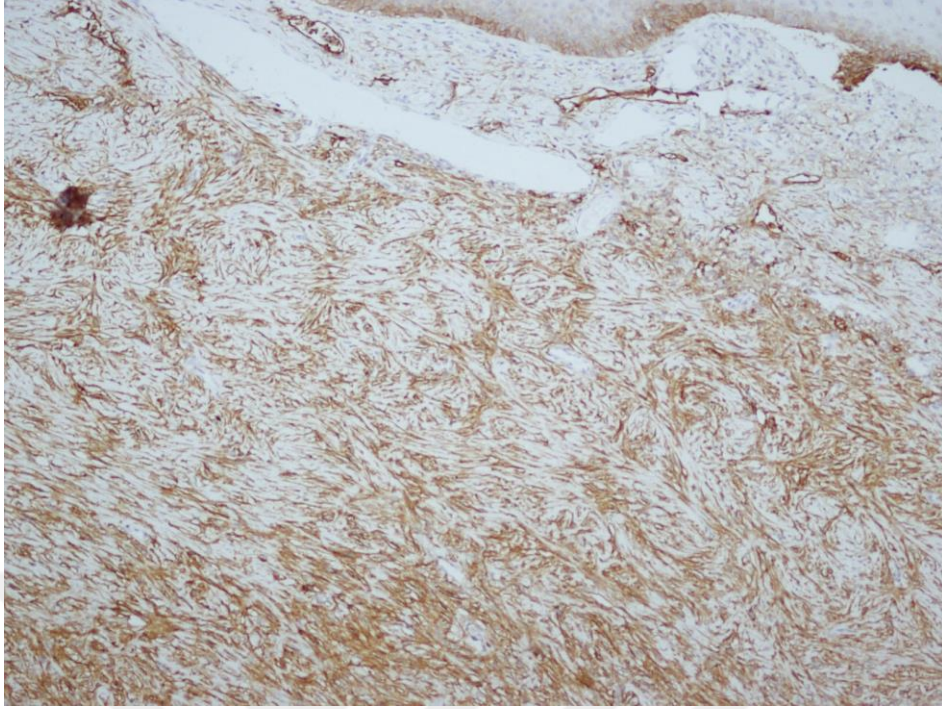
Resim 20: Dermatofibrosarkom Protuberansda sarkomatöz transformasyon alanında CD34 pozitifliğinde fokal kayıp, DAB, x100



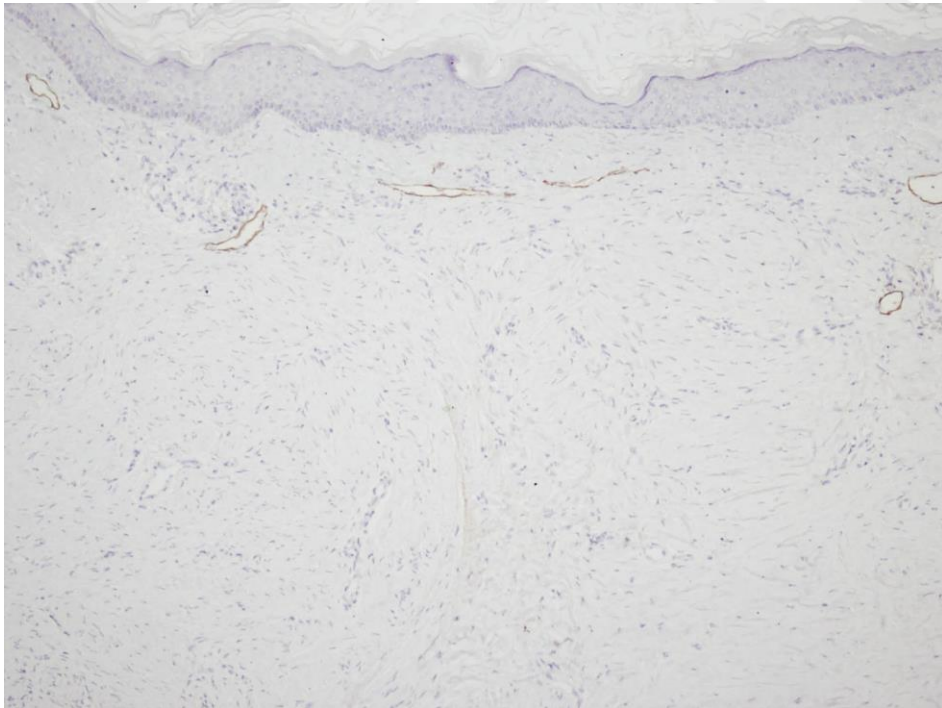
Resim 21: Dermatofibromda D2-40 negatifliği, DAB, x100



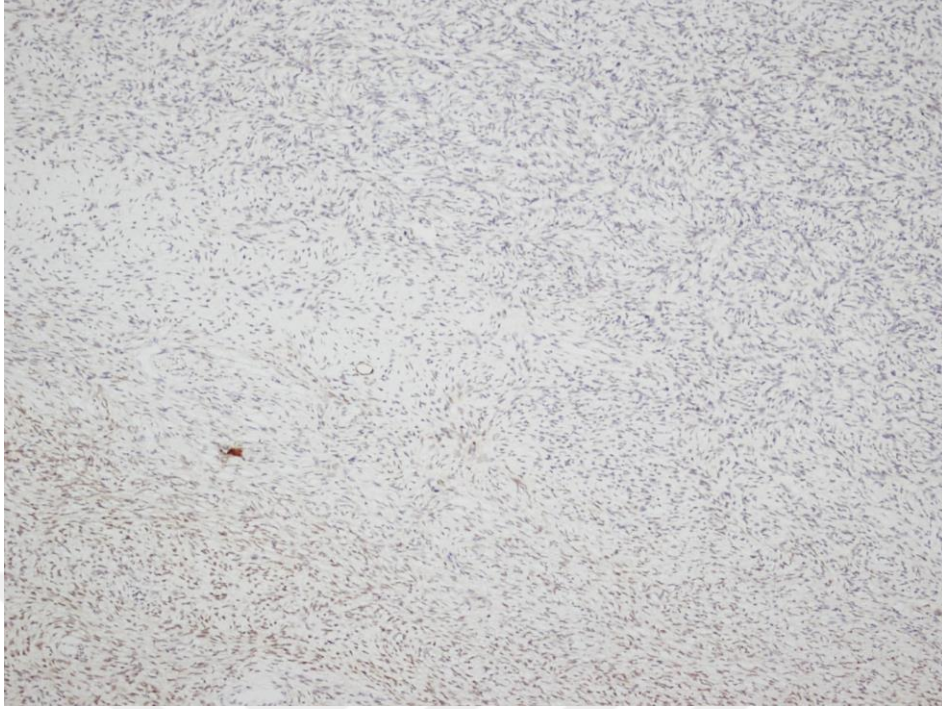
Resim 22: Dermatofibromda fokal D2-40 pozitifliği, DAB, x100



