

T.C  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Patoloji Anabilim Dalı

DERMATOFİBROM, DERMATOFİBROSARKOMA  
PROTUBERANS VE FİBROSARKOMATÖZ  
TRANSFORMASYON GÖSTEREN DERMATOFİBROSARKOMA  
PROTUBERANS TANISINDA  
STROMELYSİN 3, APOLİPOPROTEİN D VE CD34  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİNİN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cansu KARAKAŞ

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Peyker TEMİZ

Manisa, 2007

T.C  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Patoloji Anabilim Dalı

DERMATOFİBROM, DERMATOFİBROSARKOMA  
PROTUBERANS VE FİBROSARKOMATÖZ  
TRANSFORMASYON GÖSTEREN DERMATOFİBROSARKOMA  
PROTUBERANS TANISINDA  
STROMELYSİN 3, APOLİPOPROTEİN D VE CD34  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİNİN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cansu KARAKAŞ

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Peyker TEMİZ

Manisa, 2007

Bilgisini, deneyimini aynı zamanda sevgisini benden esirgemeyerek önümü aydınlatan, kendimi meslek hayatına hazırlamamda katkısını asla unutmayacağım yol göstericim olan tez hocam Yrd. Doç.Dr. Peyker Temiz'e, ikinci ailem kabul ettiğim bölümümüzde teknolojinin tüm olanaklarından yararlanabileceğimiz çalışma koşullarını bizlere sağlayan, bilgisine hayran olduğum ve ve her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu'na, ihtiyacım olduğu her durumda yardım ve desteğini sunan, emeklerini ödeyemeyeceğim Prof. Dr. Aydın İşisağ'a, sabrına, enerjisine ve bilgisine hayran olduğum, eğitimime katkılarını azımsayamayacağım Doç.Dr. Semin Ayhan'a, kısa bir süre çalışma şansı bulduğum değerli hocam Doç. Dr. M. Akif Demir'e, çalışkanlığı ve azmiyle bana her zaman örnek olan Yrd. Doç. Dr. Nalan Neşe'ye, ilişkilerimizde arkadaşlık ve dostluğun ön planda olduğu ve uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, beni kendi asistanlarından ayırmayarak bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan kaçınmayan ve tezime katkılarını esirgemeyen başta Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu ve Doç. Dr. Taner Akalın olmak üzere birlikte çalışma fırsatı yakaladığım Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına, özellikle tez döneminde olmak üzere eğitimim sürecindeki yardımlarını unutmayacağım teknisyen arkadaşlarıma ve tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Pınar Erbay DüNDAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olduğunu bildiğim, kalbimde taşıdığım ve hayat ışığım olan anneme, kendime hep örnek alacağım ağabeyime, babama ve desteklerini sürekli arkamda hissettiğim, ihtiyacım olan her an yanımda olan Kudret ve Ayşegül Karatepe'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu KARAKAŞ

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Benign Fibröz Histiyositom (Dermatofibrom)	2
2. Dermatofibrosarkoma Protuberans	13
3. Dermatofibrosarkoma Protuberansta Fibrosarkomatöz Transformasyon	18
4. Stromelysin 3	20
5. Apolipoprotein D	22
6. CD34	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA	54
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
VII. ÖZET	67
VIII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	69
IX. KAYNAKLAR	71

## KISALTMALAR

DF	Dermatofibrom
DFSP	Dermatofibrosarkoma protuberans
DFSP-FS	Fibrosarkomatöz değişim gösteren dermatofibrosarkoma protuberans
ST3	Stromelysin 3
MMP-11	Matriks metalloproteinaz 11
Apo D	Apolipoprotein D
HE	Hematoksilen-eozin
TBS	Tris tampon solüsyonu

## GİRİŞ

Derinin fibrohistiyositik tümörleri içerisinde yer alan ve çok çeşitli histopatolojik formlarda karşımıza çıkabilen dermatofibrom (DF) ve dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) lezyonlarının tedavisi ve prognozundaki farklılıklar nedeniyle bu lezyonlara kesin tanı vermek oldukça önem taşır (1-10). Özellikle derin yerleşimli, sellüler ya da atipik DF ile DFSP arasında zaman zaman büyük ayırıcı tanı sorunları yaşanmaktadır (1-10). Buna ek olarak DFSP lezyonlarında fibrosarkomatöz transformasyon gelişmesi (DFSP-FS) prognozu kötü yönde etkilemektedir (11-14). Bu tür lezyonlarda fibrosarkom alanlarının tanınması da güçlük yaratabilmektedir. Bu nedenle derinin fibrohistiyositik lezyonlarına kesin tanı koymak ve malign transformasyon alanlarını belirleyebilmek için rutin hematoksilen eozin (HE) boyama yöntemine ek olarak yardımcı immunohistokimyasal incelemeler gerekmektedir. Projemizde yer alan CD34, bu amaçla yaygın kullanılan bir immunohistokimyasal belirleyicidir (1-5). Stromelysin 3 (ST3) ve apolipoprotein D (Apo D) ise ayırıcı tanıda yararlı olduğu belirtilen ancak rutin uygulamada yeterince kullanılmayan yeni belirleyicilerdir (15-18).

Bu çalışmada ST3 ve Apo D'nin DF, DFSP ayırıcı tanısındaki yeri ve CD34 immunohistokimyasal belirleyicisine üstünlükleri olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır. Yine benzer şekilde DFSP lezyonlarındaki fibrosarkomatöz transformasyon alanlarının saptanması, yaygınlıklarının belirlenmesi amacıyla bu immunohistokimyasal belirleyicilerin kullanılıp kullanılmayacağına ortaya konması da amaçlar arasındadır.

## GENEL BİLGİLER

### DERİNİN FİBROHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLERİ

Işık mikroskopik özellikleri morfolojik olarak fibroblast ve histiyositlere benzeyen, günümüzde halen histogenezleri net olarak açığa kavuşmamış bir grup yumuşak doku tümörü “fibrohistiyositik tümörler” olarak tanımlanmıştır(1,2). Geçmişte fibrohistiyositik tümörler terimi fibroblastik özelliklere de sahip doku histiyositlerinden köken alan tümörler için kullanılmıştır ancak histiyositik köken bugün hâlâ tartışmalı olduğundan tanımlayıcı bir terim olan “fibrohistiyositik tümör” adı, genel olarak histiyositlere ya da fibroblastlara benzer hücrelerden oluşan lezyonlar için kullanılmaktadır (1).

Fibrohistiyositik tümörler, lokal rekürrens ve uzak metastaz potansiyelleri gözönüne alınarak “benign”, “intermediate” ve “malign” başlıkları altında toplanmaktadır (1,12,19).

### BENİGN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOM (DERMATOFİBROM)

#### Tanımlama

Benign fibröz histiyositom; storiform patern oluşturmuş, fibroblastik ve histiyositik hücrelerin oluşturduğu ve buna değişik derecelerde inflamatuvar hücreler, köpüksü histiyositler ve siderofajların eşlik ettiği benign bir tümördür (1-3).

Deride çoğunlukla dermis ve yüzeysel subkutis yerleşimli olan bu lezyonların benzerleri, derin yumuşak doku ve sporodik olarak parankimal organlarda da yerleşebilir(1). Deri yerleşimli formu “Dermatofibrom”, “Histiyositoma kutis”, “Nodüler supepidermal fibrozis”, “Sklerozan hemanjiom”

olarak da tanımlanmıştır (1-3,6). Bu terimlerin bir çoğu günümüzde kullanılmamaktadır. Bazı araştırmacılar, kutanöz fibröz histiyositomların kollagen içeriği baskın olanlarını dermatofibrom, lipid ya da hemosiderin yüklü histiyositlerin çoğunlukta olduğu lezyonları ise histiyositom olarak gruplandırmayı önerse de, bu ayırım lezyonlardaki histolojik çeşitlilik nedeniyle her zaman kesin olarak uygulanamamakta; kutanöz benign fibröz histiyositom ve dermatofibrom terimleri eşanlamlı olarak kullanılmaktadır(1).

### **Etiyoloji ve Patogenez**

DF'nin neoplastik bir süreç mi yoksa inflamatuvar bir reaksiyon mu olduğu halen net olmamakla beraber lokal travma, böcek ısırığı, aşı gibi süreçler sonrası gelişmesi, çoğunlukla değişik oranlarda inflamatuvar hücrelerin eşlik etmesi, başlangıçta daha sellüler olan lezyonun gelişimsel süreci ve son evrede fibrozise uğraması, spontan regrese olan olguların da bildirilmiş olması, inflamatuvar bir sürece sekonder gelişmiş olabileceğini düşündürmüştür (2,3,8,20-22). Düşük de olsa rekürrens gösterebilmesi ve nadiren metastaz yapabilmesi, yapılan sitogenetik çalışmalarda bazı DF subtiplerinde klonalitenin gösterilmesi ise neoplastik kökeninin olabileceğini düşündürmektedir (2,3,8,22,23).

Yapılan bir çok çalışmada atrofik varyantın klasik dermatofibromların geç evresi olduğu düşünülmüştür. İleri yaşlarda görülmesi bunu destekleyen bir bulgudur (7). Atrofik varyantın etyolojisi tam bilinmemekle birlikte yoğun elastik fibrillerin damarları çevreleyerek ya da dermal retraksiyona yol açarak ve damarları sıkıştırıp hasar vermesi, dolaşımı bozması ve atrofiye zemin hazırlaması olabilir (7).

Tümör hücrelerinin kökenini araştırmaya yönelik histokimyasal, immunohistokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalar tümör hücrelerinde lizozomal ve oksidatif enzimlerin var olduğunu ve fibroblastlardan daha çok histiyosit benzeri hücreler bulunduğunu göstermiştir (1). DF'lerin dörtte üçünde alfa 1 antitripsin gibi proteolitik ya da lizozomal enzimlerin saptanması, koloidal demir enjeksiyonundan sonra tümör hücrelerinde fagositik aktivitenin gözlenmesi, histiyositik orjini desteklemektedir.



X-kromozomuna bağlı androjen reseptör geninin metilasyon paterninden (HUMARA) yola çıkararak klonaliteyi araştıran bir çalışmada monoklonal genotipin histiyositik tip ve histiyositik komponenti baskın olan mikst formlarda saptanması ve fibrozisin belirginleştiği geç evrelerde klonalitenin azalması neoplastik komponenti başlıca histiyositlerin oluşturduğunu, buna sekonder reaktif ve veya reperatif süreçte fibroblastik komponentin arttığını düşündürmüştür (8).

Daha sonra yapılan çalışmalarda, fibröz histiyositomların önemli bir kısmında faktör XIIIa ve tenascin'in pozitif olduğu gösterilmiştir, bu tümörün dermal dendrosit kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür (1,3).

Diğer yandan proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA), vimentin, CD68 ve HAM56'yı kapsayan karşılaştırmalı bir çalışmada, DF hücrelerinin büyük oranda PCNA ve vimentin pozitifliği gösterdiği, buna karşın kk bir oranda CD68 ve HAM56 pozitifliği göstermesi proliferatif kompartmanı esas olarak mezenşimal/fibroblastik hücrelerin oluşturduğunu, arada ise reaktif histiyositlerin değişik oranlarda bulunduğunu göstermiştir (24).

Tümör hücrelerinin bir kısmı, özellikle sellüler varyant fokal alfa düz kas aktini pozitifliği göstermekte ve bu özellik, lezyonun myofibroblastik diferansiyasyonunu göstermektedir (2).

Başka bir çalışmada endotelde bulunan tubuler bir organel olan Weibel palade cisimleri bulundurması nedeniyle tümörün vasküler kökenli olabileceği iddia edilmiştir (1).

Elektron mikroskopik çalışmalarla tümörü oluşturan hücre spektrumu gösterilmiştir. Bu spektrumun bir ucunda myofibroblastik özellik kazanabilme yeteneğine sahip fibroblastlara benzeyen hücreler bulunmakta iken spektrumun diğer ucunda ise mitokondri ve fagolizozomları olan histiyositlere benzer yuvarlak hücreler bulunmaktadır. Histiyositik ve fibroblastik hücreler arasında geçişler de gösterilmiştir. Bu nedenle tümörün net olarak histiyositik mi yoksa fibroblastik kökenli mi olduğu hâlâ tartışmalıdır (1,2).

## **Klinik**

Dermatofibrom, genellikle erken veya orta erişkin yaşlarda yavaş büyüyen, ağrısız, solid, tek bir nodül şeklinde ortaya çıkar. Erken lezyonlar kırmızımsı renktedir ve genellikle hızlı gelişim gösterir. Lezyon eskidikçe kahverengi, olağan deri rengine benzer görünüm alır. Bazen hemosiderin birikimine bağlı siyah renk alabilir, bu tür lezyonlar malign melanomla karışabilmesi açısından önem taşır (1-3).

Genellikle 1 cm'den küçüktür ancak dev lezyonlar da bildirilmiştir (1,2).

Derinin herhangi bir bölgesinde görülebilirse de en sık ekstremiteleri tutar(1-3,9,25). Yaşlı hastalarda gövde veya nadiren yüz yerleşimi de bildirilmiştir (2,3,11). Tümörlerin yaklaşık üçte biri multipl ve metakron gelişim gösterebilir (1,25). Multiple lezyonlar immunsupresyonun işareti sayılır. SLE, Sjögren,hastalığı, myastenia gravis, ülseratif kolit, AIDS ya da transplantasyon gibi immunsupresif tedavi uygulanan hastalıklarda ortaya çıkabildiği saptanmıştır (1-3).

Lezyon eskidikçe zamanla hyalinize olur, sellülaritesi azalır, deprese bir görünüm alabilir ve bu genellikle "sklerozan" ya da "atrofik varyant" olarak tanımlanır(1,7). Literatürde bildirilmiş az sayıda atrofik dermatofibrom olgusu olmakla birlikte bunlar daha ileri yaşlarda ve kadınlarda, sırtın üst kısmında yerleşme eğilimindedir (5,7).

Derin yerleşimli DF'ler daha az sıklıkla görülmekle birlikte, nedeni derin yerleşimi nedeniyle klinik olarak geç farkedilmesine bağlanabilir (1). Bu lezyonlar, kutanöz olanlar gibi, genellikle ekstremitelerde, daha çok bacakta yerleşirler. Ortalama 20-40 yaşları arasında görülürler (20). Sıradan DF'lere göre daha büyük olma eğilimindedirler. Genellikle 3 cm'den küçük olan kutanöz fibröz histiyositomlardan farklı olarak yaklaşık yarısı eksize edildiklerinde 5 cm'den büyüktür (1,20,25). Derin penetrasyon gösteren ve klasik DF'den farklı olarak subkutan doku tutulumu gösteren bu lezyonların DFSP erken lezyonlarından ayırım gücüdür (8,20,25).

## **Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler**

DF'ler, makroskopik olarak iyi sınırlı sarı-beyaz renkli lezyonlardır. Bazen fokal kanama alanları içerebilirler.(1,3)

Mikroskopik olarak dermis ve bazen subkutis yerleşimli, nodüler, sellüler bir proliferasyon olarak izlenir. Çoğunlukla gevşek storiform paternde dizilmiş kısa fasiküller oluşturan fibroblastik hücrelerle karakterlidir (1-3).

Dermatofibromu oluşturan hücreler iyi diferansiye, atipi içermeyen, mitotik aktivitesi nadir, benign görünümde hücrelerdir. Bazen şeffaf ya da hiperkromatik nükleuslu, oldukça pleomorfik görünümde “monster” hücreleri olarak tanımlanan hücreler de görülebilir(1-3,25). Bunların dejeneratif değişikliğe bağlı oluştukları bu nedenle prognostik bir önem taşımadıkları gösterilmiştir (1). Lezyonda mitoz ve pleomorfizmin beraber bulunması malignite yönünde uyarıcı, önemli bir bulgudur (1-3).

Bazen iğsi hücrelere yuvarlak histiyositik hücreler eşlik eder, nadiren bu komponent daha baskın olabilir. Fagosit edilmiş lipid ve hemosiderin içeren multinükleer ya da “Touton tipi dev hücreler” dermatofibromun tipik bir özelliğidir Tümöre değişik derecelerde lenfositler ve ksantom hücrelerinden oluşan inflamatuvar reaksiyon eşlik eder (1-3,25).

Stroma ince bir kollagen ağı ile hücreleri ayırır. Nadiren damarlar ve stroma belirgin hyalinizasyon gösterebilir ki bu durum, “sklerozan hemanjiom” teriminin yanlış bir adlandırma olarak geçmişte kullanılmasına yol açan özelliktir (1, 3).

Üstteki epidermis sıklıkla değişik derecelerde, akantoz, retelerde uzama ve birleşme gibi hiperplazik değişiklikler ve hiperpigmentasyon gösterir (1-3). Epidermiste bazen psödoepitelyomatöz hiperplazi, seboreik keratoz, sebace hiperplazi, epidermolitik hiperkeratoz, fokal akantoliz hatta nadiren Bowen hastalığı görülebilir. İmmatür kıl folliküllerinin proliferasyonu bazen trikoblastomu andırır(2).

Epidermis ile tümör arasında kalınlığı değişen sağlam bir zon (Grenz zonu) bulunur. Lateral sınırlar çok keskin değildir ve dermal kollagen ile içiçe geçerek sonlanır. Derin sınırdaki tümör çoğunlukla düzgün konturludur ya da daha az oranda subkutise küçük ışımsal uzanımlar gösterebilir (1- 3,25).

Çoğu dermatofibrom, lezyonun gelişimine ya da travmaya sekonder kistik alanlar, hemoraji ya da hyalinizasyon içerebilir (1, 3). Hemoraji belirgin ise tümör hücreleri içinde belirgin hemosiderin birikimi olur ve bu “Anevrizmal fibröz histiyositom” olarak tanımlanır (1-3). Lezyonda şeffaf hücre değişikliği, granüler hücre değişikliği, nükleer palizadlanma, belirgin hyalinizasyon, lipidizasyon gibi değişiklikler de nadiren görülebilir. Bu değişikliklerin tümör çevresinde gelişen reaktif mezenşimal yanıtı bağlı değişiklikler olduğu düşünülmüştür (1). Müsinöz stromal değişiklikler de görülebilir(10). Bazen aynı lezyon içinde iki yada daha fazla patern birlikte bulunabilir (9). Bu paternlerin yapısal, sellüler ve stromal olarak lezyonun %10’undan fazlasını oluşturması halinde “Kombine dermatofibrom” olarak tanımlanır, prognostik bir farklılıkları yoktur (9). Kombine DF’ler, tüm DF’lerin yaklaşık %10’unu oluşturur(9).

Zaman geçtikçe DF’ler fibrotik ve hiposellüler bir hal alır (1-3).

Derin yerleşimli fibröz histiyositomlar ise kutanöz forma benzemekle birlikte genellikle bunlarda storiform patern daha belirgin, ksantom hücreleri gibi sekonder elementleri ise daha azdır(1,25). Stroma genellikle miksoid ya da hyalinizedir. Sık olmamakla birlikte yoğun kollagen bantlar, hatta metaplastik osteoid bile görülebilir (1). Bazen derin yerleşimli fibröz histiyositomlar benign hemanjioperisitoma benzer alanlar bulundurabilir(1,9).

### **Dermatofibrom Varyantları**

Dermatofibrom tanısını koyarken genellikle zorluk çekilmezken tanımlanmış değişik histolojik varyantlar tanı sorunu yaratabilecekleri ve klinik gidiş farklılıkları gösterebilecekleri için önem taşırlar(2,3,9,26,29).

Bu varyantlar şunlardır:

- Sellüler fibröz histiyositom
- Anevrizmal fibröz histiyositom
- Epiteloid fibröz histiyositom
- Atipik (psödosarkomatöz) fibröz histiyositom
- Lipidize fibröz histiyositom
- Berrak hücreli fibröz histiyositom

- Palizading kutanöz fibröz histiyositom
- Atrofik dermatofibrom

Diğer nadir varyantlar şunlardır: Osteoklast benzeri dev hücreler içeren form, granüler hücre değişikliği, kolesterol birikimi, fokal düz kas proliferasyonu, belirgin miksoid değişiklik ve keloidal değişiklik gösteren formlar. Yakın zamanda likenoid, ülsere ve eroziv varyantlar da tanımlanmıştır (1-3,9,26,27).

Sellüler fibröz histiyositom ve epiteloid formlar haricinde görülen alt tipler, nadir görülen formlardır. Sellüler form, daha yüksek rekürrens oranı ve agresiv davranışı nedeniyle, epiteloid form ise melanositik lezyonlarla karışabilmesi açısından önem taşır (1).

*Sellüler fibröz histiyositom:* Fibröz histiyositomların iğsi hücrelerin oluşturduğu daha uzun, sellüler fasiküllerle karakterli küçük bir kısmı, “Sellüler fibröz histiyositom” olarak tanımlanır ve daha yüksek lokal rekürrens oranına sahiptir. Geçmişte bu lezyonlar için “Subkutanöz yayımlı dermatofibrom” ya da “Lokal rekürrens potansiyeline sahip dermatofibrom” terimleri de kullanılmıştır (1-3,23).

Tüm kutanöz fibröz histiyositomların yaklaşık %5'ini oluşturur, genç erişkinlerde ve erkeklerde sık görülür. Baş, boyun ve ekstremitelerde yerleşmeye eğilimlidir. Genellikle klasik fibröz histiyositomlardan daha büyük boyuttadır (1-3,23).

Mikroskopik olarak oldukça sellüler ve uzun fasiküler büyüme paterni daha baskın olan lezyon, daha az inflamatuvar element ve dev hücreler içeren tombul iğsi hücrelerle karakterlidir. Mitotik aktivite daha yüksek (ortalama 3/10 BBA), subkutanöz yayılım daha yaygındır (1,3,26). Yaklaşık %10 oranında santral nekroz görülebilir(1,2).

Lokal rekürrens oranı benign fibröz histiyositoma göre yüksek olmakla birlikte (%26), sellülaritenin yanı sıra subkutan dokuya düzensiz uzanım da rekürrensi eşit oranda etkileyen önemli bir faktördür. Metastaz nadir olmakla birlikte bölgesel lenf nodları ve akciğer metastazı bildirilmiştir, bir olguda falanks erozyonu görülmüştür (2-3,26).

Leiomyosarkom, dermatofibrosarkoma protuberans ve kutanöz perinöromla ayırımı önemlidir (2,28).

*Epiteloid fibröz histiyositom:* Görülebildiği yaş aralığı geniştir ve yerleşim yeri oldukça değişkendir. Polipoid kırmızı bir nodül şeklinde başlayan nadir lezyondur ve görünümü pyojenik granüloma benzer (1-3).

Histolojik olarak çoğu tümör yüzeyleydir, nadiren yüzeysel subkutise ilerler. En az %50'si yuvarlak, epiteloid görünüme sahip hücrelerden oluşur. Bu hücreler, bol eozinofilik sitoplazmalı büyük, poligonal ya da yuvarlak nükleuslu, eozinofilik nükleolusludur. Binükle ve multinükle hücreler yaygındır (1,2,28). Klasik fibröz histiyositomla geçiş alanları içerir.