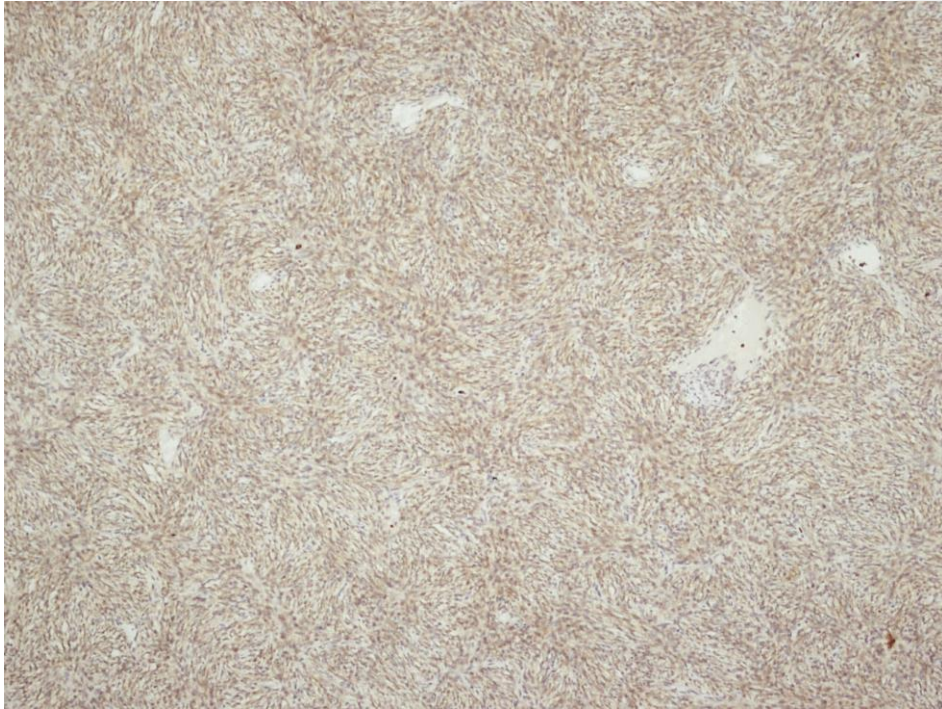
Resim 23: Dermatofibrom diffüz D2-40 pozitifliği, DAB, x100



Resim 24: Dermatofibrosarkoma Protuberansda D2-40 negatifliği , DAB, x100



Resim 25: Dermatofibrosarkoma Protuberansda fokal D2-40 pozitifliği , DAB, x100



Resim 26: Dermatofibrosarkoma Protuberansda D2-40 ile diffüz pozitiflik, DAB, x10

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

DF, değişen oranda fibroblast ve histiyositlerden oluşan; damar ve kollajen komponenti içeren, dermis yerleşimli iğsi hücrelerin proliferasyonu ile karakterize benign bir tümördür (61). Lokal rekürrens oranı düşük olup, çok nadiren metastaz yapabileceği bildirilmiştir (1, 10).

DFSP, hafif hücrel pleomorfizm ve düşük mitotik aktiviteye gösteren, sıklıkla belirgin storiform patern oluşturan uniform iğsi hücrelerden oluşan, orta derecede malignite potansiyelli taşıyan fibrohistiyositik tümörlerdir (1, 6, 9, 19). Yetersiz eksizyon sonrası yüksek oranda lokal rekürrens ve nadir metastaz yapma eğilimindedirler (1, 62). Sarkomatöz transformasyon gösteren DFSP olgularının klasik DFSP olguları ile karşılaştırıldığında, daha yüksek lokal rekürrens ve metastaz yapma potansiyeline sahip olduğu rapor edilmiştir (63-65).

DF'lar genellikle erken ve orta erişkin yaşta görülür (1, 2). Bizim çalışmamızdaki 30 DF olgusunun yaş ortalaması 37.36 idi. Olguların büyük bir çoğunluğu (%40) 3. dekatta idi. Han TY ve arkadaşlarının 92 hastaya ait 122 DF olgusunun incelendiği çalışmada, yaş ortalaması 36.2 olup olguların %31.5'inin 2. dekatta izlendiği bildirilmiştir (61).

DFSP, çoğunlukla erken ve orta erişkin yaşta görülür (1, 6, 7, 9). Çalışmamızdaki 15 DFSP olgusunun yaş ortalaması 42.86 olup ve olguların %40'ı 3. dekatta idi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde 10 ve 12 olgudan oluşan iki çalışmada yaş ortalaması sırasıyla 38 ve 49.3 olarak bildirilmiştir (66, 67).

DF, kadınlarda daha fazla görülür (8-10). Olgularımızın 22'si kadın iken, 8'i erkekti ve kadın/erkek oranı 2.7 bulundu. Doksan iki olguluk daha geniş bir seride kadın/erkek oranı 2.6 olarak açıklanmış olup bizim serimizle uyumludur (61).

DFSP olgularımızın 6'ı kadın, 9'u erkek idi. Bu bulgu, erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilen yayınlarla uyumludur (1, 5, 6). Ancak geniş seriyile yapılmış iki çalışmada, DFSP'nin kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (62, 63).

DF'lar, ağırlıklı olarak ekstremitelerde yerleşimlidir (1,8). Han TY ve arkadaşlarının 122 biyopsi materyalini incelendiği, geniş serili çalışmada %82 ekstremitelerde, %13 gövde ve %5 ise baş-boyun yerleşimli olarak bulunmuştur (61). Olgularımızın 21'i (%70) ekstremitelerde, 7'si (%23) gövde ve 2'si (%7) tanesi ise baş-boyun yerleşimli olup dağılım literatür ile uyumlu idi.

Genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşimli DFSP ise, daha az sıklıkla baş-boyun ve genital bölgede görülür (1, 6). Çalışmamızdaki DFSP olgularının 10'u (% 66.7) gövde, 3'ü (%20) baş-boyun, 2'si (%13.3) ekstremitelerde yerleşimli olup literatür ile uyumlu bulundu (1, 6).

DF olgularının çapı genellikle 1cm'den küçüktür (1, 8, 10). Histiyositten baskın tipinde ve anevrizmal varyantında çap 10 cm'den büyük olabileceği belirtilmektedir (8). Serimizde DF olgularının ortalama çapı 0.9 cm idi. Olguların %56.6'sı 1 cm'den ve % 93.3'i ise 2 cm'den küçük idi. Doksan iki olguyu içeren bir çalışmada; bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak olguların %48.4'ü 1cm ile 2 cm arasında değişirken ve %95.9'u 2 cm'den küçük olarak bildirilmiştir (61).

Sıklıkla nodüler görünümde iken eksize edilen DFSP'nin ortalama çapı 5 cm'dir (1, 9). Çalışmamızdaki DFSP olgularının da ortalama çapı 5cm olarak saptandı. DF olgularıyla boyut açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi (p=0,001).

Histolojik olarak DF olgularında genellikle epidermiste akantoz, bazal tabakada hiperpigmentasyon, retelerde uzama ve birleşme eğilimi görülür (7). Epidermis ve lezyon arasında kalınlığı değişen sağlam bir zon (Grenz zon) vakaların yaklaşık %70'inde bulunur (8). Lezyonda çoğunlukla storiform patern yapan kısa demetler oluşturan iğsi hücreler ve histiositler vardır (1). Hücrelerde hafif pleomorfizm ve nadir mitotik aktivite olabilir (1). Hücreden zengin DF'da mitotik aktivite ortalama 3/10 BBA'dır (1). Çoğunlukla dermis yerleşimli olup, daha az oranda subkutise küçük ışınal uzanımlar gösterir (1, 2).

DFSP'da ise, DF'da sıklıkla görülen akantoz ve bazal tabakada hiperpigmentasyon daha az sıklıkla görülür (1, 3, 9). Tümöral hücreler epidermise kadar ulaşabilir yada sağlam bir zon (grenz zon) bırakır. Sıklıkla

belirgin storiform patern oluşturan uniform iğsi hücrelerden oluşur. Hafif nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite (1-3/10BBA) izlenir. Subkutan yağ dokuda fibröz septumlar boyunca yayılarak bal peteği denen infiltratif paterni oluştururlar (1, 5, 9). Sarkomatöz transformasyon gösteren olgularda; sarkom komponenti fibrosarkom ise tipik balık sırtı görünümü; MFH ise atipik bizar hücreler görülür. Bu alanlarda mitoz 7-15/10 BBA'ye kadar çıkabilir (1).

Çalışmamızda, DF olgularının 24'ünde (%70) epidermiste, akantoz ve bazal tabakada hiperpigmentasyon görülürken, DFSP olgularının 4'ünde (%26.6) akantoz ve 3'ünde (%20) bazal tabakada hiper pigmentasyon mevcuttu. Han TY ve arkadaşlarının çalışmasında 122 DF olgusunda histolojik özellikler DF'un varyantları ile karşılaştırılmıştır (61). Akantoz, vakaların %74.4'ünde ve bazal tabakada hiperpigmentasyon %72.1'inde görülmüştür (61). Histolojik özelliklerin incelendiği 95 olgudan oluşan başka bir seride akantoz % 98.1 oranında ve bazal tabakada hiperpigmentasyon ise %80 oranda bildirilmiştir (68). Bu epidermal değişiklikler, bazı yayınlarda DF'un en sık histopatolojik özellikleri olarak tanımlanmıştır (69, 70).

DF olgularımızın 22'inde (%76) epidermis ve lezyon arasında tümörsüz alan (grenz zon) mevcuttu. DFSP'ın olguların %26.6'sında grenz zon izlenirken, %73.4'ünde lezyon epidermisin hemen altından başlamaktaydı. DF serisiyle yapılan iki çalışmanın birinde %71.3, diğerinde % 54.7 oranında grenz zon izlenmiştir (61, 68). Grenz zon varlığı ile birlikte epidermal hiperplazi DF'un DFSP'tan ayırımında yardımcı özellikler olarak tanımlanmıştır (71).

Çalışmamıza alınan DF olgularından 9'unda storiform patern izlenirken, DFSP olgularının tamamında belirgin storiform patern mevcuttu. DF olgularının %16.6'sı yüzeysel subkutan yağ dokuya sınırlı alanlarda uzanım gösterirken; DFSP olgularının tamamında yağ dokuya yaygın infiltrasyon izlendi. Han TY ve arkadaşlarının geniş hasta serisiyle yapmış olduğu çalışmada, daha çok hücresele, anevrizmal ve atipik tipte DF olmak üzere vakaların %39.3'ünün yüzeysel subkutan dokuya, %3.3'ünün ise derin subkutan dokuya geçiş gösterdiği rapor edilmiştir (61).

DF olgularımızdan 2'sinde 10 BBA alanında mitoz izlendi. Her iki olguda hücresel tipte DF idi. Olguların birinde 10 BBA 1 mitoz, diğerinde ise 10 mitoz izlendi. Fernandez FA ve Manjon JA'nın 200 DF vakasını içeren çalışmalarında yüksek mitotik aktivite gösteren DF'larda lokal rekürrens ve metastaz oranı incelenmiştir (72). Dört vakada, 4 ve üzerinde mitoz izlenmiş olup 71 aylık takipler sonrasında lokal rekürrens ve metastaz görülmemiştir (72). Yine 69 vakalık derin yerleşimli DF'un metastatik potansiyelini araştıran bir başka çalışmada, 10 vakada 10BBA'nında 10'nun üzerinde mitoz izlenmiştir (73). Bu çalışmada lokal rekürrens ve metastaz oranı hücresel, anevrizmal ve atipik tipte DF'lar ile ilişkilendirilmiştir (73).

Çalışmamızdaki DFSP olgularının 8'inde mitoz 1 ve 1'den az iken diğer 7 olguda 10 BBA'ında mitoz sayısı 2-11 arasında değişmekteydi. Fibrosarkom transformasyona sahip olan 1 olguda mitoz sayısı 10 BBA'ında 2 idi. MFH transformasyon gösteren 2 olguda ise mitoz sayısı sırasıyla 10 BBA'nında 6 ve 11 idi. Llombart ve arkadaşlarının 63 DFSP ve 12 DFSP-FS'u içeren çalışmasında sarkomatöz transformasyon izlenenlerde mitotik indeksin (ortalama 7 mitoz/10BBA) diğer DFSP'lardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (28).

Tedavide DF'larda lokal eksizyon yeterlidir (1, 6, 9). Hücresel, anevrizmal ve atipik tipte DF'lar dışında kalan DF'larda lokal eksizyon sonrası rekürrens %5'den azdır (1, 9). Bölgesel lenf nodlarına ve akciğere metastaz çok nadirdir (6).

DFSP'ta ise tedavi lokal geniş eksizyondur. Mosh mikrografik cerrahi (MMS), radyoterapi, İmatinib mestylate diğer tedavi seçenekleridir (8). Salim cerrahi sınırlar ile geniş eksizyon (3-5cm güvenli sınır ile) sonrası lokal rekürrens oranı %7 dir (8). DFSP'da metastaz oranı %5 olup, en sık bölgesel lenf nodları ve akciğere'dir (1, 9). Bazı çalışmalarda sarkomatöz transformasyon izlenen olgularda daha yüksek rekürrens ve metastaz oranları bildirilmiştir (1).

30 DF olgusuna lokal eksizyon, 15 DFSP olgusuna geniş lokal eksizyon (2-3 cm) uygulanmış olup takipteki 22 DF ve 11DFSP olgusunda lokal nüks izlenmedi. Yirmi iki DF ve 10 DFSP olgusunda metastaz izlenmedi. Bununla

birlikte, MFH alanı içeren bir DFSP olgusunda teşhisten 2 yıl sonra akciğerde metastaz gelişmiş ve doksorubisin tedavisi uygulanmıştır. Bu hasta ilk tanısından 4 yıl sonra hala hayattadır.