Bu lezyonun önemi, perinöroma ve spitz nevüsle karışabilmesidir ancak FXIIIa pozitifliği ve S 100 negatifliği ayırıcı tanıda önemlidir (1,3,28).

*Anevrizmal fibröz histiyositom:* Benign fibröz histiyositomların %1-2'si kistik hemorajik değişiklik gösterir ve "anevrizmal fibröz histiyositom" olarak adlandırılır (1, 5). Erken ya da orta erişkin yaşta, daha sık olarak kadınlarda, ekstremitelerde, mavi-kahverenkli bir nodül olarak ortaya çıkar (2). Lezyon içi hemorajiye bağlı genişleyerek hızla büyüme gösterebilir. Mavi ya da siyah renkleri nedeniyle görünümü melanositik ya da vasküler bir lezyonla karışabilir (1-3).

Histolojik incelemede, kavernöz vasküler kanalları anımsatan ancak endoteli olmayan, duvarında tümöral hücre grupları bulunan, kanla dolu yarık benzeri veya kistik düzensiz büyük boşluklarla karakterlidir. Komşu solid alanlar sıklıkla sellülerdir ve benign fibröz histiyositom görünümündedir. Mitoz yaygındır. Hemosiderin birikimi görülebilir (1-3,26).

Bu formda %20 rekürrens oranı bildirilmiştir. Metastaz, bölgesel lenf nodu tutulumu şeklinde, bir olguda bildirilmiştir(2,26). Bu olgu da boyun yerleşimli olduğu için metastazdan çok tümör yayılımı olabileceği düşünülmüştür (2).

Ayırıcı tanıda önemli yeri olan anjiomatoid fibröz histiyositom, subkutanöz yerleşimi, daha monomorfik içsi hücrelerden oluşması ve genellikle desmin pozitifliği ile anevrizmal fibröz histiyositomdan ayrılır (2).

*Atipik (psödosarkomatöz) fibröz histiyositom:* “Monster hücreleri içeren histiyositom” olarak ta bilinir. Çoğunlukla kol ve bacaklarda, daha az oranda gövde, baş ve boyunda yerleşir. Lezyon genellikle papüler ya da nodüler, bazen polipoid görünümde olabilir (2).

Histolojik olarak lezyon dermis yerleşimli olup olguların üçte birinde subkutise uzanım gösterebilir. Bazı alanlarda tümör tipik fibröz histiyositom görüntüsündedir ancak değişik oranlarda iri, düzensiz, pleomorfik nükleuslara sahip, nükleol belirginliği gösteren hücreler içerir. Pleomorfizm oldukça belirgin olabilir, mitoz oranı değişmekle birlikte yüksek olabilir, atipik mitotik figürler görülebilir (2) Genellikle lokal rekürrens oranı düşüktür. Geniş bir seride yalnızca iki hastada metastaz saptanmış ve bunlardan birinde sistemik yayılıma bağlı ölüm gerçekleşmiştir (2,26).

Atipik fibröz histiyositom atipik fibroksantomla karıştırılmamalıdır. Atipik fibroksantom tamamen farklı bir klinikle ortaya çıkar ve diffüz pleomorfizm, sitolojik atipi ve belirgin oranda artmış mitoz gösterir (2).

*Lipidize fibröz histiyositom:* Alt bacakta polipoid sarı renkli bir lezyon olarak ortaya çıkar. Histolojik olarak köpüksü makrofajlardan zengin, bol, keloidal, hyalinize kollagen bantları ile çevrelenmiş bir lezyon görünümündedir (2).

*Şeffaf hücreli fibröz histiyositom:* Bu lezyon, belirgin bir klinik farklılığı olmayan, lezyonu oluşturan hücrelerin belirgin şeffaf hücre değişikliği gösterdiği nadir bir fibröz histiyositom alt tipidir (2,29). Yapısal ve morfolojik özellikleri belirgin farklılık göstermemekle birlikte bazen tümör görüntüsünde olmayabilir (2). Bu varyantın şeffaf hücreli karsinomlar, ksantogranüloamatöz reksiyonlar, balon hücreli nevus gibi deri lezyonlarından ayrımı önemlidir (1, 2, 29).

*Palizatlı kutanöz fibröz histiyositom:* Histolojik olarak belirgin nükleer palizatlanma gösteren ve sıkça akral bölge yerleşimli bir lezyondur (2).

*Atrofik dermatofibrom:* Muhtemelen dermatofibromların son evresi olarak değerlendirilen ve karakteristik olarak depresif ya da retrakte bir lezyon görünümünde, sıkça skar dokusuna benzeyen bir fibröz histiyositom alt tipidir. Histolojik olarak hiposellüler ve belirgin hyalinize kollagen içerir (2,7).

### **İmmunohistokimya**

DF'ler vimentin ile pozitifdir(9). Bu tümörlerdeki makrofajlar ve fibroblastlar anti-metallothionein ailesinden belirleyiciler olan FXIIIa ve/veya E9 pozitifliği göstermektedir ki bu hücrelerin neoplastik mi yoksa tümöre eşlik eden hücreler mi olduğu tartışmalıdır. Bu iki belirleyici, geç evrede, sklerotik lezyonlarda, ya da dejeneratif müsinozisin belirginleştiği durumlarda negatifleşir (1,3,6,9,10,20,30).

Bunlar dışında dermatofibrom, reaktif monosit ve makrofajları boyayan KiM1p, yine makrofaj belirleyicileri olan PGM1 ve CD68 ile de pozitiflik gösterir (3,9,10). Bu belirleyiciler, genellikle tümör içindeki dev hücrelerde pozitifdir (9).

Düz kas aktini özellikle fibroblastik hücrelerin küçük bir kısmında boyanırken NK1C3 (CD57) başlıca granüler hücreli, şeffaf hücreli, myofibroblastik ve nörotekoma benzeri varyantlarda olmak üzere DF'lerde değişik oranlarda pozitiflik gösterir (3,9,10).

Bazı durumlarda CD34, DF'nin periferinde belirgin pozitiflik gösterebilmektedir, bunun reaktif stromal doku cevabına bağlı olduğu düşünülmektedir (1,3,6,31).

### **Ayırıcı Tanı**

DF'lerle ayırıcı tanı yapılması gereken antitelerin başında DFSP ve malign fibröz histiyositom gibi fibrohistiyositik tümörlerin agresif formları gelmektedir (1-3,19,25). DFSP de DF gibi dermis ve subkutis yerleşimlidir. Subkutan dokuya uzun demetler halinde düzensiz ışınsal uzanımlar gösterir.



Epidermisle lezyon arasında genellikle sağlam dermis alanı bulunmaz. Sınırları daha infiltratiftir (1-3,20,25). Daha uniformdur ve dev hücreler, inflamatuvar hücreler ve ksantomatöz elementlerden fakir sellüler bir yapıdadır. Fasiküller ince, silindirik şekilli ve uzundur. Storiform patern belirgindir(1,3,19,25).

İmmun belirleyiciler de tümörler arasında belirgin farklılık göstermektedir. CD34, DFSP'de büyük oranda uniform, güçlü bir boyanma gösterirken faktör-XIIIa nadir hücrelerde pozitifdir (1-3,5,6,18,19,30-33). DF'ler de bazen her iki belirleyici ile boyanma gösterebilir, ancak boyanma paternleri DFSP ile belirgin farklılık gösterir (12).DF'de hücrelerin büyük bir bölümü faktör-XIIIa ile boyanırken CD 34 ile genellikle boyanma göstermez ya da bazen periferik bir CD34 pozitifliği gözlenebilir (1,3,12,31).

Malign fibröz histiyositom derin yerleşimli oluşu, pleomorfizmi, hemoraji, nekroz alanları içermesi, mitoz oranının yüksekliği ile benign fibröz histiyositomdan ayrılabilir (1,3).

Bazen Kaposi sarkomu ile de karışabilir ancak Kaposi sarkomunda özellikle nodül ve tümör evresinde içsi hücrelerin oluşturduğu fasiküller arasındaki ekstravaze eritrositler, dejenere eritrositlerin oluşturduğu pembe hyalin globüller, CD31 ve CD34 pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcıdır (3).

DF'ler, nodüler fasiit, nörofibrom, leiomyom gibi diğer benign lezyonlarla sıkça karışabilmektedir. Schwannom, nevüs veya renal hücreli karsinom ayırıcı tanıların dışında dışlanmasında immunohistokimya yardımcı olur (9).

### **Prognoz**

DF'ler, genel olarak benign tümörlerdir, lokal eksizyon sonrası %5'ten azında rekürrens bildirilmiştir. Derin yerleşim, infiltratif sınırların varlığı, büyüklük, sellülarite, mitoz, pleomorfizm, nekroz, anevrizmal değişiklikler ve tam olmayan lokal eksizyonlar rekürrensi etkileyen önemli faktörlerdir (1,3,26).

Günümüze kadar literatürde sınırlı sayıda bildirilmiş fibröz histiyositom metastazı bulunmaktadır ve bunlar bölgesel lenf nodları ve akciğer tutulumu olarak ortaya çıkmıştır (1,26). Literatürde bildirilmiş dört

akciğer metastazı olgusunun tümü erkektir. Bildirilen tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde metastatik benign kutanöz fibröz histiyositomların daha erken yaşlarda, sıkça sırt, boyun, diz yerleşimli oldukları, ve rekürrenslerden sonra ortaya çıktıkları, sellüler ve anevrizmal subtiplerde daha sık görüldükleri söylenebilir(1,3,26).

Metastatik lezyonlar, primer lezyona benzer morfolojik özelliklerde ve benign görünümündedir. (1,25,26).

### **ORTA DERECEDE (İNTERMEDIATE) MALİGNİTE POTANSİYELLİ FİBROHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER**

Bu gruba dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP), dev hücreli fibroblastom, anjiomatoid fibröz histiyositom, pleksiform fibröz histiyositom ve yakın zamanda bu gruba dahil olan yumuşak dokunun dev hücreli tümörü girmektedir (1-3,19).

Bu tümör grubu, özellikle geniş eksize edilmediği zaman yüksek oranda lokal rekürrens ve nadiren lenf nodu ve akciğer metastazı yapabilme özelliğine sahiptir (19,34). Sıkça genç ve orta erişkin yaşta, bazı alt tipleri ise çocukluk çağında ve nadiren konjenital çağda görülür (1,13,34,35).

Burada araştırmamıza konu olan DFSP ele alınacaktır.

### **DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS**

İlk olarak 1924' de Darier ve Fernand tarafından "Progresif ve rekürren dermatofibrom" olarak tanımlanan DFSP, belirgin storiform paternle karakterli nodüler deri tümörüdür (1). En yaygın orta derecede malignite potansiyelli fibrohistiyositik tümördür (1,12,19). DF'den temel olarak daha infiltratif paterne sahip olması ve yüksek oranda lokal rekürrens riski taşıması ile ayrılır. Metastaz nadir olmakla birlikte geç evrede olabilir (1,3,19).

#### **Etiyoloji ve Patogenez**

DFSP, fibroblast kökenli tümörler grubunda sınıflandırılmaktadır (3).Tümörün genetik kökenine yönelik yapılan araştırmalarda, ilk olarak 1990 yılında

DFSP ve dev hücreli fibroblastomda t(17;22)(q22;q13) translokasyonundan kaynaklanan bir ring kromozom saptanmıştır (3,12,13,19). Bu ring kromozom, 17. ve 22. kromozomlardan kaynaklanan amplifiye sekanslar içermektedir. Bu genetik olay, 17. kromozomda yerleşmiş COL1A1 geni ile kromozom 22'de yerleşmiş PDGF-beta geni arasında füzyona ve şimerik bir füzyon proteini üretilmesine yol açmaktadır (1,3,12,13,18,19,23). Bu protein fonksiyonel PDGF-beta olarak davranır ve otokrin bir PDGF-beta stimülasyonu olur. PDGF-beta aşırı üretimi, hücre proliferasyonuna ve malign transformasyon ve büyümeye yol açan sürekli antiapoptotik sinyaller gönderilmesine yol açar (1,3). Günümüzde bütün DFSP tiplerinde aynı spesifik sitogenetik anomali olduğu gösterilmiştir (12,13,19). Bunlara dayanarak DFSP kemoterapotik tedavisinde PDGF-beta içeren Imatinib mesylate (ST1-571) spesifik tirozin kinaz kullanılmaktadır (12,19).

Ayrıca CD34 pozitifliği, DFSP'nin dermal dendrositlerle yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir (3).

### **Klinik**

Tipik olarak erken ya da orta erişkin yaşta, nodüler kutanöz kitle olarak ortaya çıkar. Önceleri çocukluk çağında nadir olduğu bildirilmişse de yıllar içerisinde çocuk ve konjenital olgulara ait yayınlar giderek artmaktadır (1,3,13,34,35). Bunun nedeni, lezyonların çocukluk çağında başlasalar bile sessiz bir büyüme döneminden sonra ancak erişkin çağda fark edilebilmeleri olabilir (1,12). Konjenital lezyonların özellikle erken dönemlerinde zengin damarlanmaları ve genellikle non-protuberan, atrofik görünümüleri nedeniyle tanınmaları zordur (13,35).

Erişkinlerde görülen formu erkeklerde daha sık, genellikle gövde ve proksimal ekstremite yerleşimli iken çocuk olgularda sırt, ve akral bölgelerde yerleşir (1,3,19,25,34-36). Literatürde vulva ve parotis yerleşimi de bildirilmiştir (1, 3).

Olguların %10-20'sinde travma öyküsü saptanmıştır (1,3,35). Yanık ve cerrahi skar dokusu ya da BCG aşı yeri üzerinde gelişen olgular da

bildirilmiştir. Diğer bir ilgi çekici nokta ise hamilelik dönemindeki büyüme hızında artıştır (1, 3).

Çoğunlukla yıllar içerisinde yavaş bir büyüme hızına sahiptir. İlk evrede, iyi sınırlı plak benzeri, çevresi kırmızı ya da mavi renk değişikliği gösteren bir lezyon olarak başlar bu evrede morfea ya da morfea benzeri bazal hücreli karsinom ya da skleroderma ile karışabilir (1,3,5,12,19,35). Nadiren plak yerine multipl küçük subkutanöz nodüller şeklinde başlar(1,25). Daha sonraki evrede plak yavaşça büyür, sonunda hızlı bir büyüme dönemine girerek bir veya birden fazla nodüle dönüşür. Tam olarak olgunlaştığında ise karakteristik protuberan görünümünü alır (1,3,12).

Literatürde, klinik olarak tipik formdan farklı şekilde nodüler gelişim göstermeksizin deprese lezyonlar halinde ortaya çıkan ve bu şekilde ilerleme gösteren atrofik DFSP formları da bildirilmiştir (5,6,36). Bu lezyonlar kadınlarda ve daha sık olarak gövdede yerleşme eğilimi gösterir (5,6). Klinik olarak geç tanınmaları ve atrofik DF, morfea, anetoderma, atrofoderma, atrofik skar, morfea benzer BCC ile karışabilmeleri açısından önem taşırlar (5,6,35). Epidemiyolojileri, klinik gidişleri ve histolojileri, diğer DFSP'ler ile aynıdır(6).

### **Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler**

Çoğu tümör, nodül evresinde eksize edilir. Cerrahi sırasında ortalama çap, yaklaşık olarak 5 cm.dir. Makroskopik olarak çoğunlukla solid, yüzeyden kabarıklık yapan, gri- beyaz, deri ve subkutisi tutan kitleler şeklinde izlenir. Multipl kitleler genellikle rekürren lezyonlarda izlenir. Üstteki deri gergin ya da ülser olabilir (1,3,25).

Bazen jelatinöz değişiklik, hemoraji ya da kistik değişiklikler izlenebilir, ancak nekroz nadirdir (1,3,25). İskelet kası tutulumu büyük ve rekürren lezyonlarda izlenebilir(1,25).

Mikroskopik olarak dermisi ve subkutisi diffüz olarak infiltre etmiştir. Epidermise ulaşabilir ya da sağlam bir zon bırakabilir (1, 3,25,36). Dermatofibromlarda karakteristik bir özellik olan üstteki epidermisin hiperplazi göstermesi, sık görülen bir bulgu değildir. Yüzeyel alanlarda ve periferinde,

çevre kollagen ile iç içe geçer. Derin alanlarda tümör septalar ve adneksler boyunca yayılır, subkutan yağ dokuyu yararak ilerler ve tipik olarak tanımlanan bal peteği görünümünü oluşturur (1,3,12,19,25,36).

Tümörün merkezi kısmı genellikle belirgin storiform patern oluşturmuş, uniform, elonge nükleuslu fibroblastlardan oluşur. DFSP diğer fibrohistiyositik neoplazmlarla kıyaslandığında storiform monoton paterni en belirgin grubu oluşturur. Genellikle pleomorfizm minimal, mitoz düşük ya da orta derecededir. Dev hücreler, ksantom hücreleri, inflamatuvar hücreler gibi sekonder elemanlar yoktur ya da az sayıdadır(1,3,12,19,31,34).

Tümör bazen klasik formundan saparak miksoid değişiklik alanları, myoid nodül gelişimi ya da dev hücreli fibroblastomdaki gibi dev hücreler gösterebilir (3,12,19,25,34). Miksoid alanlar, başlangıçta rekürren lezyonların özelliği gibi düşünülse de son yayınlar primer tümörlerde de görülebileceğini ortaya koymuştur (1,3). Miksoid değişiklik belirginleşirse, storiform patern azalır, vasküler patern daha belirgin hale gelir; bu durumlarda miksoid liposarkoma benzeyebilir(1,12,19). Myoid nodül oluşumunun myofibroblastik diferansiyasyona bağlı olduğu düşünülmüş ve genellikle damarlar çevresinde yerleşmesi nedeniyle tümöre karşı non-neoplastik vasküler bir yanıt olarak yorumlanmıştır (1,3,12,36).

Bunlar dışında daha nadir görülen kombine, sklerotik, granüler hücreli formlar tanımlanmıştır (36).

DFSP, nadiren fibrosarkomdan ayrılamayan alanlar barındırabilir (1,3,13,19,25,37). Bu özellik, dermatofibrosarkoma protuberansın fibrosarkomatöz varyantı başlığı altında ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

### **İmmunohistokimya**

Dermatofibrosarkoma protuberans, immunohistokimyasal olarak kuvvetli CD34 boyanması gösterir. Bu boyanma, tümörün dermisteki CD34 pozitif dendritik hücrelerle yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Güçlü ve diffüz CD34 pozitifliği, özellikle küçük biyopsilerde DF'den ayırimda oldukça önemlidir (1-3,5,6,13,19,30,35,36).

DFSP vimentin pozitifdir, FXIIIa pozitif olabilir (1,3,19,36). Yapılan çalışmalarda P75 (Düşük affiniteli sinir büyüme faktörü)'in tümör hücrelerinde pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (3). S100, düz kas aktini, desmin, sitokeratin, EMA negatiftir (1,3,19,30,36).

### **Ayırıcı Tanı**

DFSP'nin ayırıcı tanısında en önemli yeri diğer fibrohistiyositik neoplazmlar, özellikle derin yerleşimli dermatofibromlar oluşturur (1,3,5,12,19,30,36). Özellikle yüzeysel insizyonel biyopsilerde DF'lerden ayırım zorluk yaratabilir (12). DFSP ile DF arasındaki ayırıcı tanı kriterleri DF başlığında tartışılmıştır.

Benign nöral tümörlerden en çok nörofibromla karışabilir.

Nörofibromun nöral diferansiyasyon alanları içermesi, mitozun ve sellülaritenin çok belirgin olmayışı ve S100 pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcı olur(1,3,5,36).

DFSP'nin miksoid formu miksoid liposarkomla karışabilir (19).

### **Prognoz**

DFSP yaklaşık olguların yarısında lokal rekürrens gösterir (1-3). Tümörün çevre dokuya doğru yaygın infiltratif bir kenarla ilerlemesi, cerrahi eksizyonda yetersizliklere neden olmaktadır. Rekürrens oranı, geniş çıkarılmış olgularda %18 iken konservatif tedavi uygulanan olgularda %43 olarak bildirilmiştir. Eksizyon sınırı 3 cm ve üstündeyken %20 olan rekürrens oranı, 3 cm altındayken %41' e çıkmaktadır. Sonuç olarak, lokal rekürrens oranı, doğrudan doğruya eksizyonun genişliği ve yeterliliği ile koreledir(1). Bu nedenle 2-3 cm.lik bir sağlam doku ile eksizyon, standart yaklaşım olmalıdır(1,6,35,39,38). Geniş çıkarılmayan ya da postoperatif sınırları pozitif lezyonlarda radyoterapi önerilmektedir (1,6,39).

Lokal rekürrens genellikle ilk 3 yıl içerisinde gelişmekte ve multipl rekürrenslerde intervaller kısalmaktadır (1,3,19). Literatürde en kısa prerekürrent aralık 6 ay olarak belirtilmiştir (38).

Genel olarak ilerlemiş hasta yaşı, histolojik subtip, artmış mitotik indeks, sellülarite, mikroskopik (1 mm altında) rezeksiyon sınırı prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir (39).

DFSP'nin lokal agresif davranışına karşın metastaz nadirdir ve bu açıdan diğer sarkomlardan ayrı tutulmalıdır. Fibrosarkomatöz alanlar içermeyen DFSP'nin metastazı oldukça az görülür (%3-5) (1). Olguların dörtte üçünde hematojen yayılım ile akciğerlere ve dörtte birinde lenfatik yayılım ile bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. Beyin, kemik, kalp gibi organlara da metastaz bildirilmiştir (1,3).

### **DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANSTA SARKOMATÖZ TRANSFORMASYON (DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS'IN FİBROSARKOMATÖZ VARYANTI)**

DFSP'lerin küçük bir bölümünde fibrosarkomdan ayrılamayan alanlar ve nadiren malign fibröz histiyositom alanları bulunabilir (1,3,19,25,34,37,39). Daha agresif davranış ve uzak metastaz riski nedeniyle bu alanların tanımlanmaları büyük önem taşıdığı için bu tümörler için "Dermatofibrosarkoma protuberansın fibrosarkomatöz varyantı" terimi kullanılmaktadır (1,3,37).

Bu tümörler, genellikle klasik DFSP'lerle aynı klinik özellikleri taşır ve sarkom odakları DFSP alanlarının içinde yer alır (1,25,37). Yaş ortalamaları DFSP'ye benzer ya da biraz daha ileri olabilir. DFSP gibi gövde yerleşimi ön plandadır (37). Konjenital DFSP olgularında da fibrosarkomatöz değişiklik bildirilmiştir (13).