CD34, 115 kD ağırlığında hücre yüzey glikoproteinidir. Selektif olarak insan myeloid ve lenfoid progenitör hücreleri ile endotel hücrelerinde ekspres edilir (31-33). Normal deride vasküler endotelyal hücreler, intersitisyel ve perivasküler alandaki iğsi hücreler, retiküler dermisteki dendritik hücreler, kıl folikülleri etrafındaki elonge hücreler, ektrin bezlerin çevresindeki iğsi hücreler CD34 pozitifdir (32).

CD34, hemanjiom, epiteloid hemanjioendoteliyom gibi vasküler tümörlerin tanısında ve vasküler metastazların saptanmasında kullanılan bir belirleyici olmakla birlikte; farklı tümörlerde de çalışılmıştır (35, 36). CD34 pozitifliğinin araştırıldığı diğer tümörler ise pre-B ALL, AML gibi hematolojik maligniteler, malign fibröz histiyositom, soliter fibröz tümör gibi yumuşak doku tümörleri ve gastrointestinal stromal tümör (GIST) olarak sıralanabilir (34, 36, 37). Ayrıca bu tümörlerin metastazlarının doğrulanmasında da yardımcı olur. Peng ve arkadaşlarının çalışmasında soliter fibröz tümörün kafa tabanına metastazında CD34 pozitifliğini göstermişlerdir (35).

Tüm GİST'lerin %70'inde CD34 pozitifliği mevcuttur (74). CD34, ayrıca kemik iliği kök hücre kökenli malignitelerde de pozitiflik göstermektedir. Prekürsör T ve B hücreli lösemi ve lenfomalarda CD99 ve TdT ile birlikte güvenilir bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (75).

Çalışmamızda 30 DF olgusunun 23'ünde (%76.6) CD34 negatif iken 7'inde (%23.4) fokal pozitiflik izlendi. Fokal pozitiflik çoğulukla lezyonun periferinde saptandı. Üç atrofik DF, 2 hücreli DF ve 1 lipidize DF olgularımızda CD34 ile ekspresyon izlenmedi.

DFSP olgularında 1 olgu fokal pozitif iken, 14 olguda diffüz pozitiflik görüldü. Sarkomatöz transformasyon alanı içeren 3 olguda CD34 ekspresyonda fokal kayıp izlendi.

Günümüzde benign ve intermediate malignitede olan bu iki fibrohistiyositik tümörün ayırımında en çok iki İHK'sal belirleyici CD34 ve FXIIIa kullanılmaktadır (20, 16). Çalışmalarda CD34 pozitifliğinin DF'ların

%25 ve DFSP'ların ise %80'inde pozitif saptandığı bildirilmiştir (8). Li ve arkadaşlarının 22 DF ve 14 DFSP içeren grubunda CD34 pozitiflik oranı sırasıyla %36 ve %100 olarak saptanmıştır (15). DF olgularında CD34 pozitifliği daha çok lezyonun periferinde görülebilmektedir (15).

Bir pigmente tipte DFSP olgusunda CD34 diffüz pozitifdi. CD34 ile DFSP olgularımızın sadece 1'inde fokal pozitiflik saptandı. Bu olguda da seçilen kesitte miksoid değişiklik dikkatimizi çekmiştir. Diğer miksoid değişiklik içeren DFSP olgusunda ise miksoid değişiklik izlenmeyen bloğu seçildiği için CD34 diffüz pozitifdi. Reimann ve arkadaşlarının miksoid tipte 23 DFSP'un analiz edildiği çalışmasında diffüz ve fokal boyanmaların yanısıra bir vakada negatiflik izlenmiştir (26). Bizim çalışmamızdaki bir DFSP olgusundaki CD34 fokal pozitifliği, seçilen bloktaki miksoid değişikliğin fazla olmasına bağlanmıştır.

Üç sarkomatöz transformasyon içeren DFSP olgularında sarkomatö alanlarda fokal kayıp izlenmesine rağmen seçilen bloklar çoğunlukla DFSP alanlarını içerdiği için diffüz CD34 ekspresyonu izlendi. Bu bulgular kaynaklar ile uyumludur (1, 24, 25).

DF ve DFSP'ın ayırımında CD34 ve FXIIIa dışında Apolipoprotein D, Nestin, Stromelysin-3, CD163, Cthrc 1 (Collagen triple helix repeat containing-1), HMGA1 ve HMGA2 gibi belirteçler araştırılmıştır.

Bü iki tümörün ayırımında HMGA1 ve HMGA2 ekspresyonunun rolünü araştıran bir çalışmada; 22DF ve 14 DFSP olgusunda HMGA1 ekspresyonu sırasıyla %93 ve %21 olarak izlenmiştir. HMGA2 ise DF olgularının %93'ünde ve DFSP olgularının %1'inde saptanmıştır (15).

Kim ve arkadaşlarının 23 DF ve 17 DFSP olgusunda Stromelysin-3 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada; DF olgularının tamamında pozitiflik izlenirken, DFSP olgularının sadece birinde pozitiflik izlenmiştir(76).

On dokuz DF, 23 hücrel DF ve 18 DFSP olgusunda CD163 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada; olgularda CD163 ekspresyonu sırasıyla %89, %100 ve %17 izlenmiştir. Özellikle hücrel DF ve DFSP olgularının ayırıcı tanısında yararlı ek immun belirleyici olabileceği belirtilmiştir (77).

Labonte ve arkadaşlarının 13 hücrese DF ve 37 DFSP olgusuna CD117 uyguladığı çalışmada; hücrese DF ve DFSP olgularının tamamında ekspresyon izlenmemiştir (78).

Yirmi iki DF, 45 hücrese DF ve 36 DFSP olgusuna Apolipoprotein D uygulanan bir çalışmada; olguların Apolipoprotein D ekspresyonu sırasıyla %9, %51 ve %100 olarak saptanmıştır (17).

Mori ve arkadaşlarının DF ve DFSP ayırımında nestin ekspresyonunu araştırdığı çalışmada; 30 DF olgusunun 4'ünde (%13) pozitiflik izlenirken, 16 DFSP olgusunun 15'inde (%94) pozitiflik saptanmıştır (16).

Cthrc 1'in (Collagen triple helix repeat containing-1) DF ve DFSP'da ekspresyonunu araştıran çalışmada; 35 DF olgusunun %91'inde negatifken, 23 DFSP olgusunun %96'sında pozitiflik izlenmiştir (79).

D2-40, siyaloglikoprotein yapısında, monoklonal antikordur (40, 80, 81). Normal lenfatik endotel dışında, podositler, osteoblastik hücreler, osteositler, bazal keratinositler, sebasöz glandlar, koroid pleksus epitelyal hücreler, timus tip I epitelyal hücreler, glandüler myoepitelyal hücreler, prostat myofibroblast, over granüloza hücreleri ve lenfoid organların foliküler dentritik hücrelerinde tanımlanmıştır (39, 40, 46, 82, 83). Normal lenf damarlarında ekspresyon gözlenirken kan damarlarında immun reaktivite izlenmez (51,80, 81).