Fibrosarkom odaklarının, DFSP içinde yakın ilişkili ikinci bir neoplazm olarak mı yoksa daha sıradan DFSP içinde FS benzeri odaklar olarak mı tanımlanması gerektiği tartışmalıdır (37). DFSP'de gelişen sarkom tanısında halen sınırları net çizilmiş değilse de tanı için kullanılan bazı özellikler şunlardır:

Sarkom odağı tümörün en az %5-10 'unu oluşturmaktadır. Fibrosarkom alanlarında storiform patern tamamiyle kaybolur, uzun demetler oluşturmuş, nükleer atipi ve mitoz oranı daha yüksek, düz ya da hafif kıvrımlanmalar gösteren iğsi hücreler gözlenir(1,25,37,39). Komşu fasiküllerin hücreleri değişik açılardan kesişerek fibrosarkom için tipik olarak tanımlanan balık sırtı paternini oluşturur. Subkutan yağ dokunun yerini fibroblast fasikülleri alır (1,19,25,37). Mitoz klasik DFSP alanlarında 1-3 (5/10 BBA'dan az) iken bu alanlarda 7-15 arasında (5/10 BBA'dan fazla) değişmektedir ve Ki-67 proliferasyon indeksi aynı oranda artış gösterir(1,13,30,37,39) CD34 aktivitesi ise çevredeki DFSP alanlarıyla karşılaştırıldığında sarkomatöz değişiklik gösteren alanlarda tipik olarak azalmıştır (1,13).

Yapılan moleküler ve genetik çalışmalarda fibrosarkomatöz alanlar ve DFSP alanlarının genetik olarak aynı tümör hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (13). Fibrosarkomatöz transformasyonun p53 yolundaki mutasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (11,12,19).

DFSP'nin sarkomatöz formunda daha yüksek lokal rekürrens ve daha agresif gidiş ya da artan metastaz oranını ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (1-3,25,19,36,37,39). Mentzel ve arkadaşları ile Pizarro ve arkadaşlarının yaptıkları olgu sayısı yüksek araştırmalarda sarkomatöz değişiklik gösteren DFSP'lerde rekürrens oranı sırasıyla %58 ve %42; metastaz oranı sırasıyla %13.7 ve %33 olarak saptanmıştır. Ancak temiz cerrahi sınırlara ulaşan geniş eksizyon yapıldığında yineleme ve metastaz oranının DFSP ile aynı olduğunu savunanlar da vardır(1,19). Bu nedenle en uygun tedavi yöntemi lezyonun en az 3 cm salim sınırla fasyayı dahil ederek yapılan eksizyondur (38,39).

Bu lezyonların metastazları, başlıca akciğer, ikinci sıklıkla da bölgesel lenf düğümlerine olur. Metastazlar, ana tümöre benzeyebileceği gibi fibrosarkom benzeri daha pleomorfik görünümde de olabilir (1)



## İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

### **Stromelysin 3 (ST3) (MMP11)**

Ekstrasellüler matriks, hücreleri çevreleyen destek bir yapıdır ve özellikle integrinleri içeren yüzey reseptörleri aracılığıyla hücrelerle devamlı etkileşir. Aynı zamanda büyüme faktörleri gibi çok sayıda sinyal molekülü barındırır ve hücreler arası etkileşmeye de aracılık eder. Bu etkileşme, hücrelerin şekline, davranışına göre değişen dinamik bir etkileşmedir (16). Buna göre ekstrasellüler matriksin organogenez ve organ fonksiyonunda önemli bir role sahip olduğu söylenebilir (16). Ekstrasellüler matriks tamiri ve yenilenmesi, ekstrasellüler, çinko bağımlı, ekstrasellüler matriksin proteinöz komponentlerini sindirebilme yeteneğine sahip “matriks metalloproteinazlar” olarak tanımlanan geniş bir aile tarafından yürütülmektedir (16). Matriks metalloproteinazlar doku tamiri, onarımı ve tümör invazyonunda rol oynayan mediatörlerdir (15). Bu moleküller ekstrasellüler matrikse bir çok makromolekül salıverirler (15). Metalloproteinazlar temel olarak 5 alt gruba ayrılırlar; kollagenazlar, jelatinazlar, stromelizinler (ST1, ST2, ST3), membran tipi matriks metalloproteinler ve diğerleri (16).

Bu ailenin bir üyesi olan MMP11 (Stromelysin 3), ilk olarak 1990 yılında meme kanserinde saptanmış, değişik özelliklere sahip matriks metalloproteinaz ailesinin onbirinci üyesidir (16). ST3, skar dokusu oluşumu, embriyogenez veya tümör invazyonunun olduğu durumlarda eksprese edilir (15,40). ST1 ve ST2, kollagen, jelatin, fibronektin, elastin, tenascin, agrekan, vitronektin, proteoglikanlar, fibrin/fibrinojen gibi proteinleri sindirebilir. ST3, kollagen, laminin, entaktin veya fibronektini sindirme yeteneğine sahip değildir (40) Yine ST3, ekstrasellüler matriks dışı proteinler olan alfa-1 proteinaz inhibitörü ve IGFBP-1 gibi ekstrasellüler matriks dışı proteinlere kuvvetli afinite göstermektedir (16).

MMP'ler çoğu organda normal fizyolojik koşullarda eksprese edilmezken, organogenez ve tamir aşamasında yüksek oranlarda eksprese edilir (16). ST3 de yara iyileşmesi, aterosklerotik lezyonlar, romatoid artrit gibi patolojik süreçlerde yer almaktadır.

MMP'lerin tümör invazyon ve metastazı ile ilişkisini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. ST3 mRNA, insanlarda görülen kanserlerin çoğunda ekspresse edilmektedir ve çoğu kanser türünde yüksek oranda ekspresse edilir ve yüksek ekspresyonu kötü prognoz ve tümör progresyonu ile orantı gösterir (16,40). Epiteliyal tümörlerde, tümör hücrelerinin kendinde değil, tümörü çevreleyen mezenkimal hücrelerde ST3 varlığı söz konusudur (15,40). Organların primer tümörlerinde %50-100, metastazlarda ise %30-70 arasında ST3 ekspresyonu saptanmıştır (40). Meme kanserinde artmış ST3 ekspresyonunun kötü prognozla korele olduğu belirlenmiştir. Yine baş ve boyun yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlarda da benzer ilişki saptanmıştır (15). Larinks, akciğer, over, uterus, prostat, mesane, mide, ince barsak, kolon, özofagus ve pankreas karsinomlarında da in situ hibridizasyon ve immunohistokimya yöntemleriyle ST3 varlığı gösterilmiştir (40). Sarkomlarda ise ST3 pozitifliği nadirdir (40).

ST3'ün tümör invazyonu ve metastaz mekanizması halen netleşmiş değildir. Fare ve insanları içine alan çalışmalarda tümör gelişiminin yalnızca ST3 katalitik bölgesi fonksiyonel olduğunda ve MMP doku inhibitörü ve ST3'ün doğal inhibitörü olan TIMP2 yokluğunda olabileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar tümörögenizde ST3'ün fonksiyonunun enzimatik aktivitesi aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir (40).

Tümör hücreleri ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenimini sağlamak ve ekstrasellüler matriks bariyerini aşmak için MMP'leri aktive eder (16). İnvazyon aşamasında kanser hücreleri yığın halindedir ve daha sonra desmoplastik stromayı oluşturacak yoğun kollagen stroma içerisine gömülmüştür. Bu aşamada ekstrasellüler matriks adaptasyonu ile yoğun fibroblast benzeri hücreler birikip peritümöral destek bir stroma oluşturarak tümör gelişimi ve ilerlemesini sağlar. Bu basamakta ST3 peritümöral stromayı oluşturan fibroblastlarca yüksek oranda ekspresse edilir (15,16,40). Ekstrasellüler matrikste ST3'e karşı herhangi bir substrat bulunmamıştır, anti-apoptotik aktivitesi yoluyla tümöral hücre yaşam süresini uzattığı düşünülmektedir (15). Tümör hücrelerinde ST3 ekspresyonu tümör hücre apoptozunu in vivo olarak baskılar ve tümör hücre fonksiyonları için

proteolitik aktivite sağlar (16). ST3'ün anti-apoptotik aktivitesi direkt olmamakla birlikte iki hipotez ileri sürülmektedir; birincisi ST3'ün IL-8, GCSF ve IGF-1 gibi mediatörlerle etkileşerek bunların ektopik salınımı yoluyla hücre yaşam süresini uzattığı, ikincisi de peritümöral spesifik fibroblast sentezini artırıp ekstrasellüler matriks oluşumunu destekleyerek tümör hücrelerinin yaşam süresini uzattığı şeklindedir (40).

Deride ST3 yara iyileşme sürecinde ve kutanöz karsinomlarda eksprese edilir, buna karşın normal fibroblastlar tarafından eksprese edilmez. Yine bazal hücreli karsinomların stromasında özellikle agresif olgularda ST3 ekspresyonu saptanmıştır (15). SCC'lerde keratoakantomlara göre daha yoğun ST3 varlığı gözlenirken SCC'lerdeki prognoz ile ST3 ekspresyonu arasında da bir korelasyon olduğu görülmüştür (15).

ST3 nadiren benign tümörlerde de gösterilmiştir. Dermatofibrom da ST3 pozitifliği gösteren nadir benign tümörlerden biridir. Bu konudaki çalışmalarda dermatofibromların ST3 eksprese ettiği buna karşın dermatofibroma protuberansta nadiren ST3 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (15,16,17,41). Dermatofibromlarda hem fibroblastlar hem de histiyositler histolojik subtipten bağımsız kuvvetli sitoplazmik boyanma göstermiştir (15). Dermatofibromdaki pozitiflik, bu tümördeki hücrelerin malign epitelyal hücrelerin periferindeki stromal hücrelere benzer özellikler taşıması ve bu yüzden ST3 eksprese etmesine bağlı olabilir (15). Tümör progresyonunda ST3 pozitif fibroblastlar ile epitel hücreleri arasındaki etkileşimler nedeniyle dermatofibromlarda yüzey epitelinde de ST3 pozitifliği görülebilir (15).

Nadiren malign fibrohistiyositik tümörler ve atipik fibroksantomlar da ST3 pozitifliği gösterebilir.

Ayırıcı tanı problemi olan olgularda CD34, FXIIIa ve ST3 panelinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (15,17,41).

### **Apolipoprotein D (Apo-D)**

Apo D, ilk olarak 1963 yılında tanımlanmış, insan plazmasındaki yüksek dansiteli lipoproteinlerden biri olan 29 Kda'lık bir glikoproteindir (35). İlk

olarak yüksek dansiteli(HDL) ve çok yüksek dansiteli lipoproteinlerde, daha az oranlarda çok düşük dansiteli lipoproteinlerde (VLDL) saptanmıştır (35,43-45). Primer yapısı nedeniyle atipik bir apolipoproteindir, aminoasid sekansları diğer apolipoproteinlere benzememektedir ancak lipokalin protein ailesiyle yüksek derecede benzerlik gösterir (42).

Metabolizmadaki rolü ise netleşmemekle birlikte multi-ligand, multifonksiyonel bir taşıyıcıdır (45). Apo D, kolesterol, progesteron, pregnenolon, bilirubin ve araşidonik asit bağlayabilmesine karşın bunların fizyolojik ligandları olup olmadığı netleşmiş değildir (42).

İnsan Apo D geni, 3.kromozomun p14.2 bölgesinde yer almaktadır (42).

Apo D, insanlarda karaciğer ve ince barsaklarda diğer apolipoproteinlerin tersine düşük oranlarda sentezlenir. Buna karşın pankreas, dalak, testis, adrenal bezler, böbrekler, overler, akciğerler, plasenta, beyin, periferik sinirlerde yüksek oranda bulunur. BOS, meme sekresyonları, prostat sekresyonları ve buna bağlı olarak idrar, aksiler apokrin bezlerin sekresyonları da Apo D içerir (18,42-44). Apo D-mRNA primer olarak fibroblastlarda, özellikle kan damarlarının hemen çevresindeki fibroblastlarda eksprese edilir. Santral sinir sisteminde özellikle beyaz cevherde astrositler ve oligodendrositlerde, periferik sinirlerde ise endonöral fibroblastlarda bulunur (42-44).

Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif süreçlerde serebrospinal sıvıda ve rejenere periferik sinirlerde yüksek oranda Apo D saptanır. Bu nedenle santral ve periferik sinir sisteminin tamir ve onarım sürecinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (42-45). Sinir sisteminde özellikle pilositik astrositom gibi düşük dereceli tümörlerde de ekspresyonu gösterilmiştir (18,42,44).

Apo D, özellikle apokrin tip bezlerden köken alan tümörlerde gözlenir. Meme lezyonları ve prostat karsinomunda saptanabilir (42).

Yumuşak doku tümörlerinde Apo D ekspresyonu bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu tümörlerinin küçük bir kısmında, leiomyosarkom ve sinovyal sarkomda düşük oranda pozitiflik gösterebilmektedir (18). Gen mikroarray

çalışmalarıyla özellikle DFSP'de yüksek oranda Apo D ekspresyonu gösterilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda DFSP olgularının büyük çoğunluğunda Apo D ile diffüz yoğun bir sitoplazmik boyanma elde edilmiştir (18). DFSP ile ayırıcı tanıda büyük sorun oluşturan BFH'leri de içeren karşılaştırmalı çalışmalarda DF'lerde nadiren boyanma dışında Apo D pozitifliği görülmemiştir. Sonuç olarak Apo D'nin DFSP tanısında CD34 ile birlikte kullanılabilir tamamlayıcı bir belirleyici olduğu ve DFSP'nin tanısında tek başına da oldukça yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (18).

### **CD34**

İnsan CD34 molekülü, 110 kd'lik tek zincirli ağır glikozile tip I transmembran hücre yüzey glikoproteinidir (33,46). CD34 geni 1q32 no'lu kromozom üzerinde, çeşitli matriks adezyon molekülleri, hematopoietik ve regülatör sinyal molakülleri içeren bir bölgede yerleşmiştir (46).

CD34 molekülünün fonksiyonu halen net olarak bilinmemekle birlikte hücre adezyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (33,46). Glikozile CD34, lektinler için ligand oluşturmaktadır. Örneğin CD 34, kök hücrelerin kemik iliği ekstrasellüler matriksine ya da direkt stromal hücrelere tutunmasını sağlar. İnsan CD34'üne homolog fare CD34'ünün L-selektin için ligand fonksiyonu gördüğü gösterilmiştir.

Anti CD34 monoklonal antikoları, seçici olarak hematopoietik öncü hücreler, vasküler endotel ve bazı fibroblastlarca eksprese edilir (46,32,33).

CD34, hemanjiyom, epiteloid hemanjiyoendotelium, hemanjioperisitom, Kaposi sarkomu, lenfanjiyom, alveoler yumuşak doku sarkomu, pre-B ALL, AML, AML-M7, liposarkom, malign fibröz histiyositom, periferik sinir kılıfı tümörleri, soliter fibröz tümör, GİST gibi bir çok tümörde pozitiflik göstermekle birlikte özellikle DFSP olgularında tanı ve ayırıcı tanıda oldukça büyük bir öneme sahiptir (31-33).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgular

Celal Bayar Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 1989-2007 yılları arasında tanı almış 24 DF, 26 DFSP ve 12 DFSP-FS olgusu ele alındı. Olguların yaş, cinsiyet, lezyon çapı, çevre doku yayılımı ve uzak organ metastazı varlığı, eşlik eden diğer patolojik tanılar gibi bilgileri klinik istem formlarından ya da dosyalarından elde edilerek kaydedildi.

Hematoksilen eozin boyalı preparatlar, yüzeydeki epidermis, lezyonda gözlenen dizilim paterni, lezyonun periferi ve sınırları, pleomorfizm ve atipi derecesi, bizar hücre (monster hücresi) varlığı, sekonder değişiklikler (hyalinizasyon, kanama, hemosiderin birikimi, miksoid dejenerasyon, kistik dejenerasyon, nekroz), mitoz varlığı açısından değerlendirilerek histopatolojik tanı doğrulandı.

Blok seçiminde immunohistokimyasal boyamada iç kontrolü sağlamak açısından doku örneğinin lezyon-normal doku geçişini ve epidermis alanlarını içermesine özen gösterildi. Sağlıklı immunohistokimyasal boyama için, seçilen blokların formalin tespitinden en az etkilenmiş olması açısından lezyondan alınan ilk parçalara ait olmasına dikkat edildi.

### İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

Seçilen tüm bloklara Apo D, ST3 ve CD34 immunohistokimyasal boyaları uygulandı. İmmunohistokimyasal boyamaların her birinde, pozitif ve negatif kontrol kullanıldı.

%10'luk tamponlanmış formalinde tespit edilip, rutin yöntemlerle takip edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan 4 µ kalınlığında hazırlanan kesitler poly-L-Lizine kaplı lamalar üzerine alındı. Lamalar 55°C'de etüvde 16 saat

kurutuldu. Ksilol ile deparafinizasyon ve alkol ile rehidratasyon işleminden sonra çeşme suyu ve distile su ile yıkanıp endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla 10 dakika %3'lük hidrojen peroksidaz solüsyonunda bekletildi. Çeşme suyu ve distile suda yıkanan kesitler sitrat buffer solusyonu (pH=6.0) içinde Apo D için 3 dakika basınçlı kapta kaynatıldı. ST3 (MMP11) ve CD34 için herhangi bir ön işlem uygulanmadı. Bu işlemden sonra kesitler oda ısısında soğutuldu. Çeşme suyu ve distile suda yıkandıktan sonra 4 farklı kap içindeki Tris tampon solüsyonunda (TBS) (pH=7.6) 3'er dakika bekletildi. Ardından ST3 immunohistokimyasal belirleyicisi için non-spesifik zemin boyasını önlemek için oda ısısında 10 dakika protein blokajı (DAKO, X0909) yapıldı ve primer antikor uygulamasına geçildi.

Kesitlere insan Apo D proteinine yönelik konsantre monoklonal fare antikor Ab-1 38C6 (Neomarkers, ABD, MS-1838-S1, Lot:1838S51OB) 1/25 dilüe edilerek 75 dakika, ST3 proteinine yönelik konsantre monoklonal fare antikor Ab5 (SL-3.05)(Neomarkers, MS-1035-P1, Lot:1035P5090) 1/50 oranında dilüe edilerek 30 dakika ve CD34 proteinine yönelik konsantre monoklonal fare antikor CD34 Ab-1 (QBEnd/10) (Neomarkers, MS-363-P1, Lot:363P603B) 1/100 dilüe edilerek 30 dakika inkübasyon uygulandı.

Kesitler, TBS (pH=7.6) ile 4 kez yıkadıktan sonra sekonder antikor işlemi için sırasıyla biotinylated goat antimouse (Lab Vision) ve streptavidin-peroksidaz (Lab Vision) solüsyonlarında 20 dakika inkübe edildi. İnkübasyonlar arasında yine TBS (pH=7.6) ile 4 kez yıkandı.

Daha sonra kesitler kromojen olarak diaminobenzidin (DAB, Lab Vision) solüsyonunda 15 dakika bekletilip distile suda 3 dakika yıkandı. Asitsiz ve alkolsüz Mayer hematoksileni ile zıt boyama yapıldıktan sonra çeşme suyu ve distile suda 3'er dakika yıkandı. Alkollerden geçirilen lamlar kurutulduktan sonra şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan® (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

Uygulama sırasındaki tüm inkübasyonlar oda sıcaklığında, nemli ve kapalı bir ortamda yapıldı.

## **İmmünohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi**

Tüm değerlendirmeler standart ışık mikroskopunda yapıldı.

ST3 immunoreaktivitesi, olağan ekrin duktus epitelinde ve endotel hücrelerinde gözlemlendi. Bu boyanma iç kontrol olarak kullanıldı. Epidermisin de ST3'le boyandığı dikkati çekti. ST3 ile tümörde fibroblast ve histiyositlerde güçlü sitoplazmik boyanma saptandı.

Apo D , tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma göstermekteydi.

CD34, seçici olarak vasküler endotel ve dermal fibroblastlarca eksprese edilmekteydi. Tümör hücrelerinde membranöz ve sitoplazmik boyanma izlendi.

Her üç immünohistokimyasal belirteç için boyanmanın yoğunluğu ve lezyon içindeki dağılımı göz önüne alınarak zayıf veya güçlü, fokal veya diffüz pozitiflik değerlendirildi. Lezyonun tüm alanlarında homojen, güçlü boyanmalar "diffüz pozitif", boyanan ve boyanmayan alanların bir arada bulunduğu yama tarzında heterojen boyanma paterni "fokal pozitif", homojen soluk boyanma ise "zayıf pozitif" olarak değerlendirildi.

## **İstatistiksel Değerlendirme**

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde kişisel bilgisayarda çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programının 10.0 versiyonu kullanıldı. Korelasyonun araştırılmasında Pearson ve Spearman korelasyon analizi, farklı serilerin anlamlılığının sınanmasında Qi-kare testi ve varyans analizi kullanıldı. Sonuçlar  $p < 0,05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Bu çalışmada 24 DF, 26 DFSP, ve 12 DFSP-FS olgusu histopatolojik ölçütler yanı sıra Apo D, ST 3 ve CD34 ekspresyonu açısından incelendi. DF'lerin 1'i sellüler DF, 2'si atrofik DF idi, 1 olgu multipl DF tanısı almıştı. DFSP'lerin 4'ü, DFSP-FS'lerin 3'ü rekürrens olarak değerlendirildi. Ancak rekürren lezyonlar sayıca az olduğundan, istatistiksel çalışmalarda ayrı bir grup olarak ele alınmadı.

### Yaş ve Cinsiyet

DF olgularının on yıllara göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Olguların en genci 7, en yaşlısı 63 yaşında idi (ort.  $36,67 \pm 14,07$ ). En büyük olgu grubunun dördüncü ve beşinci on yıllarda bulunduğu görüldü. Olguların 9'u kadın, 15'i erkek idi.

**Tablo 1.** DF olgularının yaş ve cinsiyet dağılımı

ONYIL	OLGU SAYISI		TOPLAM	TOPLAM (%)
	Kadın	Erkek (%)		
0-9	0	1	1	4,2
10-19	0	2	2	8,3
20-29	2	2	4	16,7
30-39	2	3	5	20,8
40-49	4	5	9	37,5
50-59	1	1	2	8,3
60-69	0	1	1	4,2
TOPLAM	9 (%37,5)	15 (62,5%)	24	100

DFSP olgularının 10'u kadın, 16'sı erkek hasta idi. Bunların yaşları 7 ile 67 arasında değişmekte olup (ort. 38,27±15,04), en büyük olgu grubunun dördüncü onyilda bulunduğu görüldü. (Tablo 2).

**Tablo 2.** DFSP olgularının yaş ve cinsiyet dağılımı.

ONYIL	OLGU SAYISI		TOPLAM	TOPLAM (%)
	Kadın	Erkek		
0-9	1	0	1	3,8
10-19	1	1	2	7,7
20-29	2	2	4	15,4
30-39	3	6	9	34,6
40-49	0	2	2	7,7
50-59	3	2	5	19,2
60-69	0	3	3	11,5
TOPLAM	10 (%38,5)	16 (%61,5)	26	100

DFSP-FS olgularının 6'sı kadın, 6'sı erkek idi. Yaşları 15 ile 75 arasında olup (ort. 54,25±19,34) olguların büyük çoğunluğunun 50 yaş üzerinde olduğu görüldü. (Tablo 3).

**Tablo 3.** DFSP-FS olgularının yaş ve cinsiyet dağılımı

ONYIL	OLGU SAYISI		TOPLAM	TOPLAM (%)
	Kadın	Erkek		
0-9	0	0	0	0
10-19	1	0	1	8,3
20-29	1	0	1	8,3
30-39	0	0	0	0
40-49	0	1	1	8,3
50-59	2	2	4	33,3
60-69	1	1	2	16,7
70-79	1	2	3	25,0
TOPLAM	6 (%50)	6 (%50)	12	100

Her üç grubun yaş dağılımı incelendiğinde, DFSP-FS'nin diğerlerine göre daha ileri yaşlarda görüldüğü saptandı. Gruplar arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P<0.05$ ).

### Yerleşim

Lezyonların yerleşim bölgeleri baş-boyun, gövde, alt ekstremitte ve üst ekstremitte olmak üzere dört grupta değerlendirildi.

DF olgularının yerleşim bölgelerine göre dağılımı Tablo 4'te gösterildi, büyük çoğunluğunun ekstremitelerde (%79,2) yerleştiği saptandı.

**Tablo 4.** DF olgularının yerleşim dağılımı.

YERLEŞİM	OLGU SAYISI		TOPLAM	TOPLAM (%)
	Kadın	Erkek		
Baş- Boyun	1	2	3	12,5
Gövde	0	2	2	8,3
Üst ekstremitte	4	6	10	41,7
Alt ekstremitte	4	5	9	37,5
TOPLAM	9	15	24	100

DFSP olgularının yerleşim özellikleri Tablo 5'te gösterildi. Olguların yarısı gövde yerleşimli (%53,8) olup, bunu sırasıyla üst ekstremitte (%26,9) ve alt ekstremitte (%15,4) izlemekteydi.

**Tablo 5.** DFSP olgularının yerleşim dağılımı.

YERLEŞİM	OLGU SAYISI		TOPLAM	TOPLAM (%)
	Kadın	Erkek		
Baş- Boyun	1	0	1	3,8
Gövde	5	9	14	53,8
Üst ekstremitte	3	4	7	26,9
Alt ekstremitte	1	3	4	15,4
TOPLAM	10	16	26	100

DFSP-FS olgularının yerleşim özellikleri Tablo 6'da gösterildi. Bu grupta da DFSP grubuna benzer şekilde gövde yerleşimi en sık görülürken (%41,7) bunu sırasıyla üst ekstremitte (%25) izlemekteydi. Alt ekstremitte ve baş-boyun yerleşimi eşit sıklıkta (%16,7) gözlemlendi.

**Tablo 6.** DFSP-FS olgularının yerleşim dağılımı.

YERLEŞİM	OLGU SAYISI		TOPLAM	TOPLAM (%)
	Kadın	Erkek		
Baş- Boyun	1	1	2	16,7
Gövde	2	3	5	41,7
Üst ekstremitte	1	2	3	25,0
Alt ekstremitte	2	0	2	16,7
TOPLAM	6	6	12	100

Her üç gruba topluca bakıldığında, DF grubunda üst ekstremitte başta olmak üzere ekstremitelerdeki yerleşim ağırlıklıyken DFSP ve DFSP-FS gruplarında gövde yerleşimi öne çıkmaktaydı (Tablo 7). Üç olgu grubu arasında lezyonların yerleşim bölgeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P<0.05$ ).

**Tablo 7.** DF, DFSP ve DFSP-FS gruplarının yerleşim dağılımı.

TANI		YERLEŞİM				TOPLAM
		alt	üst	Gövde	baş-boyun	
DF	Olgu sayısı	9	10	2	3	24
	%	37,5	41,7	8,3	12,5	100,0
DFSP	Olgu sayısı	4	7	14	1	26
	%	15,4	26,9	53,8	3,8	100,0
DFSP-FS	Olgu sayısı	2	3	5	2	12
	%	16,7	25,0	41,7	16,7	100,0
TOPLAM	Olgu sayısı	15	20	21	6	62
	%	24,2	32,3	33,9	9,7	100,0

## Çap

DF grubunda lezyon çapları 0,2 cm ile 4 cm arasında değişmekteydi (ort  $0,96 \pm 0,76$ ). DFSP grubunda en küçük lezyon 1 cm, en büyük lezyon 8,5 cm idi (ort  $4,11 \pm 1,92$ ). DFSP-FS grubunda ise tümör çapları 4 cm ile 8,5 cm arasında değişmekteydi ( $5,64 \pm 1,43$ ).

DF'ler çap açısından en küçük, DFSP-FS'ler ise en büyük lezyon grubunu oluşturmaktaydı. Her üç grubun birbiriyle arasında çap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P < 0.05$ ).

## Histopatolojik Özellikler

Çalışmaya alınan 24 DF, 26 DFSP, ve 12 DFSP-FS olgusuna ait hematoksilen eozin boyalı kesitler, yüzeydeki epidermis, lezyonda gözlenen dizilim paterni, lezyonun periferi ve sınırları, pleomorfizm ve atipi derecesi, bizar hücre (monster hücresi) varlığı, sekonder değişiklikler (hyalinizasyon, kanama, hemosiderin birikimi, miksoid dejenerasyon, kistik dejenerasyon, nekroz) açısından değerlendirildi.

### *Dermatofibrom*

- DF'lerin 1'i sellüler DF, 2'si atrofik DF idi. DF'lerin hepsi epidermisle aralarında sağlam bir zon bırakacak şekilde dermise yerleşmiş, orta derecede sellülarite içeren lezyonlardı (Resim 1).
- DF'lerin tümünde epidermiste hiperplazi ve hiperpigmentasyon görüldü (Resim 2).
- DF'lerin 10 tanesinde hafif storiform patern gözlenirken, 14'ünde storiform patern izlenmedi.
- DF lezyonlarının periferi 10 olguda düzgünken 14'ünde hafif düzensizlik göstermekte olup dermal kollajenle ya da subkutan yağ doku ile dar bir alanda içiçe geçmiş görünüm seğilemekteydi (Resim1-2).
- DF'lerin 10'unda hafif pleomorfizm ve atipi gözlenirken 14'ü monoton işçi hücrelerden oluşmaktaydı. Yedi lezyonda monster hücreleri (bizar hücreler) görüldü (Resim 3).

- DF'lerin bir kısmında hyalinizasyon (3/24), kanama (2/24), hemosiderin birikimi (2/24), kistik dejenerasyon (2/24) gibi sekonder değişiklikler gözlemlendi (Resim 4,5,6).
- DF'lerin 12'sinde hafif derecede, 2'sinde orta derecede kronik yangısal hücre infiltrasyonu lezyona eşlik ederken 10 lezyonda yangı görülmedi.

#### *Dermatofibrosarkoma Protuberans*

- DFSP'lerin yüzeyindeki epidermis 6'sında normal, 9'unda atrofik, 11'inde akantotik karakterdeydi (Resim 7).
- DFSP lezyonlarının hepsinde storiform patern belirgindi (Resim 8).
- DFSP'lerin hepsi periferde düzensizlik göstermekteydi ve subkutan yağ dokuya ilerleyerek tipik "bal peteği" tarzı infiltrasyonu oluşturmaktaydı (Resim 9).
- DFSP'lerin hepsinde pleomorfizm ve atipi gözlenirken, bu özellik 10 lezyonda hafif, 16 lezyonda orta derecedeydi.
- DFSP'lerin sadece biri bizar hücre (monster hücresi) içermekteydi.
- DFSP'lerin 13'ünde hyalin dejenerasyon, 2'sinde kanama, 2'sinde hemosiderin birikimi, 5'inde miksoid dejenerasyon saptandı. (Resim 10). Lezyonların 8'inde herhangi bir sekonder değişiklik izlenmedi.
- DFSP'lerin 6'sında inflamasyon görülmezken 8'inde hafif, 5'inde orta, 7'sinde belirgin derecede yangısal hücre infiltrasyonu izlendi. Altı olguda yangı görülmedi.

#### *Fibrosarkomatöz Transformasyon Gösteren Dermatofibrosarkoma*

##### *Protuberans*

DFSP-FS'lerin çoğunluğunda epidermis normal görünümdeydi, 2 lezyonda atrofik karakterdeydi.

- DFSP-FS'lerin hepsinde tipik balık sırtı görünümündeki dizilim saptanırken 4 lezyonda buna storiform patern de eşlik etmekteydi (Resim 11).
- DFSP-FS lezyonlarının 7'si oldukça düzgün kenarlı ve iyi sınırlıyken 5'i düzensiz, infiltratif kenarlıydı.

- DFSP-FS'lerin hepsinde (4'ünde hafif, 7'sinde orta, 1'inde belirgin derecede) pleomorfizm ve atipi gözlemlendi.
- DFSP-FS'lerin 2'sinde bizar hücre görüldü.
- DFSP-FS'lerin 4'ünde hyalinizasyon, 4'ünde kanama, 1'inde miksoid dejenerasyon ve 2'sinde nekroz gözlemlendi (Resim 12), 4 lezyonda herhangi bir sekonder değişiklik saptanmadı.

### **Mitoz**

DF grubundaki 24 olgunun 21'inde (%87,5) hiç mitoz gözlenmedi. Bir olguda 10 BBA'da 1, diğer iki olguda ise 2 mitoz görüldü (ort.  $0,21 \pm 0,58$ ). DFSP grubunda 5 olguda (%19,2) hiç mitoz saptanmazken diğerlerinde mitoz sayısı 10 BBA'da 5 ve altındaydı (ort.  $1,69 \pm 1,35$ ) (Resim 13). DFSP-FS grubunda ise mitoz sayısı 10 BBA'da 1 ile 20 arasında değişkenlik göstermekteydi (ort.  $8,83 \pm 5,34$ ) (Resim 14). DF ile DFSP grubu arasında mitoz sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmezken DFSP-FS lezyonlarının mitoz sayısı, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P < 0,05$ ).

### **Stromelysin 3 (ST3) Boyanma Özellikleri**

ST3, olağan erkin bezlerde ve lezyonun yüzeyindeki epidermiste pozitif. Tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma yapmaktaydı. Boyanan lezyonlarda diffüz pozitiflik görülmeyle birlikte boyanma gücü olgudan olguya değişkenlik göstermekteydi.

DF'lerin hepsinde tümör hücrelerinde ve epidermiste ST3 ile güçlü ve diffüz boyanma saptandı (Resim 15-16).

DFSP'lerin 3'ü (%11,6) negatif, 18'i (%69,2) güçlü pozitif, 5'i (%19,2) zayıf pozitif olarak değerlendirildi (Resim 17-18).

DFSP-FS grubunda tüm olgularda boyanma saptandı. Sekiz lezyon (%66,7) güçlü pozitif, 4 lezyon (%33,3) zayıf pozitif boyanma göstermekteydi (Resim 19-20).

Olgu gruplarındaki ST3 boyanma oranları Tablo 8'de gösterildi.

**Tablo 8.** Tanı gruplarına göre stromelysin 3 boyanma oranları

	Negatif	Güçlü pozitif	Zayıf pozitif
DF	0	24 (%100)	0
DFSP	3 (%11,6)	18 (%69,2)	5 (%19,2)
DFSP-FS	0	8 (%66,7)	4 (%33,3)

Buna göre DF grubundaki tüm lezyonların ST3 ile güçlü ve diffüz bir boyanma paterni gösterdiği dikkati çekti. Benzer şekilde, DFSP-FS grubunda da tüm lezyonlar pozitif ancak boyanma gücü lezyonlar arasında değişkenlik göstermekteydi. DFSP grubu daha heterojen bir boyanma dağılımı göstermekteydi. DF ve DFSP grubu arasında, DF ile DFSP-FS grubu arasında ST3 boyanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ( $P < 0.05$ ). DFSP ve DFSP-FS grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

Zayıf pozitifliklerin çok anlamlı olmadığı, güçlü ve diffüz boyanmaların gerçek pozitiflik olarak kabul edilmesinin daha uygun olacağı belirlendi.

### **Apolipoprotein D (Apo D) Boyanma Özellikleri**

Apo D'nin tümöral hücrelerde sitoplazmik boyanma yaptığı saptandı. Her üç olgu grubunda bazı tümörlerde, aynı lezyon içerisinde değişken boyanan alanlar olduğu dikkati çekti.

DF'lerin 23'ünde (%95,8) Apo D ile boyanma gözlenmezken 1'inde (%4,2) fokal pozitiflik saptandı. Monster hücreleri Apo D ile pozitif idi (Resim 21).

DFSP'lerin 8'i (%30,8) negatif, 12'si (%46,2) diffüz pozitif, 6'sı (%23) fokal pozitif olarak değerlendirildi (Resim 22-23).

DFSP-FS grubunda 2 lezyon (%16,7) negatif, 7 lezyon (% 58,3) diffüz pozitif ve 3 lezyon (%25) fokal pozitif boyanma göstermekteydi (Resim 24-25).

Olgu gruplarındaki Apo D boyanma oranları Tablo 9'da gösterildi.



**Tablo 9.** Tanı gruplarına göre apolipoprotein D boyanma oranları

	Negatif	Diffüz pozitif	Fokal pozitif	Toplam pozitiflik
DF	23 (%95,8)	0	1 (%4,2)	1 (%4,2)
DFSP	8 (%30,8)	12 (%46,2)	6 (%23)	18 (%69,2)
DFSP-FS	2 (%16,7)	7 (%58,3)	3 (%25)	10 (%83,3)

Buna göre DFSP ve DFSP-FS lezyonlarının yarısından fazlasında Apo D ile boyanma gözlenirken DF lezyonlarının biri hariç hiçbiri Apo D ile boyanmadı. DF ve DFSP, DF ve DFSP-FS olgu grupları arasında Apo D boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P<0.05$ ). DFSP ve DFSP-FS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

### **CD34 Boyanma Özellikleri**

CD34 ile tümöral hücreler sitoplazmik boyanma göstermekteydi. Her üç olgu grubunda bazı tümörlerde, aynı lezyon içerisinde değişken boyanan alanlar olduğu dikkati çekti. Fokal pozitiflikler, özellikle DF grubunda genellikle lezyonun periferinde yer almaktaydı.

DF'lerin 21'inde CD34 ile boyanma gözlenmezken (% 87,5) 3'ünde (%12,5) fokal periferik pozitiflik saptandı (Resim 26-27).

DFSP'lerin 1'i (%3,9) negatif , 22'si (% 84,6) diffüz pozitif, 3'ü (% 11,5) fokal pozitif olarak değerlendirildi (Resim 28-29).

DFSP-FS grubunda 2 lezyon (%16,7) negatif, 7 lezyon (% 58,3) diffüz pozitif ve 3 lezyon (%25) fokal pozitif boyanma göstermekteydi (Resim 30-31).

Olgu gruplarındaki CD34 boyanma oranları Tablo 10'da gösterildi.

**Tablo 10.** Tanı gruplarına göre CD34 boyanma oranları

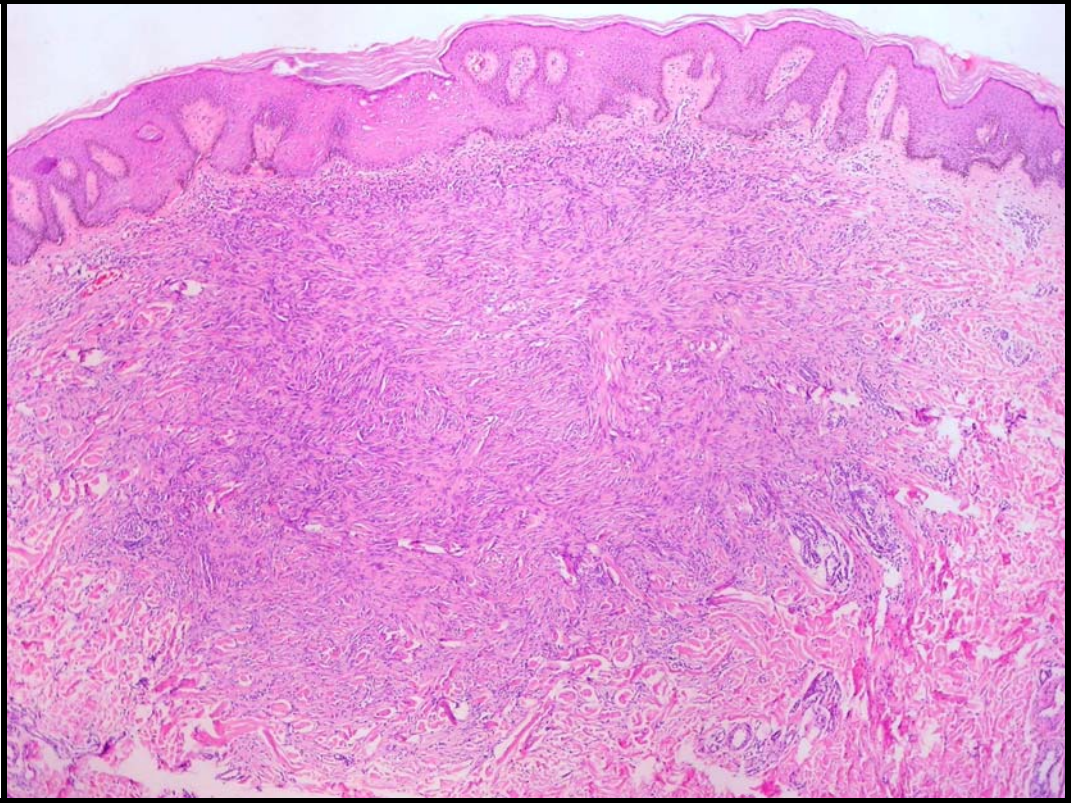
	Negatif	Diffüz pozitif	Fokal pozitif	Toplam pozitiflik
DF	21 (%87,5)	0	3 (%12,5)	3 (%12,5)
DFSP	1 (%3,9)	22 (%84,6)	3 (%11,5)	25 (96,1)
DFSP-FS	2 (%16,7)	7 (%58,3)	3 (%25)	10 (%83,3)

Buna göre DF'lerin büyük çoğunluğunun CD34 negatif, DFSP'lerin ve DFSP-FS'lerin çoğunluğunun ise pozitif olduğu görüldü. DF grubu ile diğer iki grubun CD34 boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı ( $P<0.05$ ) iken DFSP grubu ile DFSP-FS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

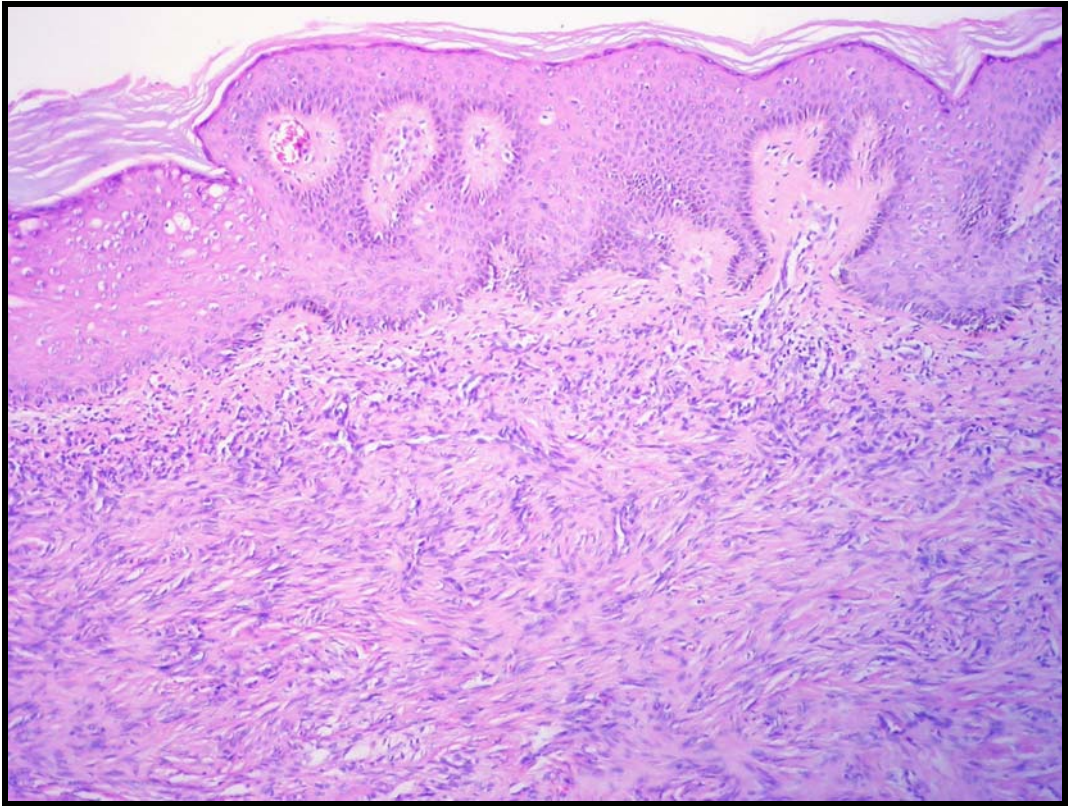
Çalışmada kullanılan tüm immunohistokimyasal belirleyicilerin her üç olgu grubundaki boyanma oranları Tablo 11'de gösterildi.