D2-40, günümüzde, selektif lenfatik endotelyal belirleyici olarak çeşitli malign tümörlerde lenfatik invazyonu belirlemek için kullanılır (39, 84-86). Buna ek olarak Rabban JT ve arkadaşları yaptığı çalışmada 35 karsinoma in-situ içeren meme karsinomlu hastanın 27'sinde, karsinoma in-situ etrafındaki myoepitelyal hücrelerde D2-40 ekspresyonu saptamıştır. Karsinoma in-situ odaklarını lenfovasküler invazyondan ayırırda D2-40'ın P63 gibi diğer bir myoepitelyal belirleyiciyle birlikte destekleyerek kullanılmasını önermişlerdir (87). Özellikle meme gibi lenfovasküler invazyonun prognostik öneme sahip olduğu kanserlerde, D2-40 kritik öneme sahiptir.

Yapılan çalışmalarda özellikle epiteloid tip mezotelyomaların %86-100'ünde D2-40 ile membranöz ve sitoplazmik boyanma varlığı rapor edilmiştir (83). Dolayısıyla kalretinin ile birlikte kullanıldığında D2-40'ın

akciğer adenokarsinomu ve mezotelyoma ayırımında yararlı bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (53, 54).

D2-40 ekspresyonu gösteren diğer tümörler ise; lenfanjiom ve Kaposi sarkomu gibi bazı vasküler tümörler, ependimom ve menenjiom gibi santral sinir sistemi tümörleri, encondrom ve kondrosarkom gibi kondroid tümörler ve seminomlardır (40, 42, 57, 59).

DF ve DFSP da ayırıcı tanıya yönelik D2-40 ile yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır (20, 88, 89).

Bandarchi ve arkadaşlarının DF ve DFSP ayırımına yönelik D2-40 uyguladıkları çalışmasında 56 DF olgusunun tamamı pozitif, 29 DFSP olgusunun ise tamamı negatif bulunmuştur (20). Diğer immun belirleyicilerle birlikte D2-40'nın DF ve DFSP ayırımında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (20).

Kaddu ve Leinweber'in 30 DF, 15 hücrel nörotekoma, 2 kutanöz sınırlı kılıf miksomu, 8 DFSP ve 2 pleksiform fibrohistiyositik tumor olgusuna D2-40 uyguladıkları bir çalışmada; DF olgularının %86.6 pozitif ekspresyon izlenirken, DFSP olgularında ekspresyon saptanmamıştır (84). Bu seride, DF ve hücrel nörotekomalardaki D2-40 ekspresyon varlığının; bu iki tümörü, morfolojik olarak diğer benzer antitelere ayırmak için yararlı olabileceği bildirilmiştir (88).

Xu ve arkadaşlarının yumuşak dokunun benign ve malign tümörlerinde D2-40 ekspresyonunu incelediği araştırmada; 20 MFH, 10 miksofibrosarkom, 31 liposarkom, 4 bifazik sinovial sarkom, 7 rabdomyosarkom, 9 malign periferik sinir kılıfı tümörü, 3 leioyosarkom, 3 fibrosarkom, 1 iskelet dışı kondrosarkom, 3 alveolar soft part sarkom, 4 epitelooid sarkom, 4 iskelet dışı Ewing's sarkomu, 4 DFSP olgusu malign gruptaki yumuşak doku tümörlerini oluştururken, 6 lipom, 4 shwannom, 3 fibrom, 3 miksom, pigmente villonoduler tenosinovit, 3 ganglion, 3 kronik hematoma olgusu benign yumuşak doku grubu içerisinde yer almıştır. Dört DFSP olgusunun 2'inde (%50) pozitiflik izlenmiştir (89). Bu çalışmada yumuşak dokunun benign ve malign birçok tümöründe D2-40 ekspresyonu izlenmiş olup ayrıca tanıda değişik dokulara spesifik anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (89).

Çalışmamızdaki DF'ların 1'inde (% 3.3) D2-40 ile boyanma izlenmezken, 6'sında (%20) fokal pozitiflik ve 23'ünde (%76.7) diffüz pozitiflik izlendi. İki hücreli DF ve 1 lipidize DF olgularımızda D2-40 ekspresyonu diffüz olarak izlendi. İki atrofik DF olgusunda D2-40 diffüz pozitif izlenirken, bir atrofik DF'da ise fokal pozitiflik izlendi.

DFSP olgularının ise 10'u (66.7) negatif, 3'ü (%20) fokal pozitif, 2'si (%13.3) diffüz pozitif idi. İki miksoid değişiklik içeren ve 1pigmente tipte DFSP olgusunda D2-40 ile ekspresyon izlenmedi. Sarkomatöz transformasyon içeren 2 olguda D2-40 ile ekspresyon izlenmezken, 1 olguda diffüz ekspresyon saptandı. Metastaz izlenen, sarkomatöz transformasyona sahip olan DFSP olgumuzda D2-40 ile immun ekspresyon izlenmedi.

DF ve DFSP olguları arasında D2-40 ile boyanma açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.000$).

DF ve DFSP histogenezi belli olmayan ancak her ikisinde yumuşak dokunun fibrohistiyositik tümörler grubu içerisinde yer alan lezyonlardır (1, 20). D2-40 ile yumuşak doku tümörleri üzerine yapılan araştırma sonuçları; foliküler dentritik hücreler ve bu hücrelerden köken alan tümörlerde D2-40 ekspresyonu izlenmektedir. Dentritik hücreler; foliküler dentritik hücreler, epidermal Langerhans hücreleri, dermal dentrositlerden oluşan lenfoid ve non-lenfoid dokularda antijen sunan hücrelerdir. Bu çalışmada, DF'lardaki D2-40 ile boyanmanın foliküler dentritik kökenli tümörlerdekiyle benzerlik gösterdiği ve DF olgularının tamamında D2-40 ile ekspresyon izlenmesinin bu tümörün dermal dentrosit kökenli olduğunu desteklediği belirtilmiştir. DFSP olgularında ise tümörü oluşturan hücrelerin dermal dentrosit kökenli olmadığı için DFSP olgularının tümünde D2-40 ile ekspresyon izlenmediği rapor edilmiştir (20). Benign ve malign yumuşak doku tümörleri üzerine yapılan diğer çalışmada ise; Özellikle iğsi hücreli sarkom, miksoid tipte ve sinir kökenli yumuşak doku tümörlerinde yüksek oranda ekspresyon izlenirken, yuvarlak hücreli sarkomların tamamında ekspresyon saptanmamıştır. Podoplaninin, epitelyal-mezenkimal geçişi arttırarak yeniden düzenlenmesini sağladığı ve mevcut serilerindeki podoplanin pozitifliği gösteren tümör hücrelerinin epitelyal mezenkimal geçişi desteklediği belirtilmiştir (89).

Bizim çalışmamızdaki DF olgularının %96.7'sında, DFSP olgularının % 33.3'ünde D2-40 ile ekspresyon izlenmiştir. D2-40 ekspresyonunun DF olgularımızda fazla oranda izlenmesi dermal dentrosit kökenli olduğunu savunan yayınlarla uyumludur. DFSP olgularımızda D2-40 ile ekspresyon oranının az oluşu; bu tümörün dermal dentrosit kökenli olmadığını ve epitelyal-mezenkimal geçiş gösteren hücreler içermediğini savunan yayınları destekler niteliktedir. Gelecekte, bu iki tümörün histogenezine yönelik yapılacak yeni çalışmalar; yumuşak dokunun fibrohistiyositik tümörler içerisinde yer alan bu tümörleri, belki de farklı gruplar içerisinde sınıflandırılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, DF ve DFSP'lar bazen örtüşen morfolojik ve İHK'sal bulgular gösterebilirler. Özellikle lezyonun yeterli örneklenmediği sınırlı dokularda bu durum ayırıcı tanıda zorluklara yol açabilir. CD34'ün fokal pozitiflik gösterdiği DF'lar yada miksoid dejenerasyon ve sarkomatö transformasyon alanları gibi CD34 immunreaktivitesinin azaldığı DFSP olgularında, yardımcı İHK'sal belirleyicilere gerek duyulabilmektedir. Çalışma sonuçlarımız, D2-40'ın DF'larda DFSP'lara kıyasla daha fazla oranda pozitiflik göstermesi, sorunlu vakalarda ayırıcı tanıda CD34 ek olarak yardımcı bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

7. ÖZET

DERMATOFİBROM VE DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS AYRIMINDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK CD34 VE D2-40'IN ROLÜ

Dermatofibrom (DF), genellikle kadınlarda sıklıkla ekstremitelere yerleşen en sık görülen benign fibrohistiyositik tümördür. Rekürrens riski düşük olup, literatürde sınırlı sayıda metastaz bildirilmiştir. Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP) ise sıklıkla erkeklerde ve çoğunlukla gövdeye yerleşim gösteren, orta derecede malignite potansiyelli fibrohistiyositik tümördür. DF'lara göre rekürrens riski yüksektir ve daha fazla metastaz yapma eğilimindedir. Tedavi ve prognozdeki farklılıklar nedeniyle bu lezyonlara doğru tanı vermek oldukça önemlidir.

Hücre adezyonunda rol oynadığı düşünülen insan CD34 molekülü 115kd'lik tek zincirli ağır glikozile tip I transmembran hücre yüzey glikoproteinidir. Günümüzde DF ve DFSP ayrımında en yaygın kullanılan belirleyicidir. CD34, DF olgularının %25 'inde ve DFSP olgularının ise %80'inde pozitiflik gösterir.

D2-40, siyaloglikoprotein yapısında, 40 kDa ağırlığında, monoklonal bir antikordur. Son yıllardaki çalışmalarda folliküler dendritik hücreler ve bu hücrelerden köken alan tümörlerde D2-40' ın oldukça yararlı bir belirleyici olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızdaki 30 DF ve 15 DFSP olgusu; yaş, cinsiyet, çap, lokalizasyon ve histopatolojik bulgular açısından incelenmiştir. Histopatolojik bulgular literatürle benzer özelliklerde olup, bu iki grup arasında cinsiyet, lokalizasyon ve çap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. CD34 ve D2-40 immunohistokimyasal belirleyicileriyle boyanma oranlarını literatürle uyumlu bulduk. DF ve DFSP olguları birbirleriyle karşılaştırıldığında hem CD34 immunreaktivitesi, hem de D2-40 immunreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak, çalışma sonuçlarımız göz önüne alındığında D2-40'ın DF'larda DFSP'lara kıyasla daha fazla oranda pozitiflik göstermesi, ayırıcı

tanıda D2-40'ın, CD34 ile birlikte yardımcı bir belirleyici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



8. SUMMARY

THE ROLE OF CD34 AND D2-40 IN IMMUNOHISTOCHEMICAL DIFFERENTIATION OF DERMATOFIBROMA AND DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Dermatofibroma (DF) is the most common benign fibrohistiocytic tumor generally seen in women which locates in extremities usually. The risk of recurrence is low and rare cases of metastasis were reported in the literature. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is also a fibrohistiocytic tumor with borderline malignant potential, usually seen in men which locates in the trunkly. Recurrence and metastasis is seen more than DF's. Because of the differences in treatment and prognosis, it is important to distinguish these lesions.

CD34 is a 115 kd single chain heavy glycosylated type I transmembrane cell surface glycoprotein, with a role in cell adhesion. CD34 is the most commonly used marker in differentiating DF and DFSP with a positivity of 25% and 80%, respectively.

D2-40 is a 40 kDa monoclonal antibody in form of sialoglycoprotein. According to the recent studies, D2-40 is indicated as a useful marker in determining follicular dendritic cells and tumors originating from these cells.

In our study, 30 DF and 15 DFSP cases were examined for many parameters such as age, sex, diameter, localisation and histopathologic features of the lesions. Histopathologic findings were similar with the literature but statistically significant difference was found between them about sex, localisation and diameter.

Immunohistochemical expressions of CD34 and D2-40 in these lesions were similar as reported in the literature. When DF and DFSP cases were compared, statistically significant difference was found in the expression of CD34 and D2-40.

In conclusion, our study revealed that D2-40 was more frequently expressed in DF's than in DFSP's and could be used in a panel with CD34 as a useful marker in differential diagnosis.

9. KAYNAKLAR

1. Weiss WS and Goldblum. Benign Fibrohistiocytic Tumors and Fibrohistiocytic Tumors of the Intermediate Malignancy, In: *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors* 5th ed. China, Elsevier, s: 331-402; 2008.
2. Temiz P. Derinin mezenkimal tümörleri. *Yumuşak doku tümörleri*, s:141-156; 2011.
3. Billings SD and Folpe AL. Cutaneous and subcutaneous fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. *Am J Dermatopathol* 26(4): 141-155; 2004.
4. De Padua M and Subramaniam N. Benign fibrous histiocytoma of the bladder. *Indian J Urol* 23(1): 72-74; 2007
5. Fisher C, Mentzel T, Montgomery EA et al. Fibrohistiocytic Lesions. Chapter 4, In: *Diagnostic Pathology Soft Tissue Tumors* 1st ed. Canada, Amirsys, s: 2-60; 2011.
6. Weyers W, Mentzel T, Kasper RC. Fibrous, fibrohistiocytic and histiocytic tumor, In: LeBoit PE (ed). *World Health Organization classification of tumors, Pathology and genetics of skin tumours*. 1st ed. Lyon, IARC s: 259-262; 2006.
7. Heenan PJ. Tumor of the fibrous tissue involving the skin, In: *Lever's histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia, lipincolt-Raven s: 847-860; 1997.
8. Weedon D. *Tumors and tumor-like proliferations of fibrous and related tissues*, In: Weedon's skin pathology. 3rd. China, Elsevier s; 827-835; 2010.
9. Folpe C, Guillou L. Fibroblastic and Fibrohistiocytic Tumors, In: Folpe AL, Inwards CY (ed) *Bone and Soft Tissue Pathology* 1 st ed. China, Elsevier, s: 71-90; 2010.
10. Luzar B and Calonje E. Cutaneous fibrohistiocytic tumours- an update. *Histopathology* 56: 148-165; 2010.
11. Kaddu S, McMenamin ME, Fletcher CDM et al. Atypical fibrous histiocytoma of the skin. Clinicopathologic analysis of 59 cases with evidence infrequent metastasis. *Am J Surg Pathol* 26: 35-46; 2002.
12. Iwata J and Fletcher CDM. Lipidized fibrous histiocytoma: Clinicopathologic analysis of 22 cases. *Am J Dermatopathol* 22: 126-134; 2000.