**Tablo 11.** Farklı histolojik tiplerde immünohistokimyasal sonuçların karşılaştırılması.

	DF		DFSP		DFSP-FS	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
ST3	% 0	%100	%11,6	%69,2	%0	%66,7
Apo D	%95,8	%4,2	%30,8	% 69,2	%16,7	%83,3
CD34	%87,5	%12,5	%3,9	%96,1	%16,7	%83,3

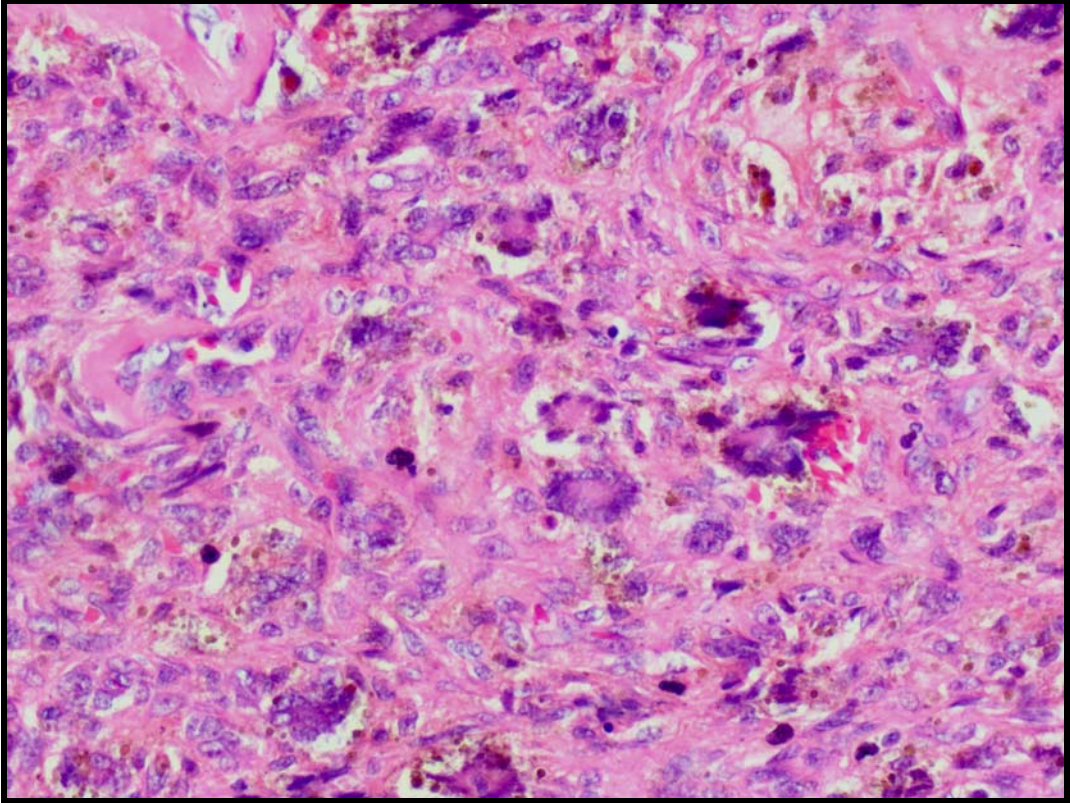


Resim 1. Epidermisle arasında sağlam bir zon bırakarak dermise yerleşmiş dermatofibrom (HE,x40)

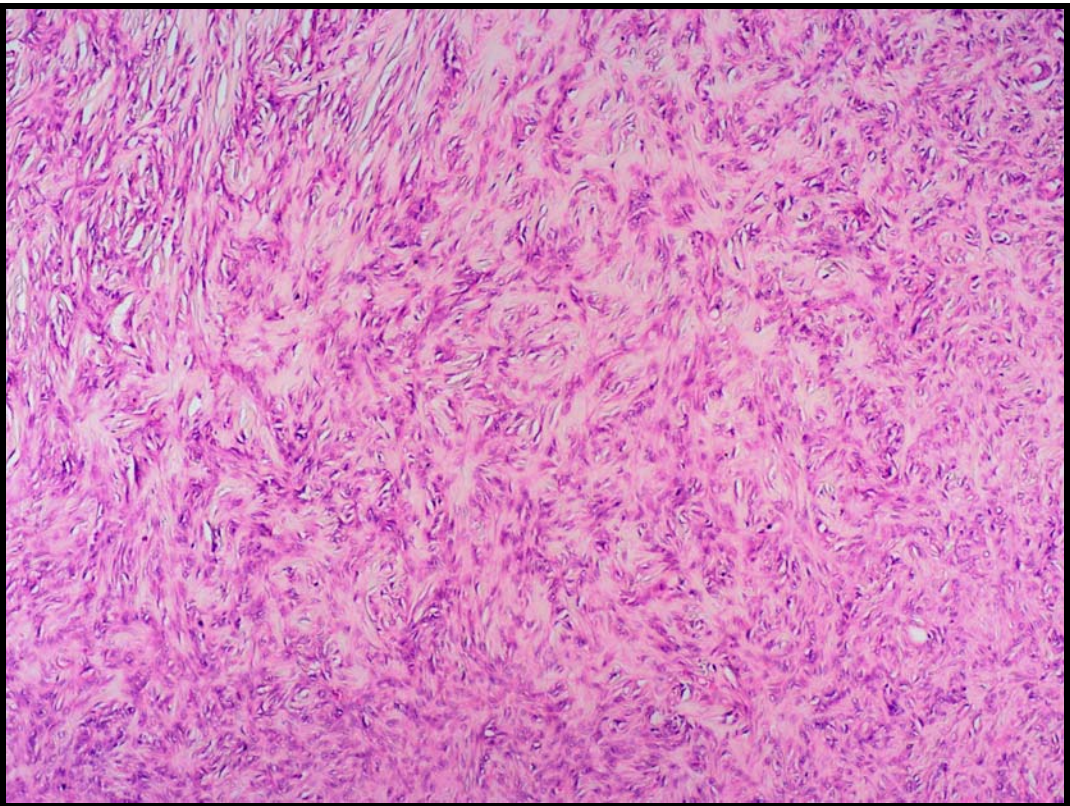


Resim 2. Dermatofibromun yüzeyindeki epidermiste hiperplazi ve hiperpigmentasyon (HE,x100)



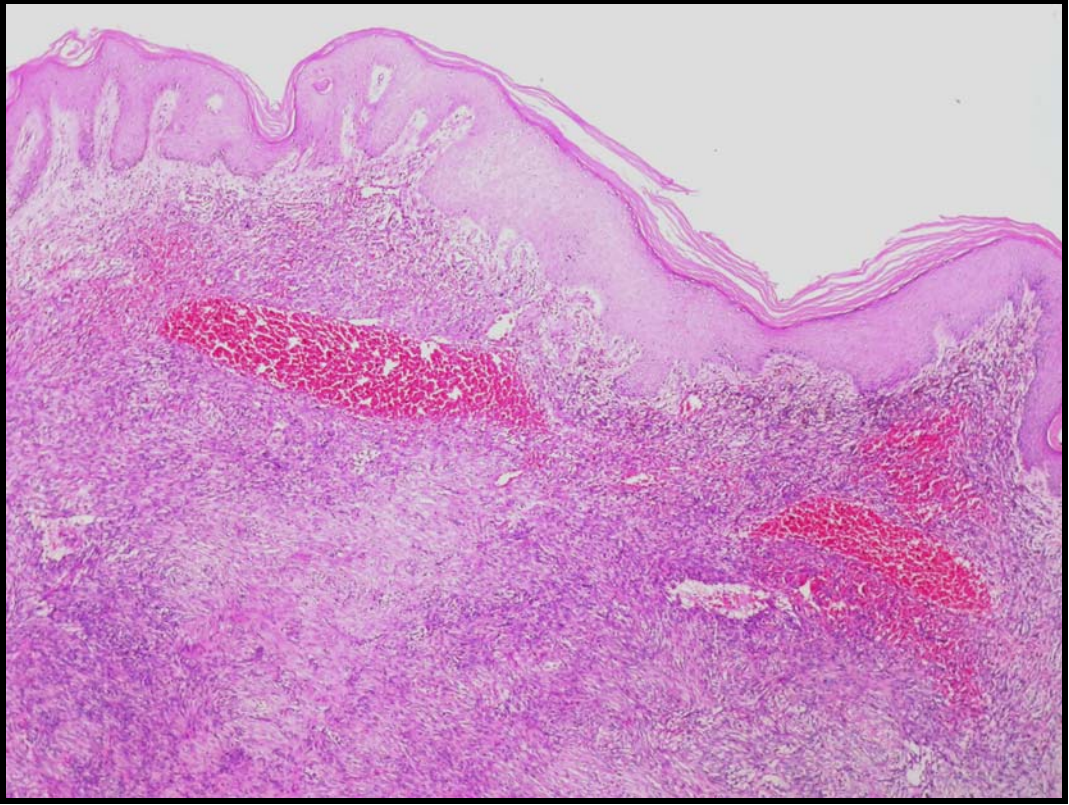


Resim 3. Dermatofibromda pleomorfik monster hücreleri ve multinükleer dev hücreler (HE,x200)

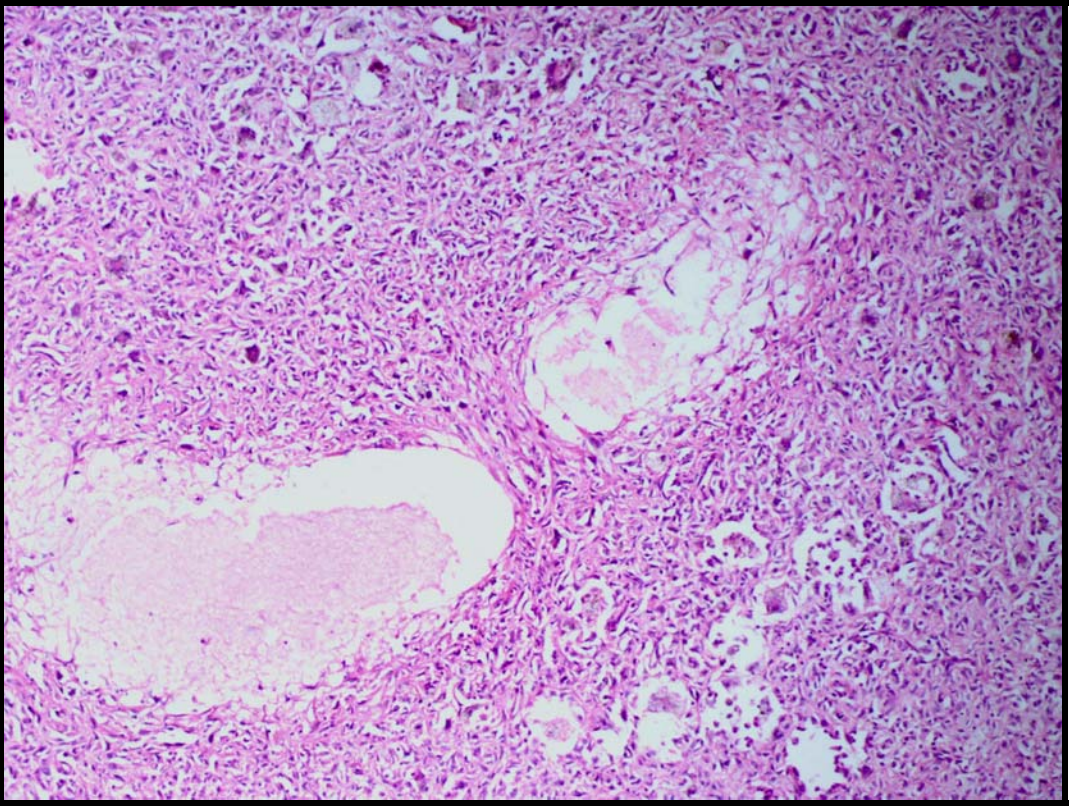


Resim 4. Dermatofibromda belirgin hyalinizasyon (HE,x100)



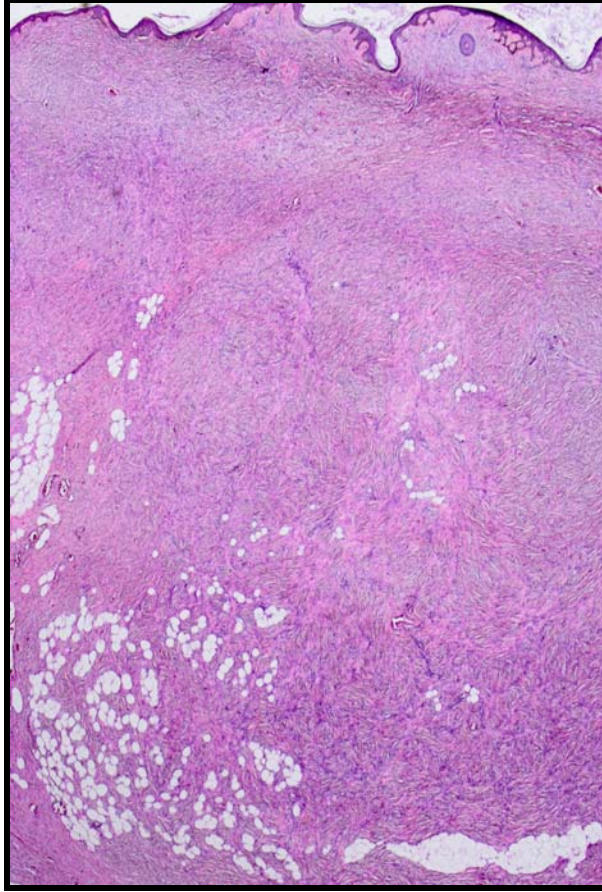


Resim 5. Dermatofibromda kanama odakları (HE,x40)

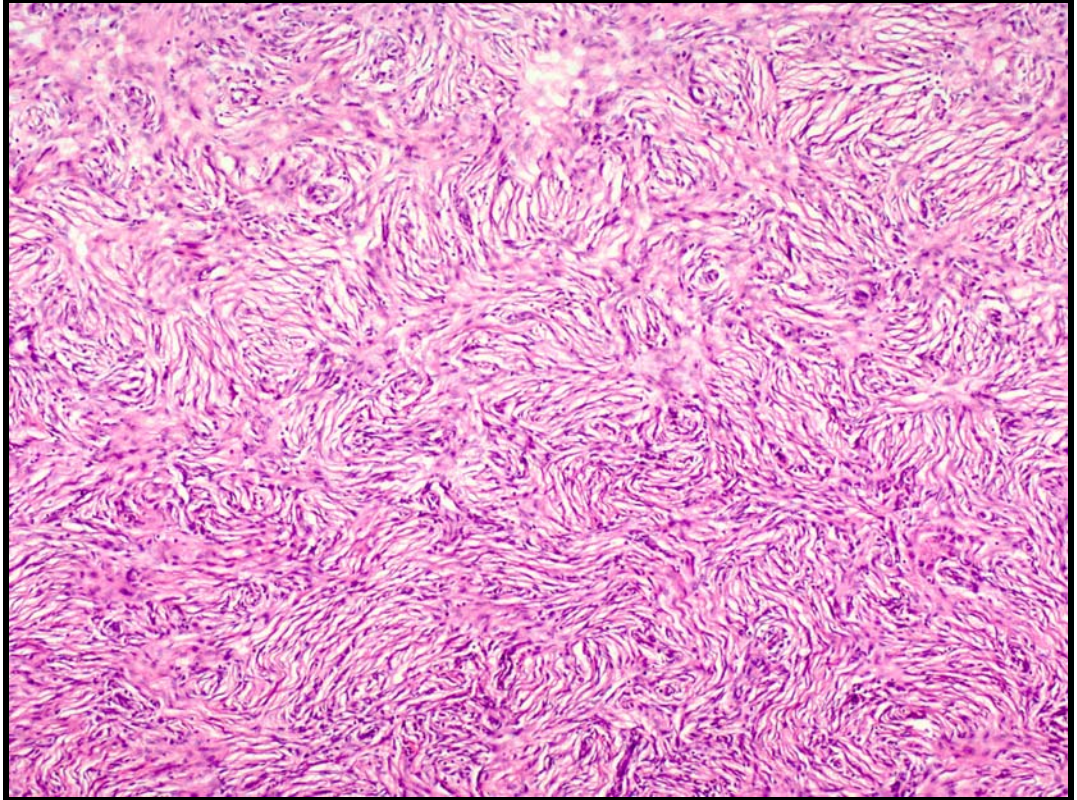


Resim 6. Dermatofibromda kistik dejenerasyon alanları (HE,x100)



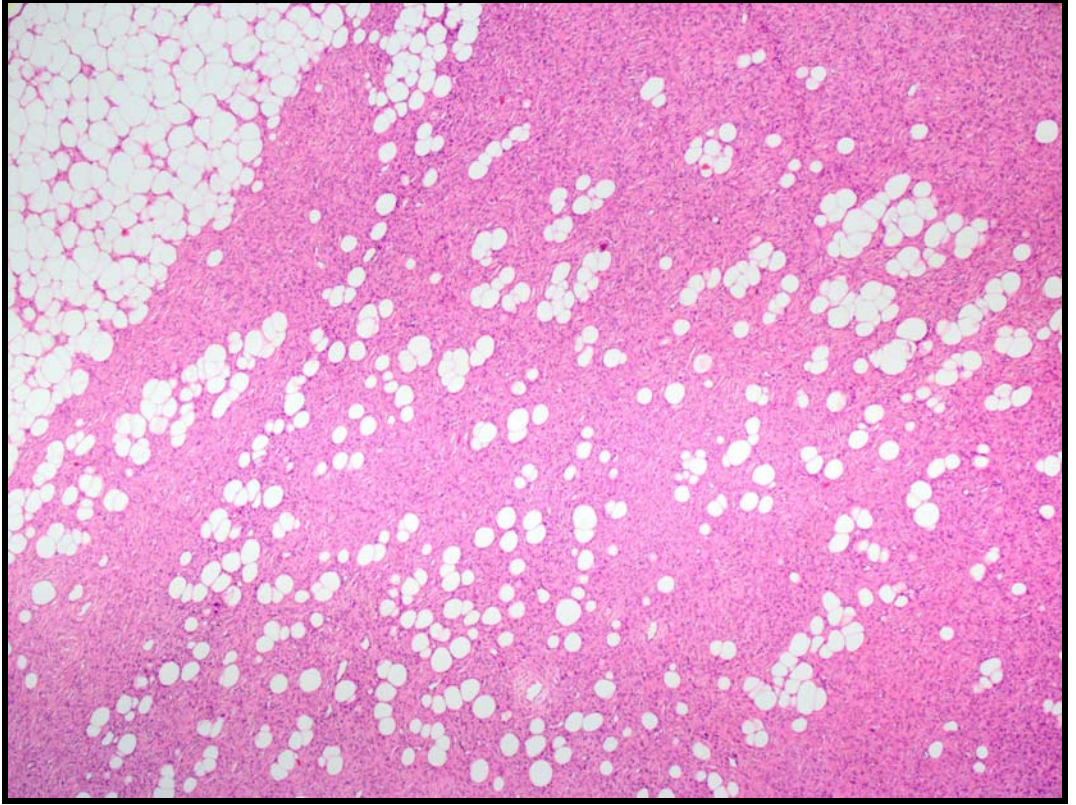


Resim 7. Epidermise kadar uzanan, subkutan yağ dokuyu da tutan dermatofibrosarkoma protuberans ((HE,x40)

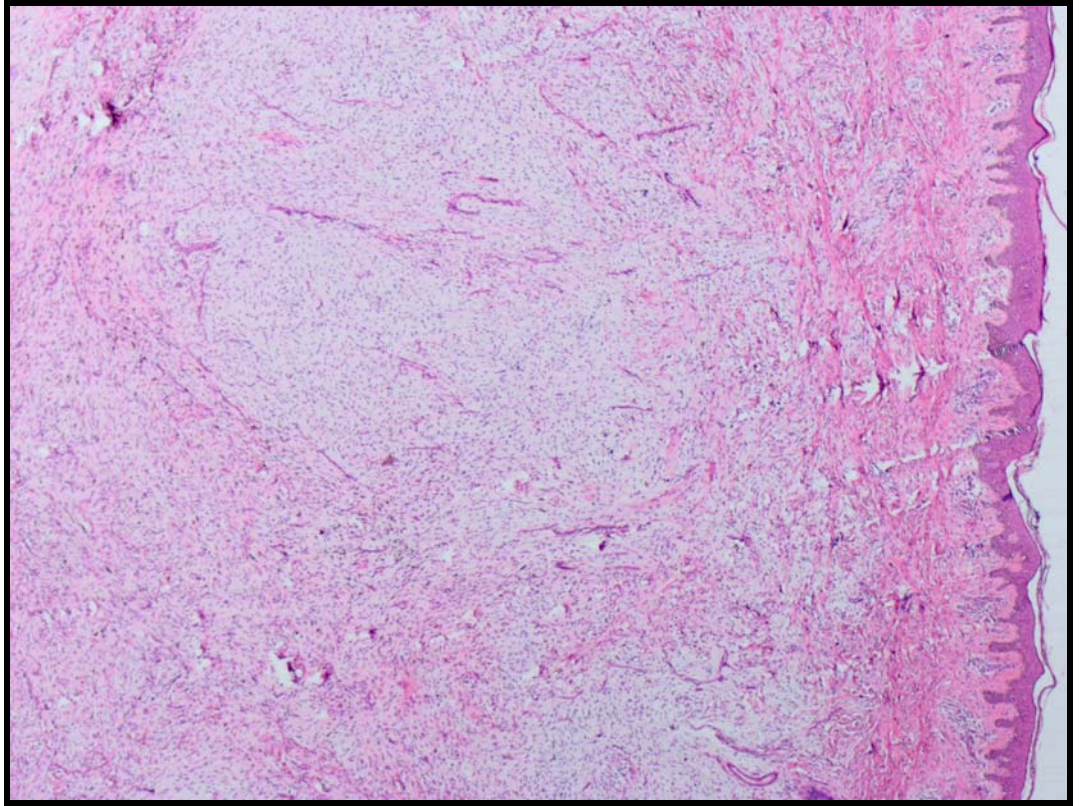


Resim 8. Dermatofibrosarkoma protuberansta belirgin storiform patern (HE,x100)



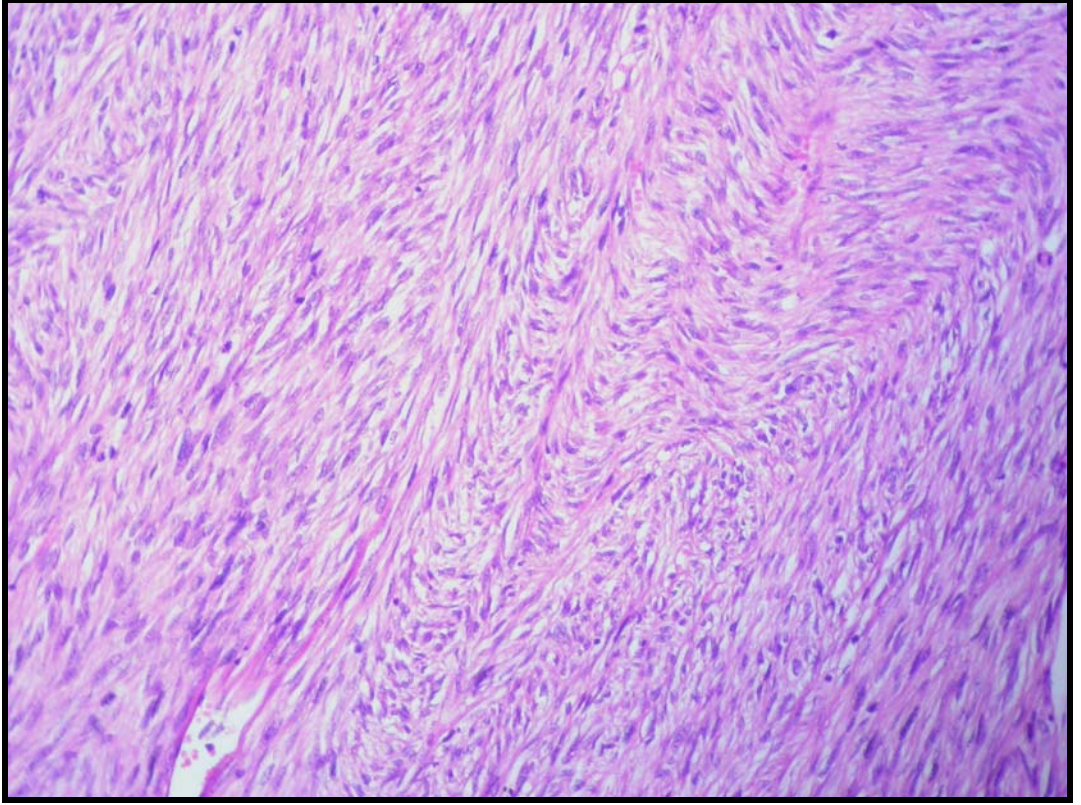


Resim 9. Dermatofibrosarkoma protuberansta subkutan yağ dokuda tipik bal peteği tarzı tutulum (HE,x40)