13. Wagaman K, Somach SC, Bass J et al. Lipidized dermatofibromas and their relationship to serum lipids. *J Am Acad Dermatol* 54: 494-498; 2006.
14. Aloï F, Albertazzi D and Pippione M. Dermatofibroma with granular cells: A report of two cases. *Dermatology* 199(1): 54-56; 1999.
15. Li N, McNiff J, Hui P. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: Potential Diagnostic applications, and comparison with histologic findings, CD34, and Factor XIIIa immunoreactivity. *Am J Dermatopathol* 26(4): 267-272; 2004.
16. Mori T, Misago N, Yamamoto O. Expression of nestin in dermatofibrosarcoma protuberans in comparison to dermatofibroma. *Journal of Dermatology* 35: 419-425; 2008.
17. Lisovsky M, Hoang MP, Dresser KA et al. Apolipoprotein D in CD34-positive and CD34-negative cutaneous neoplasms: a useful marker in differentiating superficial acral fibromyxoma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 21: 31-38; 2008.
18. Kahn HJ, Fekete E, From L. Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and factor XIIIa. *Hum Pathol* 32: 50-56; 2001.
19. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL. Fibrous Histiocytomas, In: *Tumor of the soft tissues*. 3rd ed. Washington, AFIP: 113-151; 2001.
20. Bandarchi B, Ma L, Marginean C et al. D2-40, a novel immunohistochemical marker in differentiating dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 23: 434-438; 2010.
21. Dervişoğlu S. Tanı güçlüğü yaratan fibrohistiyositik tümörler. *Yumuşak doku tümörlerinde ayırıcı tanıda sorun yaratan lezyonlar*, s: 11-19; 2012.
22. Guillou L, Gebhard S, Salmeron M. Metastasizing fibrous histiocytoma of the skin: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Mod Pathol* 13(6): 654-660; 2000.
23. Kim GK and Rosso JQD. Status report on the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Aesthet Dermatol* 4(3): 17-26; 2011.

24. Abbott JJ, Oliveira AM and Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Pathol* 30(4): 436-443; 2006.
25. Szollosi Z and Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol* 58: 751-756; 2005.
26. Reimann JDR and Fletcher CDM. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: A rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 31(9): 1371-1377; 2007.
27. Bogucki B, Neuhaus I and Hurst EA. Dermatofibrosarcoma protuberans: A review of the literature. *Dermatol Surg* 38: 537-551; 2012.
28. Llombart B, Monteaguda C et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol* 65(3): 564-575; 2011.
29. Mentzel T, Behan A, Katemkamp D et al. Fibrosarcomatous (“ high grade”) dermatofibrosarcoma protuberans: Clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 22: 576; 1998.
30. Pizarro GB, Fanburg JC, Miettinen M. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: re-explored. *Mod pathol* 10: 13; 1997.
31. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. In: Robboy SS (ed) *Robboy's pathology of the female reproductive tract* 2nd ed. China, Elsevier s: 1002-1003; 2011.
32. Tardio JC. CD34-reactive tumors of the skin. An updated review of an ever-growing list of lesions. *J Cutan Pathol* 36: 89-102; 2008.
33. Hsi ED, Said J. Lymphoma including hodgkin lymphoma. In: Taylor CR, Cote RJ (ed) *Immunomicroscop* 3rd ed. China, Elsevier, s:103-154; 2006.
34. Natkunam Y, Rouse RV, Zhu S et al. Immunoblot analysis of CD34 expression in the histologically diverse neoplasm. *Am J Pathol* 156(1): 21-27; 2000.
35. Fanburg-Smith JC, Furlong MA, Childers ELB et al. Oral and salivary gland angiosarcoma: A clinicopathologic study of 29 cases. *Mod Pathol* 16(3): 263-271; 2003.

36. Park HR, Park JK, Assesment of diagnostic utility of anti-CD34 in soft tissue tumor. *J Korean Med Sci* 10(6): 436-441; 1995.
37. Antonescu CR, Fletcher CDM. Soft tissue and bone. In: Taylor CR, Cote RJ (ed) *Immunomicroscop* 3rd ed. China, Elsevier, s:261-262; 2006.
38. Wetterwald A, Hofstetter W, Cecchini MG et al. Characterization and cloning of the E11 antigen a marker expressed by rat osteoblasts and osteocytes. *Bone* 18: 125-132; 1996.
39. Gom Wetterwald A, Hofstetter W, Cecchini MG et al. Characterization and cloning of the E11 antigen a marker expressed by rat osteoblasts and osteocytes. *Bone* 18: 125-132; 1996.
40. Raica M, Cîmpean AM, and Rîbattu D. The role of podoplanin in tumor progression and metastasis. *Anticancer Res* 28: 2997-3006; 2008.
41. Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A et al. Podoplanin, novel 43 kDa membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am J Pathol* 151: 1141-1152; 1997.
42. Lau SK, Weiss LM and Chu PG. D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma and embryonal carcinoma: a comparative immunohistochemical study with KIT(CD117) and CD30. *Mod Pathol* 20: 320-325; 2007.
43. Kato Y, Keneko MK, Kuno et al. İnhibition of tumor cell-induced platet aggregation using a novel anti-podoplanin antibody reacting with its platet-aggregation-stimulating domain. *Biochem Biophys Res Commun* 349: 1301-1307; 2006.
44. Schmid H, Henger A, Cohen CD et al. Gene expreeion profiles of podocyte associated molecules as diagnostic marker in acquired proteinuric diseases. *J Am Soc Nephrol* 14: 2959-2966; 2003.
45. Levidiotis V and Power DA. New insights into the molecular biology of the glomerular filtration barrier and associated disease. *Nephrology* 10: 157-166; 2005.
46. Mozes SN, Khalifa MA et al. Immunotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol* 21: 1147-1155; 2008.