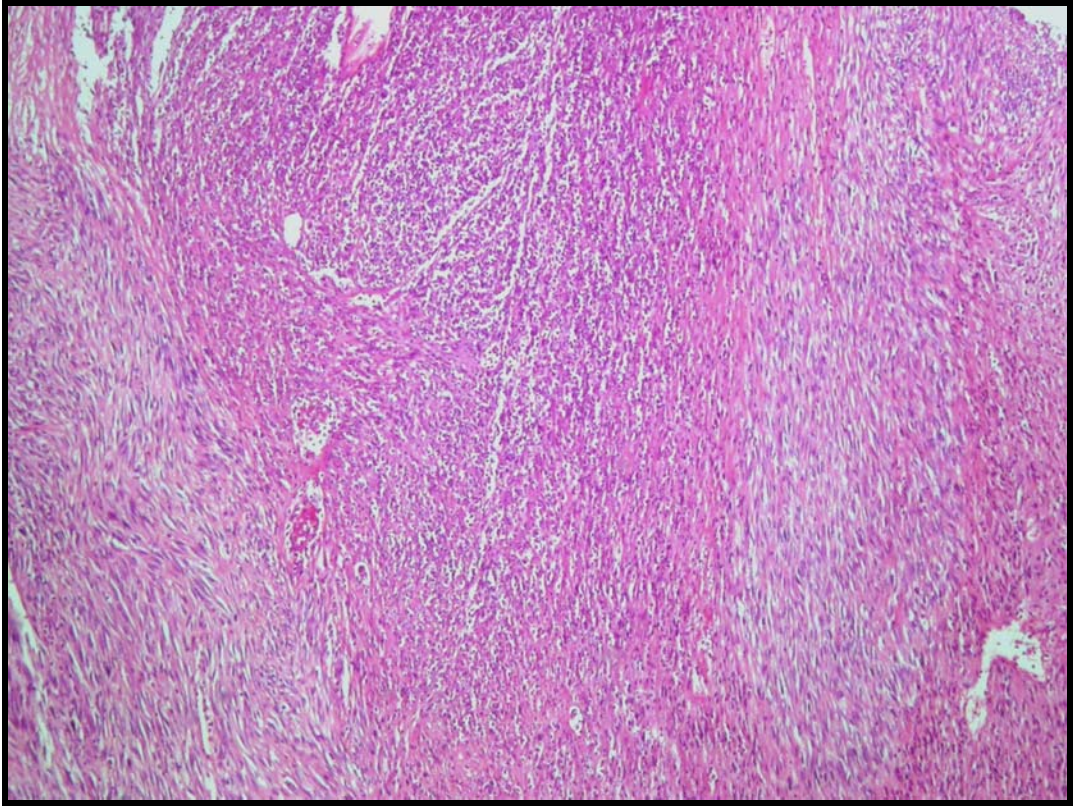


Resim 10. Dermatofibrosarkoma protuberansta miksoid dejenerasyon (HE,x40)



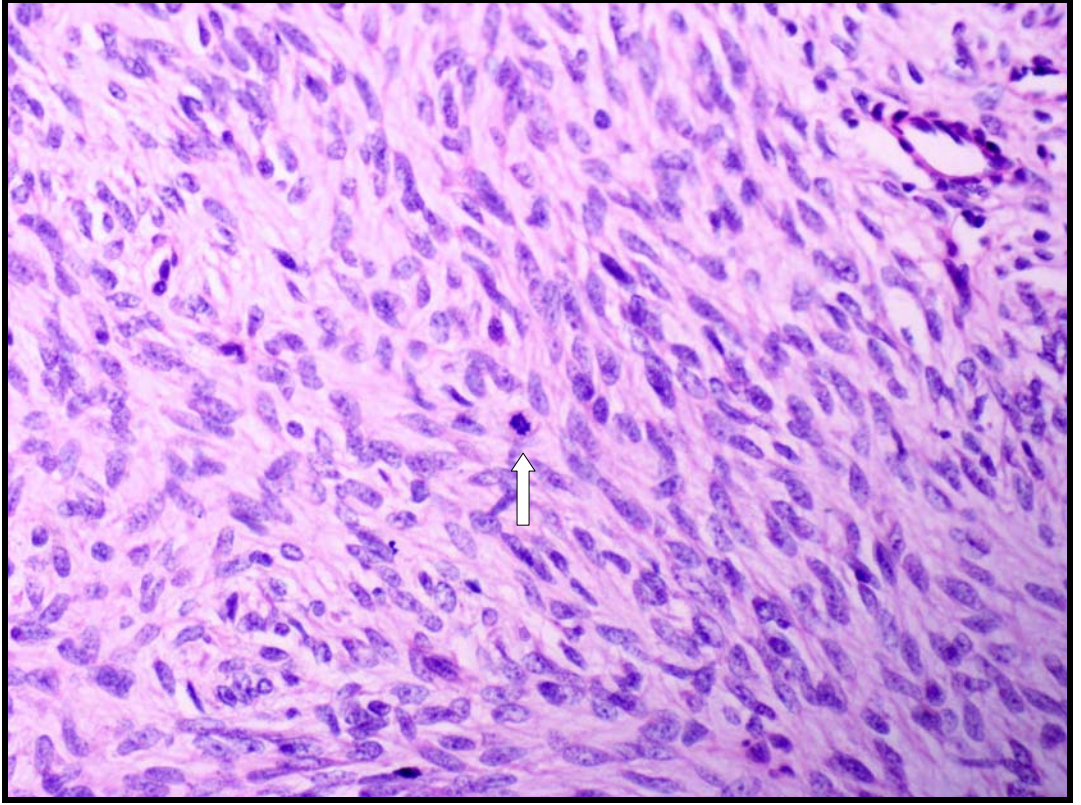


Resim 11. DFSP-FS lezyonunda tipik balık sırtı paternde fasiküler dizilim (HE,x200)

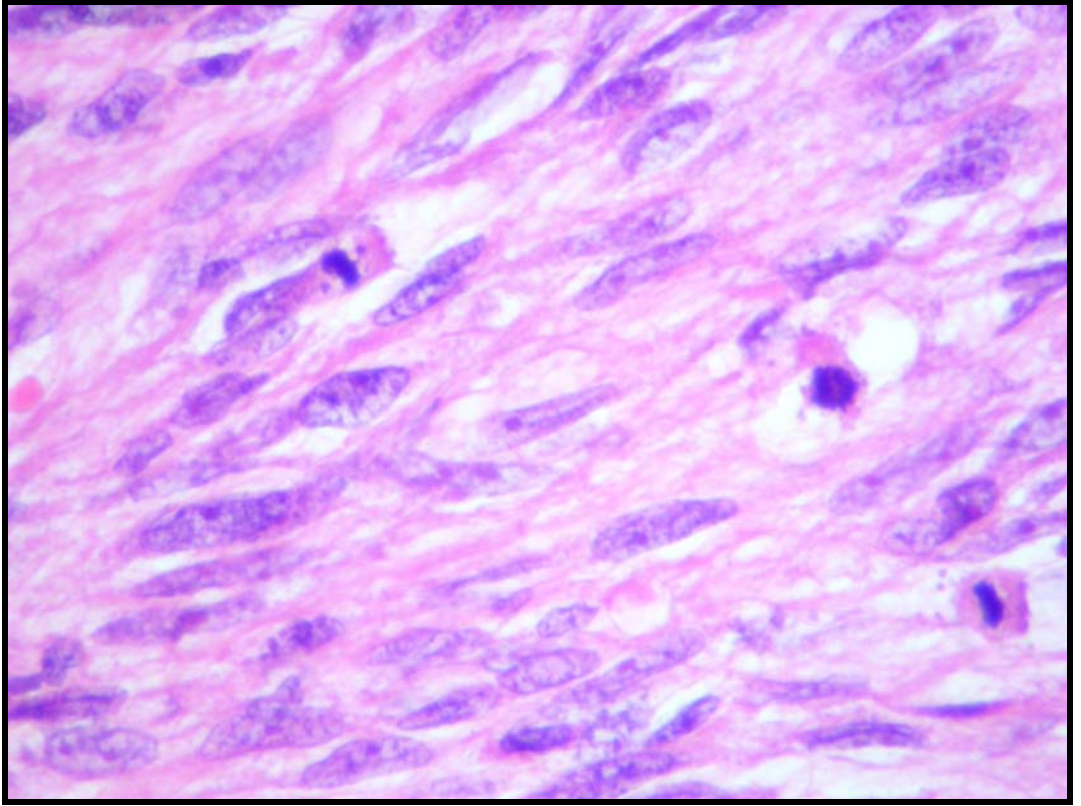


Resim 12. DFSP-FS lezyonunda nekroz alanı (HE,x100)



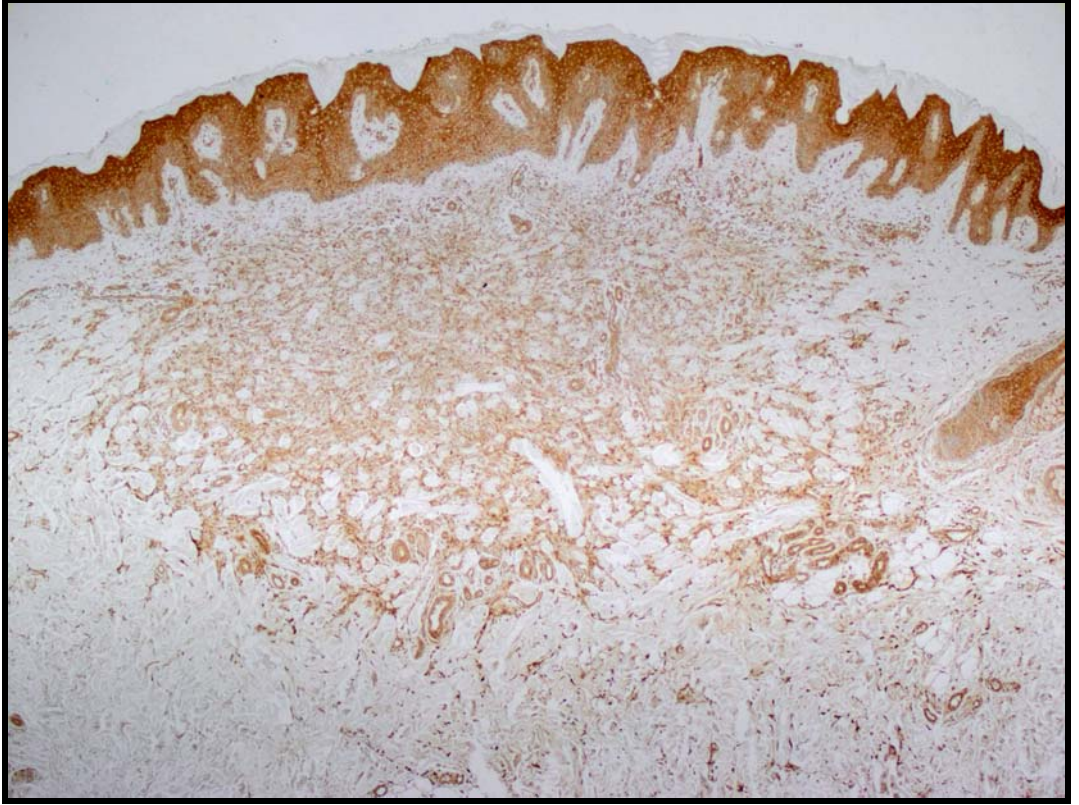


Resim 13. Dermatofibrosarkoma protuberansta görülen seyrek mitoz (HE,x200)

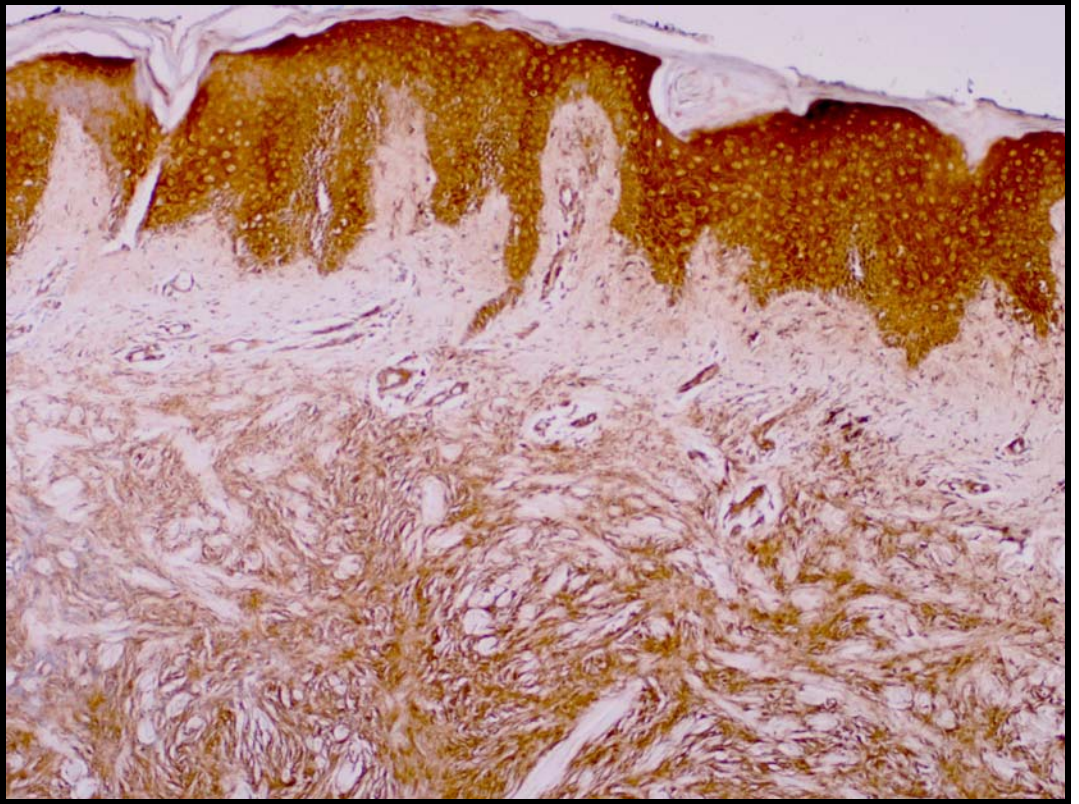


Resim 14. DFSP-FS'de görülen çok sayıda mitoz (HE,x400)



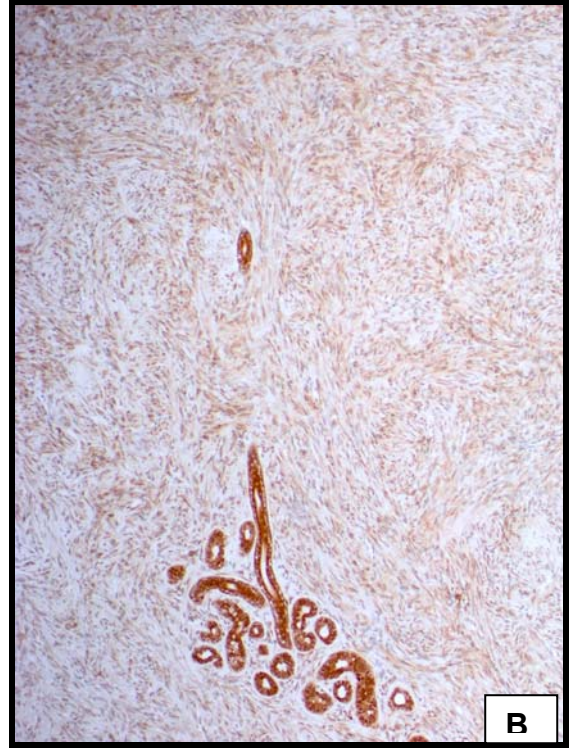


Resim 15. Dermatofibromda güçlü ve diffüz ST3 pozitifliği (x40)



Resim 16. Dermatofibromda yüzeydeki epidermiste ve tümörde güçlü ve diffüz ST3 pozitifliği (x100)



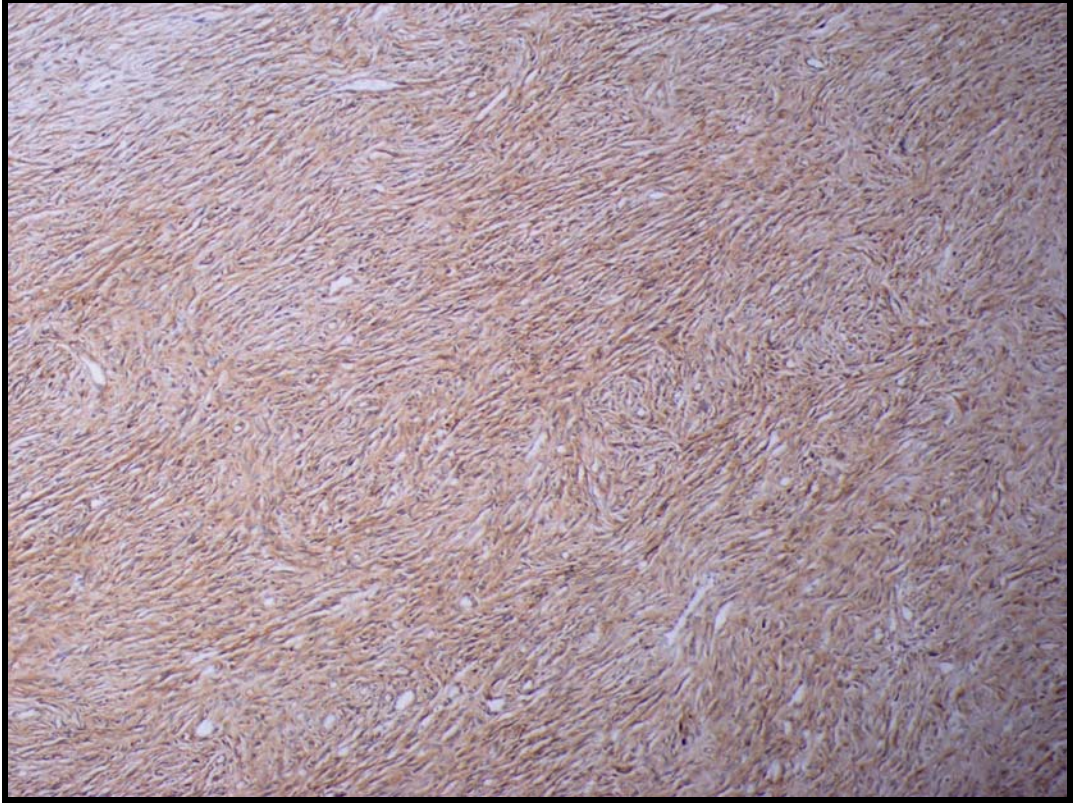


Resim 17. Dermatofibrosarkoma protuberansta güçlü ve diffüz ST3 pozitifliği A (x40)  
B (x100)



Resim 18. Dermatofibrosarkoma protuberansta zayıf ST3 pozitifliği A (x40), B (x100)



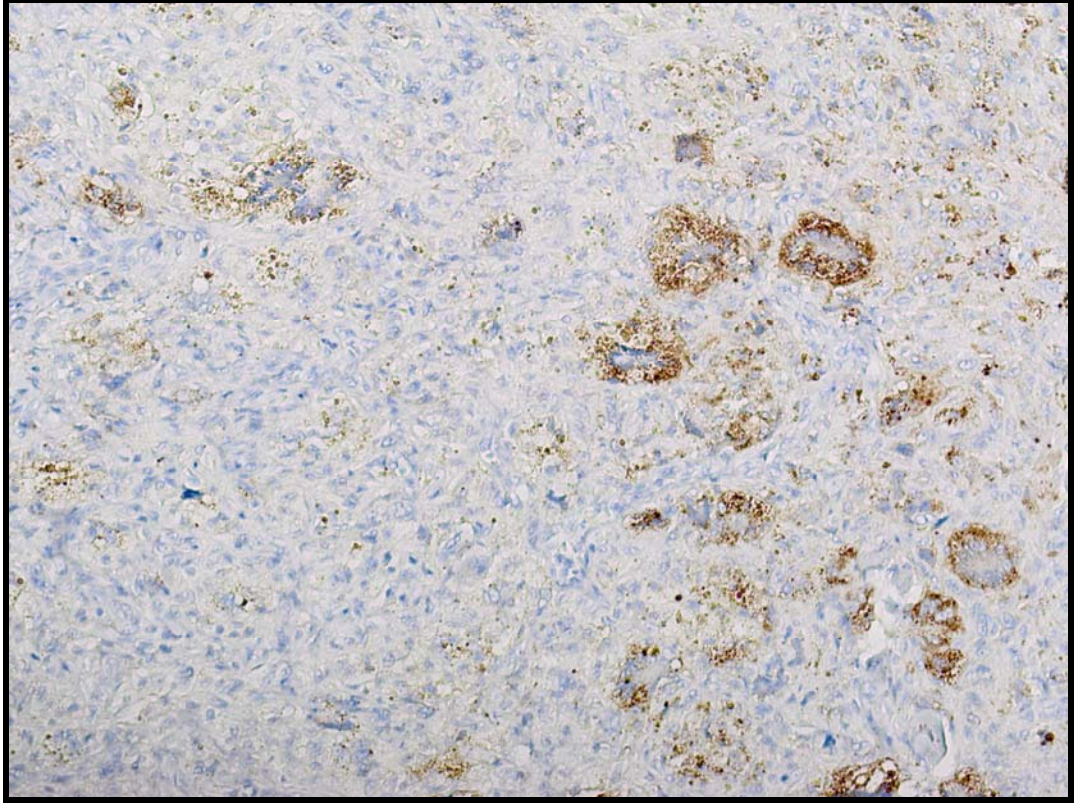


Resim 19. DFSP-FS'de güçlü ve diffüz ST3 pozitifliği (x200)

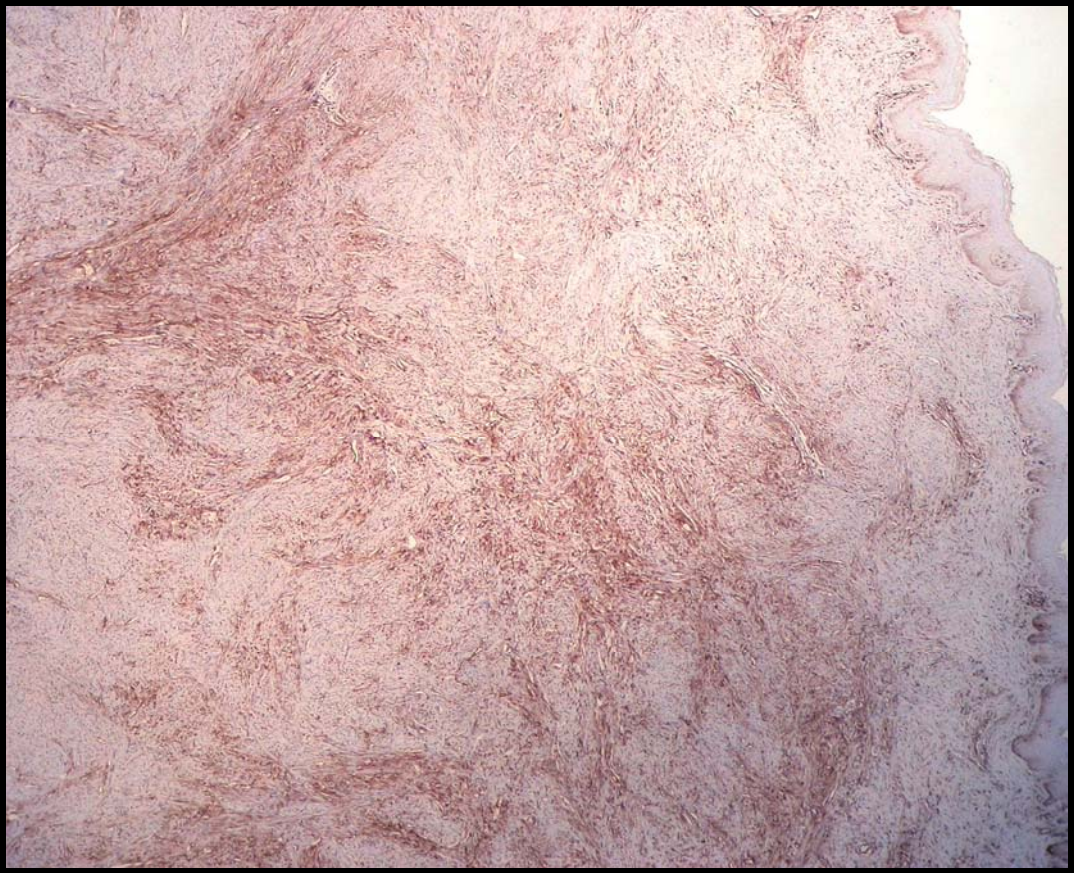


Resim 20. DFSP-FS'de zayıf ST3 pozitifliği (x200)



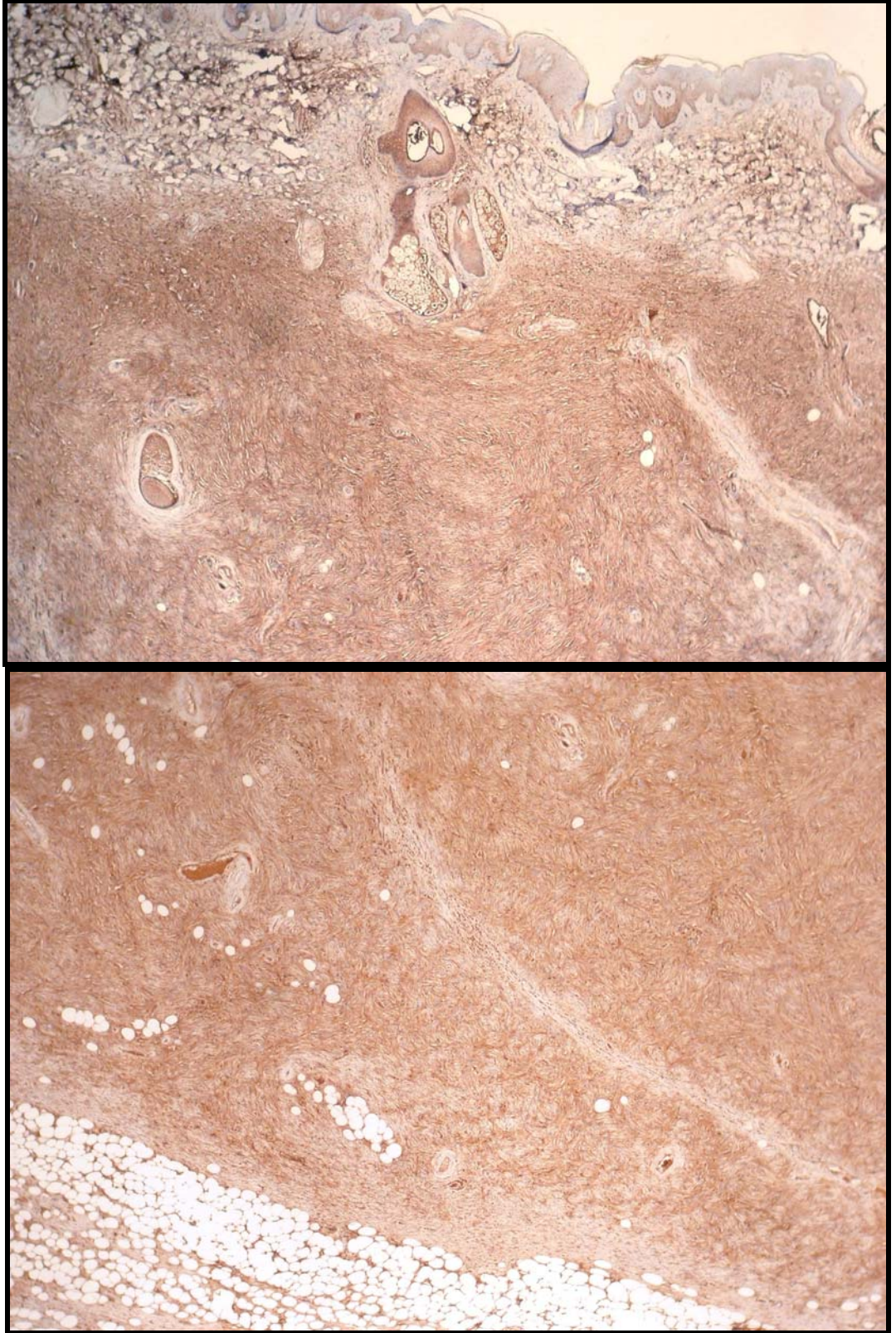


Resim 21. Dermatofibromda tümör hücrelerinde negatif, monster hücrelerinde ise pozitif Apo D (x200)



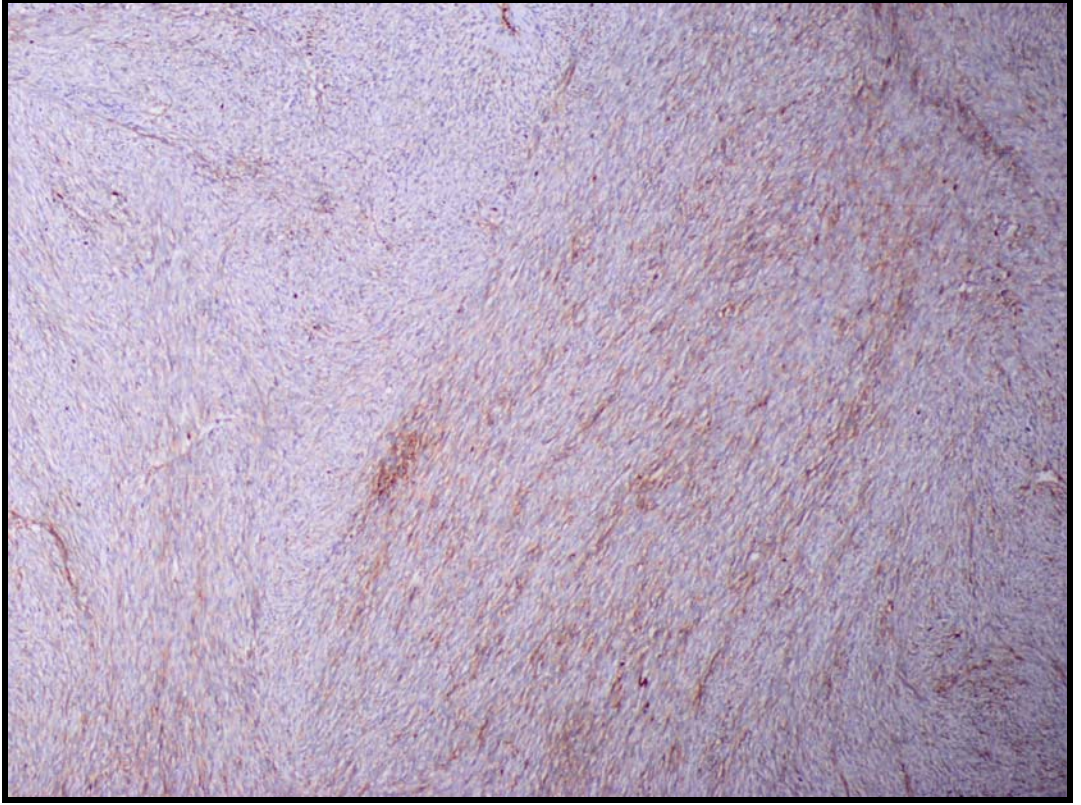
Resim 22. Dermatofibrosarkoma protuberansta fokal Apo D boyanması (x40)



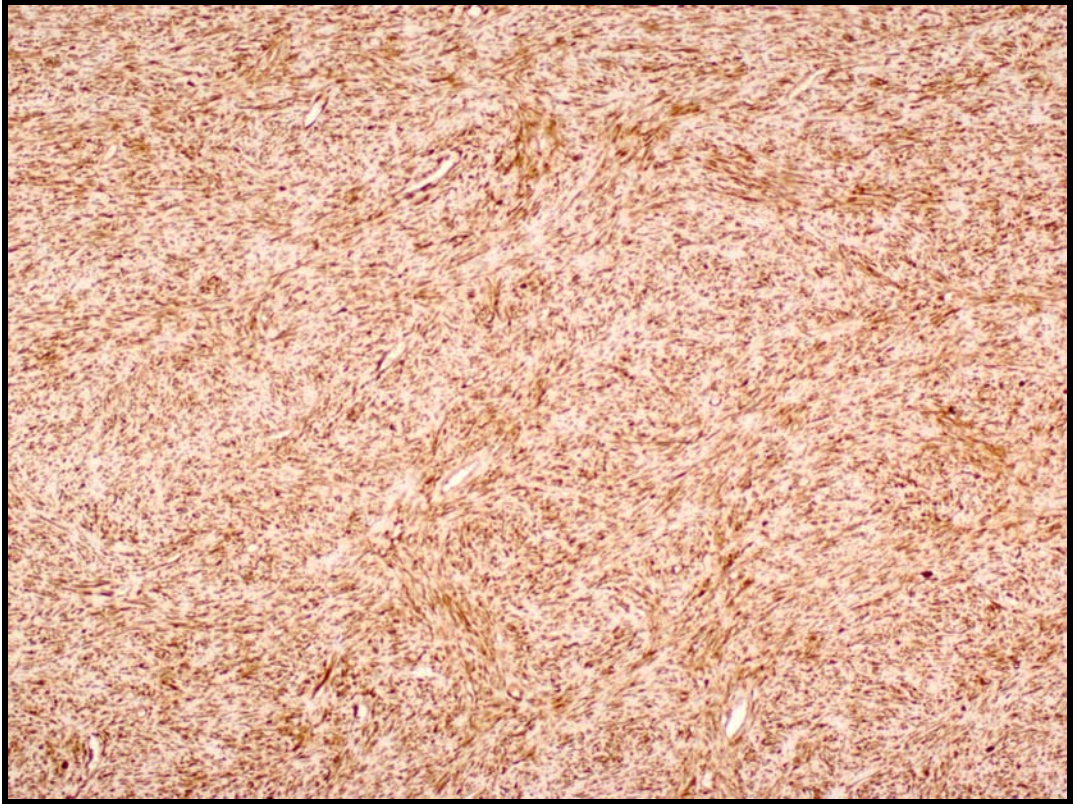


Resim 23. Dermatofibrosarkoma protuberansta güçlü ve diffüz Apo D boyanması (x40)





Resim 24. DFSP-FS'de fokal Apo D boyanması (x100)

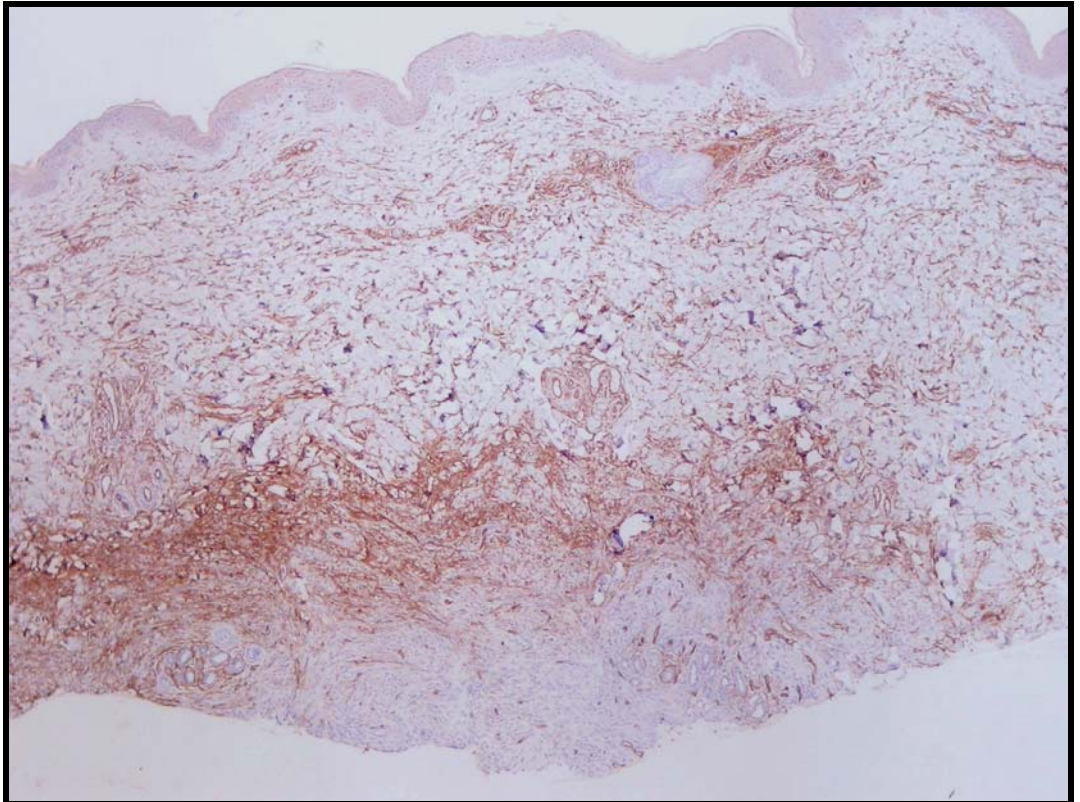


Resim 25. DFSP-FS'de güçlü ve diffüz Apo D boyanması (x100)



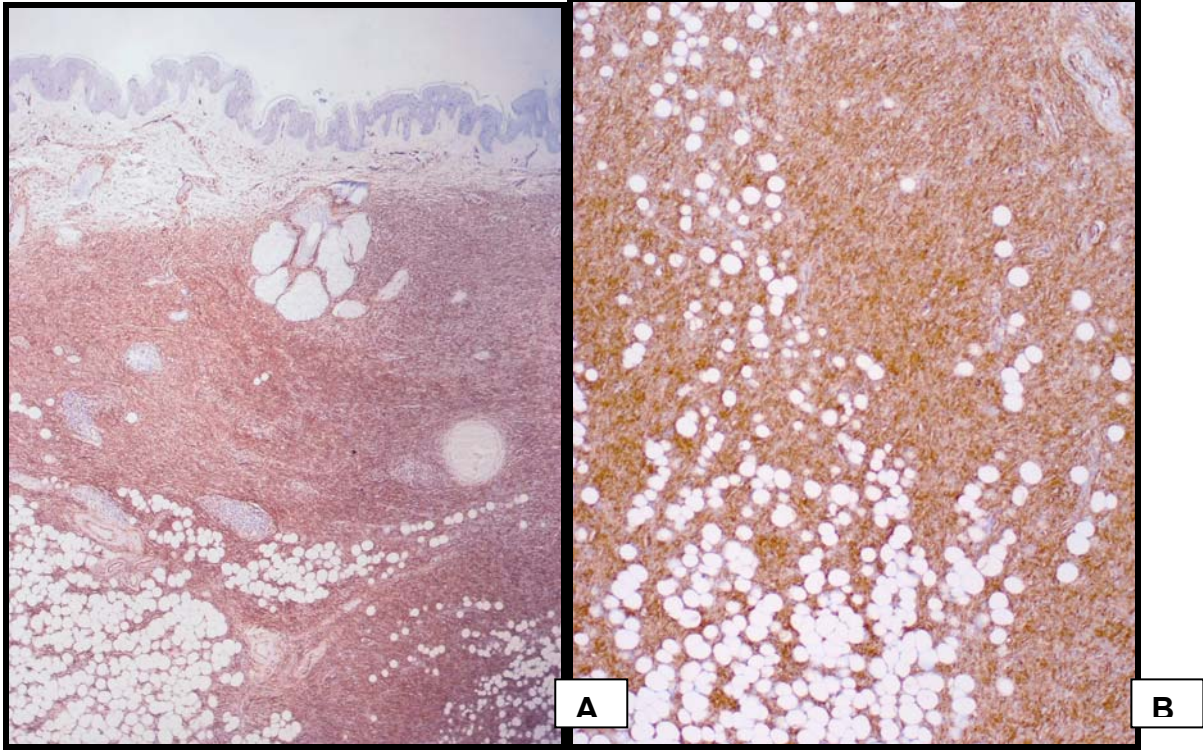


Resim 26. Dermatofibromda CD 34 negatifliği (x40)

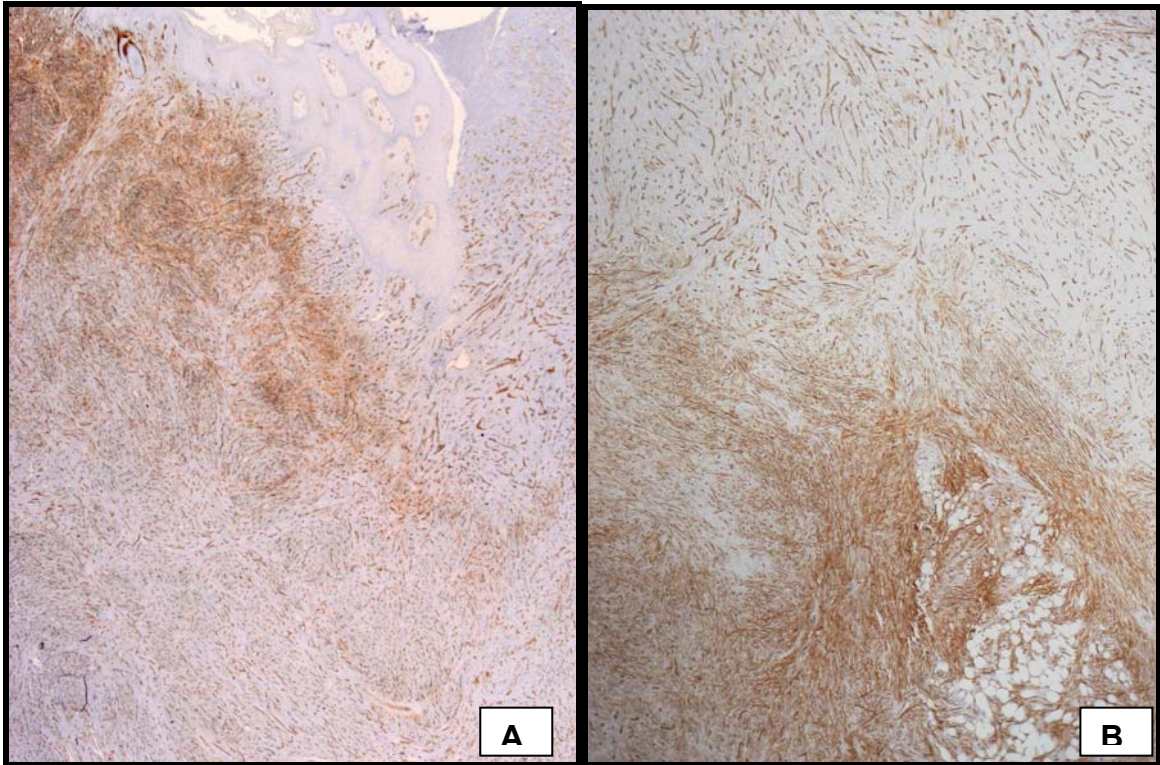


Resim 27. Dermatofibromda lezyonun periferinde fokal CD 34 pozitifliği (x40)