47. Ordonez NG, Podoplanin: A novel diagnosis immunohistochemical marker. *Adv Anot Pathol* 13: 83-88; 2006.
48. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H et al. Angiosarcomas Express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries. *Am J Pathol* 154: 385-394; 1999.
49. Suurmeijer AJH and Fletcher CDM. Papillary haemangioma. A distinctive cutaneous haemangioma of the head and neck area containing eosinophilic hyaline globules. *Histopathology* 5:638-648; 2007.
50. Kahn HJ, Bailey D and Marks A. Monoclonal Antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 15(4): 434-440; 2002.
51. Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 46: 396-402; 2005.
52. Hinterberger M, Reineke T, Storz M et al. D2-40 and calretinin-a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcomatoid differentiation. *Mod Pathol* 20: 248-255; 2007.
53. Mimura T, Ito A, Sakuma T et al. Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA and TTF-1. *American Cancer Society* 109: 933-938; 2007.
54. Chu AY, Litzky LA, Pahsa TL et al. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 18: 105-110; 2005.
55. Ordonez NG, Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma an update. *Arch Pathol Lab Med* 129: 1407-1414; 2005.
56. Nakamura Y, Kanemura Y, Yamada T et al. D2-40 antibody immunoreactivity in developing human brain, brain tumors and cultured neural cells. *Mod Pathol* 19: 974-984; 2006.
57. Shibahara J, Kashima T, Kikuchi Y et al. Podoplanin is expressed in subsets of tumors of the central nervous system. *Virchows Arch* 448: 493-499; 2006.
58. Jokinen CH, Dadras SS, Goldblum JR et al. Diagnostic implication of podoplanin expression in peripheral nerve sheath neoplasms. *Am J Clin Pathol* 129: 886-893; 2008.

59. Huse JT, Bailey D and Zhang PJ. D2-40 functions as an effective chondroid marker distinguishing true chondroid tumors from chordoma. *Acta Neuropathol* 113: 87-94; 2007.
60. Plaza JA, Ortega PF, Stockman DL et al. Value of P63 and podoplanin (D2-40) immunoreactivity in the distinction between primary cutaneous tumors and adenocarcinomas metastatic to the skin: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 79 cases. *J Cutan Pathol* 37: 403-410; 2010.
61. Han TY, Chang HS, Lee JHK et al. A clinical and histopathological study of 122 cases dermatofibroma (Benign Fibrous Histiocytoma). *Ann Dermatol* 23(2): 185-191; 2011.
62. Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 98: 77-87; 2007.
63. Swaby MG, Evans LE, Fletcher CDM et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with unusual sarcomatous transformation: A series of 4 cases with molecular confirmation. *Am J Dermatopathol* 33(4): 354-360; 2011.
64. Voth H, Landsberg J, Hinz T et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(12): 1385-1391; 2011.
65. Angouridakis N, Kafas P, Jerjes W et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation of the head and neck. *Head & Neck Oncology* 3: 5; 2011.
66. Tan AWH and Tan SH. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological analysis of 10 cases in Asians. *Austr J Dermatol* 45: 29-33; 2004.
67. Domanski HA and Gustafson P. Cytologic features of primary, recurrent, and metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 96: 351-361; 2002.
68. Canelas MMC, Cardoso JCPS, Andrade PF. Fibrous histiocytomas: histopathologic review of 95 cases. *An Bras Dermatol* 85(2): 211-215; 2010.
69. Elston D, Ferringer T. Fibrous tumor. In: *Dermatopathology-Requisites in Dermatology*. Philadelphia, Elsevier s: 313-344; 2009.

70. Steffen C, Ackerman A. Induction of folliculo-sabaceous units by dermatofibroma. In: *Neoplasms with sebaceous differentiation*. Philadelphia, Lea & Febiger s: 329-345; 1994.
71. Korkolis DP, Liapakis LE and Vassilooulos PP. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinicopathological aspects of an unusual cutaneous tumor. *Anticancer Research* 27: 1621-1634; 2007.
72. Fernandez FA, Manjon JA. Mitosis in dermatofibroma: A worrisome histopathologic sing that does not necessarily equal recurrence. *J Cutan Pathol* 35(9): 839-842; 2008.
73. Gleason BC and Fletcher CDM. Deep “Benign” fibrous histiocytoma: Clinicopathologic analysis of 69 cases of rare tumor indicating occasional metastatic potential. *Am J Dermatopathol* 32: 354-362; 2008
74. Goldblum JR. Mesenchymal tumors of the GI tract. In: *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*, 2nd. Ed. Elsevier, China s: 694-699; 2009.
75. Tadashi T. TDT(-), KIT (+), CD34(+), CD99(+) precursor Tlymphoblastic leukemia/lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 5(2): 167-170; 2012.
76. Kim HJ, Lee JY, Kim SH et al. Stromelysin-3 expression in the differential diognosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with factor XIIIa and CD34. *Brit J Dermatolgy* 157: 319-324; 2007.
77. Sachdev R and Sundram U. Expression of CD163 in dermatofibroma, cellular fibrous histiocytoma and dermatofibrosarcoma protuberans comparison with CD68, CD34 and factor XIIIa. *J Cutan Pathol* 33: 353-360; 2006.
78. Labonte S, Hanna W and Chamkhaleh BB. A study of CD117 expression in dermatofibrosarcoma protuberans and cellular dermatofibroma. *J Cutan Pathol* 34: 857-860; 2007.
79. Wang L, Xiang YN, Tu YT et al. Collagen triple helix repeat containing-1 in the differential diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma. *Brit J Dermatolgy* 164: 135-140; 2011.
80. Hansen T, Katenkamp K and Katenkamp D. D2-40 staining in sinonasal-type hemangiopericytoma-further evidence of distinction from conventional hemangioperistoma and solitary fibrous tumor. *Wirchows Arch* 448: 459-462; 2006.

81. Wang Y, Sun J, Gu Y et al. D2-40/podoplanin expression in the human placenta. *Placenta* 32: 27-32; 2011.
82. Mahalingam M, Ngugen LP, Richards JE. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from metastatic adenocarcinoma to skin: an immunohistochemical reappraisal using cytokeratin 15, nestin, P63, D2-40 and calretinin. *Mod Pathol* 23: 713-719; 2010.
83. Kalof AN and Cooper K. D2-40 immunohistochemistry-So far! *Adv Anat Pathol* 16: 62-64; 2009.
84. Iwakiri S, Nagai S, Katakura H et al. D2-40-Positive lymphatic vessel density is a poor prognostic factor in squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Surg Oncol* 16: 1678-1685; 2009.
85. Urabe A, Matsumoto T, Kimura M et al. Grading system of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 49: 493-497; 2006.
86. Kim TH, Lee SH, Lee HM et al. D2-40 immunohistochemical assessment of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 49: 493-497; 2006.
87. Rabban JT and Chen YY. D2-40 expression by breast myoepithelium: potential pitfalls in distinguishing intralymphatic carcinoma from in situ carcinoma. *Human Pathol* 39: 175-183; 2008.
88. Kaddu S and Leinweber B. Podoplanin expression in fibrous histiocytomas and cellular neurothekeomas. *Am J Dermatopathol* 31(2): 137-139; 2009.
89. Xu Y, Agose A, Kawashima H, et al. High-level expression of podoplanin in benign and malignant soft tissue tumors; Immunohistochemical and quantitative real-time RT-PCR analysis. *Oncol Rep* 25: 599-607; 2011.