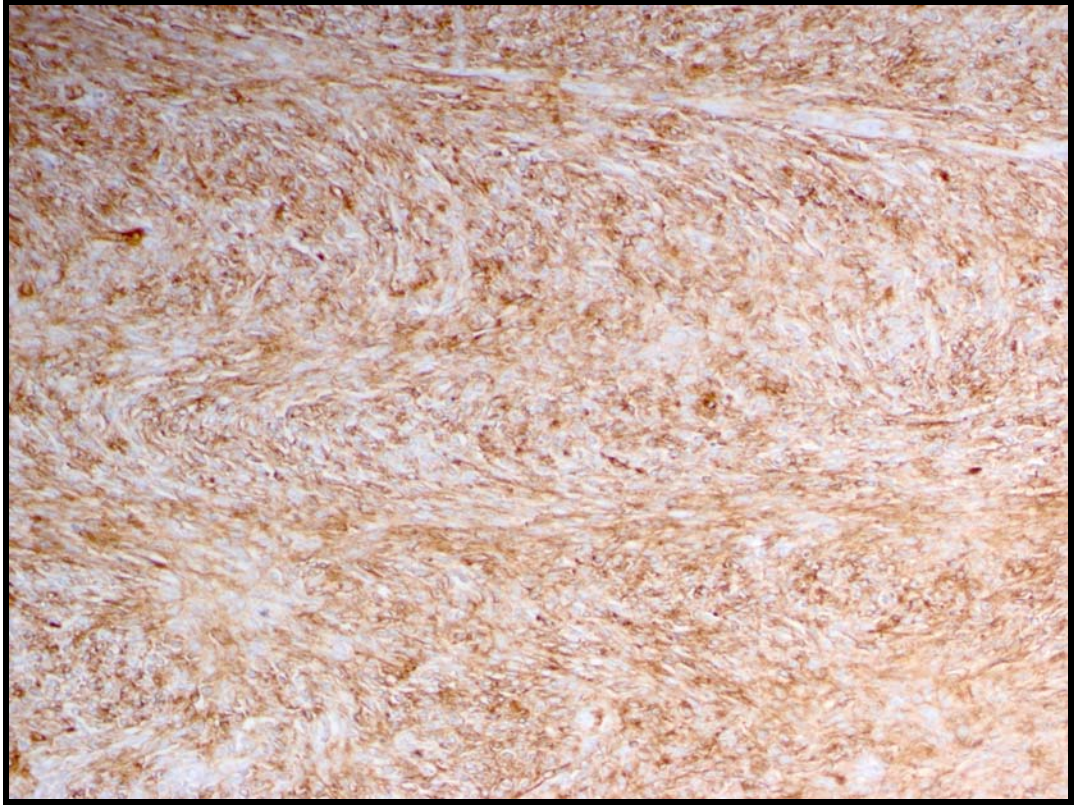


Resim 28. Dermatofibrosarkoma protuberansta güçlü ve diffüz CD 34 pozitifliği  
A (x40), B (x100)

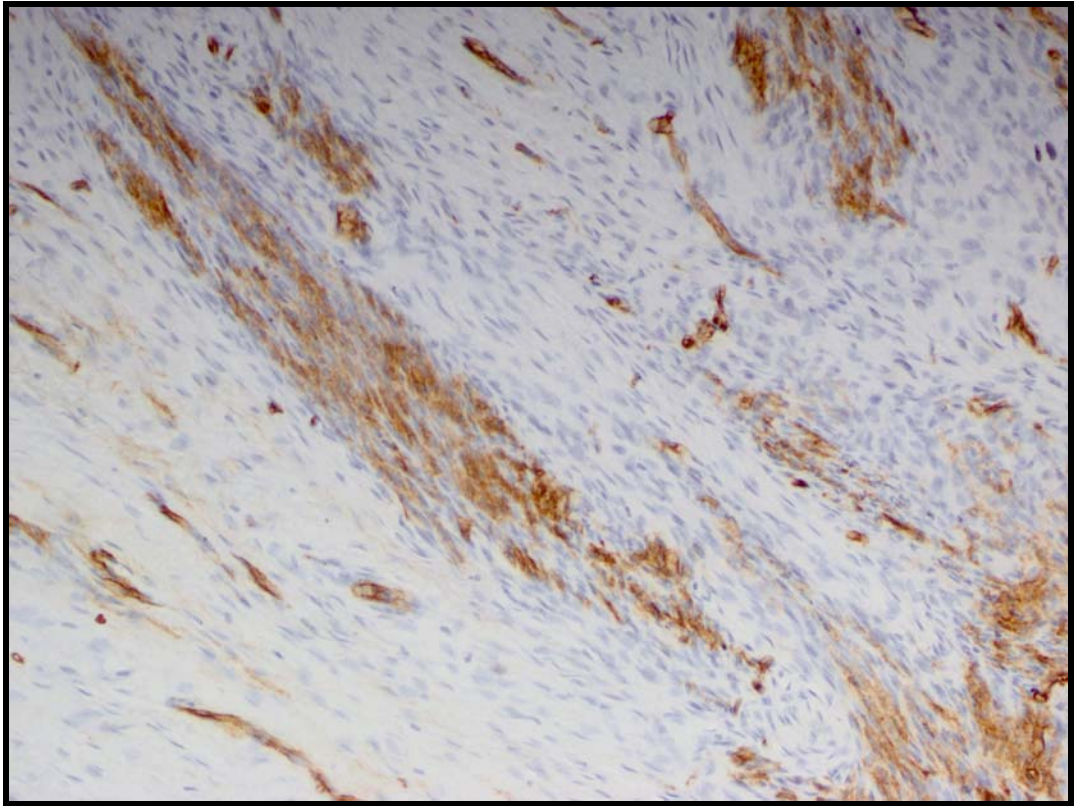


Resim 29. Dermatofibrosarkoma protuberansta fokal CD 34 pozitifliği  
A (x40), B (x100)





Resim 30. DFSP-FS'de güçlü ve diffüz CD 34 pozitifliği (x200)



Resim 31. DFSP-FS'de fokal CD 34 pozitifliği (x200)

## TARTIŞMA

Derinin fibrohistiyositik tümörleri içerisinde yer alan ve çok çeşitli histopatolojik formlarda karşımıza çıkabilen DF ve DFSP lezyonlarının tedavisi ve prognozundaki farklılıklar nedeniyle bu lezyonlara kesin tanı vermek oldukça önem taşır (1-10). Ayrıca DFSP lezyonlarında gelişen ve prognozu kötü yönde etkileyen fibrosarkomatöz transformasyon alanlarının tanınması da güçlük yaratabilmektedir (11-14). Bu nedenle derinin fibrohistiyositik lezyonlarına kesin tanı koymak ve malign transformasyon alanlarını belirleyebilmek için rutin hematoksilen eozin boyama yöntemine ek olarak yardımcı immunohistokimyasal incelemeler gerekmektedir.

Bu çalışmada ST3 ve Apo D'nin, DF ile DFSP ayırıcı tanısındaki yerleri yanı sıra DFSP lezyonlarındaki fibrosarkomatöz transformasyon alanlarını saptamak ve yaygınlıklarını belirlemek amacıyla DF, DFSP ve DFSP-FS lezyonlarına ST3, Apo D ve CD34 immunohistokimyasal boyamaları yapıldı.

DF olgularının %62.5'u erkek, %37.5'i kadındı ve en büyük olgu grubu dördüncü ve beşinci onyillarda (ort. 36,67±14,07) izlendi. Lezyonların yerleşim bölgeleri baş-boyun, gövde, alt ekstremitte ve üst ekstremitte olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Büyük çoğunluğun ekstremitelerde (%79.2) yerleştiği saptandı.

DFSP olgularının %61.5'i erkek, %38.5'i kadındı. En büyük olgu grubunun dördüncü onyilda (ort. 38,27±15,04) olduğu görüldü. Olguların yarısı gövde yerleşimli olup (%53.8) bunu sırasıyla üst ekstremitte (%26.9) ve alt ekstremitte (%15.4) izlemekteydi.

Bu yaş ve yerleşim dağılımı, Hekimgil ve arkadaşlarının DF olgularında ortalama yaşı 40.0, en sık yerleşimi ekstremitte; DFSP'lerde

ortalama yaşı 45.3, yerleşimi omuz ve sırt başta olmak üzere gövde olarak belirttikleri çalışmalarıyla paralellik göstermektedir (25).

DFSP-FS olgularının %50'si erkek, %50'si kadındı. Olguların büyük çoğunluğunun 50 yaş üzerinde (ort. 54,25±19,34) olduğu görüldü. Yerleşimleri açısından incelendiğinde DFSP grubuna benzer şekilde gövde yerleşimi en sık görülürken (%41.7), bunu sırasıyla üst ekstremitelere (%25) izlemekteydi. Alt ekstremitelere ve baş-boyun yerleşimi eşit sıklıkta (%16,7) gözlemlendi.

Her üç grubun yaş dağılımı incelendiğinde, DFSP-FS'nin diğerlerine göre daha ileri yaşlarda görüldüğü saptandı. Yine her üç gruba topluca bakıldığında, DF grubunda üst ekstremitelere başta olmak üzere ekstremitelerdeki yerleşim ağırlıklı olarak DFSP ve DFSP-FS gruplarında gövde yerleşimi öne çıkmaktaydı. Bu klinik özellikler, lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşımakta olup başka yazarların da belirttiği gibi, ayırıcı tanıda göz önüne alınabilir (25,37,39).

DF grubunda lezyon çapları 0,2 cm ile 4 cm arasında değişmekteydi (ort 0,96±0,76). DFSP grubunda en küçük lezyon 1 cm, en büyük lezyon 8,5 cm idi (ort 4,11±1,92). DFSP-FS grubunda ise tümör çapları 4 cm ile 8,5 cm arasında değişmekteydi (ort. 5,64±1,43). DF'ler çap açısından en küçük, DFSP-FS'ler ise en büyük lezyon grubunu oluşturmaktaydı. Her üç grubun birbiriyle arasında çap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P<0.05). Bu çaplar, Hekimgil ve arkadaşlarının bulgularına yakındır (25,37).

Çalışmaya alınan 24 DF, 26 DFSP, ve 12 DFSP-FS olgusuna ait hematoksilen-eozin boyalı kesitler, yüzeydeki epidermis, lezyonda gözlenen dizilim paterni, lezyonun periferi ve sınırları, pleomorfizm ve atipi derecesi, bizar hücre (monster hücresi) varlığı, sekonder değişiklikler (hyalinizasyon, kanama, hemosiderin birikimi, miksoid dejenerasyon, kistik dejenerasyon, nekroz) açısından değerlendirildi.

Çalışmamızda DFSP'lerin tümünde storiform patern belirgin iken bu özellik DFSP'lerdeki kadar belirgin olmasa da DF'lerin %41.6'sında gözlenmiştir. Hekimgil ve ark., DFSP'lerde %96.4 oranında saptadıkları storiform paternin, özellikle derin yerleşimli DF'lerde de görülebileceğinden

ayırıcı tanıda ana kriterler içerisinde yer alamayacağını belirtmişlerdir (25). DFSP-FS'lerin hepsinde tipik balık sırtı görünümündeki dizilim saptanırken 4 lezyonda (%33.3) buna storiform patern de eşlik etmekteydi. Uzun demetlerin varlığı, daha önceki çalışmalarda (25) da belirtildiği şekilde fibrosarkomatöz değişimin tanıtıcı özelliği olarak karşımıza çıkmaktadır.

DFSP'lerin hepsi periferde düzensizlik göstermekteydi ve subkutan yağ dokuya ilerleyerek tipik "bal peteği" tarzı infiltrasyonu oluşturmaktaydı. DF lezyonlarının periferi 10 olguda düzgünken (%41.6), 14'ünde (%58.4) hafif düzensizlik göstermekte olup dermal kollagenle ya da subkutan yağ doku ile dar bir alanda içiçe geçmiş görünüm seğilemekteydi. Subkutan yağ dokudaki tipik "bal peteği" tarzı infiltrasyon, Hekimgil ve arkadaşları tarafından ayırıcı tanıda DFSP lehine değerlendirilmesi gereken bir bulgu olduğunu vurgulanmıştır (25). DFSP-FS lezyonlarının 7'si (%58.3) oldukça düzgün kenarlı ve iyi sınırlıyken, 5'i (%41.6) düzensiz, infiltratif kenarlıydı. Hekimgil ve ark, bizim bulgularımızla benzer şekilde keskin sınırların fibrosarkomatöz alanlara ait olduğunu, DFSP alanlarının infiltratif kenar gösterdiğini belirtmişlerdir (25,37).

Epidermiste hiperplazi ve hiperpigmentasyon DF'lerin tümünde, DFSP'lerin yarısından azında gözlemlendi. DFSP-FS'lerin çoğunluğunda epidermis normal görünümdeydi, 2 lezyonda atrofik karakterdeydi. Epidermal hiperplazi ve hiperpigmentasyon yanı sıra lezyonla epidermis arasındaki sağlam zon bulunuşu, pek çok çalışmada öne sürüldüğü gibi daha çok DF'lerin karakteristik özelliğidir (25).

Monster hücreleri DF'lerde, DFSP ve DFSP-FS'lerden biraz daha sık karşımıza çıkmaktaydı. Atipi ve pleomorfizm ise DF'lere göre (%41.6) DFSP'lerin ve DFSP-FS'lerin daha büyük çoğunluğunda (%100) ve daha yüksek derecedeydi. DF, DFSP ve DFSP-FS'lerde hyalinizasyon, kanama, hemosiderin birikimi, kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler gözlenmiştir. Miksoid dejenerasyon DF'lerde görülmezken, DFSP'lerin yaklaşık 1/5'inde görülmüştür. Nekroz yalnızca DFSP-FS'lerde saptanmıştır. İnflamatuvar hücrelerin varlığı ise her üç grupta değişen yoğunlukta karşımıza çıkan bir bulgudur. Bazı çalışmalar inflamatuvar hücrelerin

DF'lerde daha sık görüldüğünü söylese de (25) bizim olgu gruplarımız arasında bunu öne sürece kadar belirgin bir fark gözlenmedi.

DF grubundaki 24 olgunun 21'inde (%87,5) hiç mitoz gözlenmedi, diğerlerinde de 10 BBA'da 1 veya 2 mitoz görüldü (ort.  $0,21\pm 0,58$ ). Buna karşın DFSP grubunun yaklaşık %80'inde mitotik aktivite saptandı ancak mitoz sayısı 5/10 BBA ve altındaydı (ort.  $1,69\pm 1,35$ ). DFSP-FS grubunda ise mitoz sayısı 10 BBA'da 1 ile 20 arasında değişkenlik göstermekteydi (ort.  $8,83\pm 5,34$ ). DF ile DFSP grubu arasında mitoz sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmezken DFSP-FS lezyonlarının mitoz sayısı, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Bu bulgular, daha önce yapılmış çalışmalarla paralellik göstermekteydi (1,13,30,39).

DFSP'nin sarkomatöz formunda daha yüksek lokal rekürrens ve daha agresif gidiş ya da artan metastaz oranını ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (1-3,19,36,37,39). Ancak temiz cerrahi sınırlara ulaşan geniş eksizyon yapıldığında yineleme ve metastaz oranının DFSP ile aynı olduğunu savunanlar da vardır (1,19). Bu belirsizlik nedeniyle fibrosarkom odaklarının DFSP içinde yakın ilişkili ikinci bir neoplazm olarak mı yoksa daha sıradan DFSP içinde FS benzeri odaklar olarak mı tanımlanması gerektiği de netlik kazanmamıştır (37). DFSP'de gelişen sarkom tanısında halen sınırları net çizilmiş değilse de tanı için sarkom odağının tümörün en az %5-10 'unu oluşturması gerektiği öne sürülmektedir (1,39). Hekimgil ve arkadaşları, DFSP içerisindeki fibrosarkom alanları tümörün %50'sinden azsa bu DFSP lezyonlarının "fibrosarkom benzeri" ya da "fokal fibrosarkom" olarak rapor edilmelerini önerse de (37), bazı araştırmacılar bu lezyonları daha agresif bularak "dermatofibrosarkoma protuberansın fibrosarkomatöz varyantı" ya da "dermatofibrosarkoma protuberansta fibrosarkomatöz transformasyon" tanımını önermektedirler (1,13,34,38,39).

Bu tür lezyonların tedavi biçimi ve prognozu ile ilgili sonuçlar henüz kesinleşmediği için ve daha agresif davranış gösterebilecekleri yönünde bulgular olduğu için bu alanları vurgulamak ve klinisyeni uyararak rapora "DFSP+FS" ya da "Fibrosarkomatöz değişim gösteren DFSP" tanısının yazılmasının daha dikkat çekici olacağı düşüncesindeyiz.

DF, ST3 pozitifliği gösteren nadir benign tümörlerden biridir. DF'lerin ST3 eksprese ettiği buna karşın DFSP'de nadiren ST3 ekspresyonu olduğunu belirten çalışmalarda DF'lerde hem fibroblastların hem de histiyositlerin histolojik subtipten bağımsız olarak kuvvetli sitoplazmik boyanma gösterdiği vurgulanmıştır (15,17,41).

Bizim alışmamızda DF grubundaki tüm lezyonların ST 3 ile güçlü ve diffüz sitoplazmik bir boyanma paterni gösterdiği dikkati çekti. Benzer şekilde, DFSP-FS grubunda da tüm lezyonlar pozitif ancak boyanma gücü lezyonlar arasında değişkenlik göstermekteydi (% 66,7 güçlü pozitif, %33,3 zayıf pozitif). DFSP grubu daha heterojen bir boyanma dağılımı göstermekteydi (11,6) negatif, %69,2 güçlü pozitif, %19,2 zayıf pozitif). DF ve DFSP grubu arasında, DF ile DFSP-FS grubu arasında ST 3 boyanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ( $P<0.05$ ). DFSP ve DFSP-FS grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P>0.05$ ). ST 3 boyanması ile ilgili bulgularımız, DF'ler için daha önceki çalışmalarla benzerlik gösterse de (15,41), DFSP grubu için, DFSP'lerde ST3 ile hiçbir boyanma saptamadıklarını belirten Cribier ve arkadaşlarının öne sürdüğü kadar kesinlik içermemektedir (15). Bu konuda Unden ve ark. ile Kim ve ark. ise nadiren DFSP'lerin bazılarında ST3 boyanması saptadıklarını belirtmişlerdir (17,41). DFSP'lerde gözlediğimiz ST 3 boyanma yüzdesi, daha önceki çalışmalara göre daha yüksek olup bu durum, ST3'ün kesin ayırım için tek başına kullanılabilecek bir belirteç olmadığını düşündürmüştür. Bu noktada, zayıf ST3 pozitifliklerinin pek anlamlı olmadığı, güçlü ve diffüz boyanmaların gerçek pozitiflik olarak ele alınmasının daha uygun olacağı ve ST3 ile hiçbir boyanma göstermeyen lezyonlarda DF tanısından uzaklaşmak gerektiği söylenebilir.

Tümör progresyonunda ST3 pozitif fibroblastlar ile epitel hücreleri arasındaki etkileşimler nedeniyle dermatofibromlarda yüzey epitelinde de ST3 pozitifliği görülebileceği belirtilmektedir (15). Benzer epidermal ST 3 boyanması, çalışmadaki tüm lezyonlarda dikkati çekmiştir.

Yapılan alışmalarda DFSP olgularının büyük çoğunluğunda Apo D ile diffüz yoğun bir sitoplazmik boyanma elde edilmiştir (18). DFSP ile ayırıcı

tanıda büyük sorun oluşturan DF'leri de içeren karşılaştırmalı çalışmalarda DF'lerde nadir boyanmalar dışında Apo D pozitifliği görülmemiştir. Sonuç olarak Apo D'nin DFSP tanısında CD34 ile birlikte kullanılabilir tamamlayıcı bir belirleyici olduğu ve DFSP'nin tanısında tek başına da oldukça yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (18).

Çalışmamızda Apo D'nin tümöral hücrelerde sitoplazmik boyanma yaptığı ve her üç olgu grubunda bazı tümörlerde, aynı lezyon içerisinde değişken boyanan alanlar olduğu dikkati çekti. DF'lerin 23'ünde (%95.8) Apo D ile boyanma gözlenmezken 1'inde (%4.2) fokal pozitiflik saptandı. Bu bulgu, West ve ark. nın (18) bulgularına benzer niteliktedir.

DFSP'lerin %30,8'i Apo D ile negatif, %46,2'si diffüz pozitif, %23'ü fokal pozitif. DFSP-FS grubunda %16,7'si negatif, % 58,3 'ü diffüz pozitif ve %25'i fokal pozitif boyanma göstermekteydi. Buna göre DFSP ve DFSP-FS lezyonlarının yarıdan fazlasında Apo D ile boyanma gözlenirken DF lezyonlarının biri hariç hiçbiri Apo D ile boyanmadı. DF ve DFSP, DF ve DFSP-FS olgu grupları arasında Apo D boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P<0.05$ ). DFSP ve DFSP-FS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Bu bulgularla West ve ark. a benzer biçimde (18), Apo D'nin derinin benign ve malign fibrohistiyositik tümörleri arasında ayırıcı tanı için değerli bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.

CD34, DF ve DFSP arasındaki ayırıcı tanıda oldukça önemli bir belirleyicidir. CD34, DFSP'de büyük oranda uniform, güçlü bir boyanma gösterir (1,-3,5,6,18,19,30-33). DF'de ise hücrelerin büyük bir bölümü CD34 negatiftir. Bazı DF lezyonlarında periferik CD34 boyanması görülür ve bu reaksiyon, reaktif stromal yanıtı bağlanmaktadır (1,12,30).

Bizim çalışmamızda DF'lerin %87,5'inde CD34 ile boyanma gözlenmezken %12,5'inde fokal pozitiflik saptandı. Bu fokal boyanma, literatürde de belirtildiği gibi lezyonun periferine lokalizeydi. DFSP'lerin %3,9'u negatif, % 84,6'sı diffüz pozitif, % 11,5'i fokal pozitif olarak değerlendirildi. DFSP-FS grubunda %16,7 negatif, % 58,3 diffüz pozitif ve %25 fokal pozitif boyanma gözlendi. Buna göre DF'lerin büyük çoğunluğunun



CD34 negatif, DFSP'lerin ve DFSP-FS'lerin çoğunluğunun ise pozitif olduğu görüldü. DF grubu ile diğer iki grubun CD34 boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı ( $P<0.05$ ) iken DFSP grubu ile DFSP-FS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Bu bulgular literatürle uyumlu olup DF ve DFSP ayırıcı tanısında CD34'ün oldukça güvenilir bir belirleyici olarak yerini koruduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen immunohistokimyasal veriler bir araya getirildiğinde günümüzde yaygın olarak kullanılan CD34'ün halen güvenilirliğini koruduğu, Apo D ve stromelysin 3'ün CD34'e yardımcı immunohistokimyasal boyalar olarak derinin fibrohistiyositik lezyonlarında benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Malign lezyonlar (DFSP ve DFSP-FS) arasındaki ayırıcı tanı ya da DFSP'ler içindeki FS alanlarının saptanması için bu immunohistokimyasal belirleyicilerin hiç biri tam anlamıyla yardımcı olamamaktadır. Fibrosarkomatöz değişimin tanısı, hâlâ hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde uzun fasiküllerin oluşturduğu balık sırtı diziliminin görülmesi, yüksek atipi ve pleomorfizm, mitotik oranın yüksekliği gibi histopatolojik bulgulara dayanmaktadır.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 24 DF, 26 DFSP, ve 12 DFSP-FS olgusu histopatolojik ölçütler yanı sıra Apo D, ST3 ve CD 34 ekspresyonu açısından incelendi.

DF olgularının %62.5'u erkek, %37.5'i kadındı ve en büyük olgu grubu dördüncü ve beşinci onyillarda izlendi. Lezyonların yerleşim bölgeleri baş-boyun, gövde, alt ekstremitte ve üst ekstremitte olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Büyük çoğunluğun ekstremitelerde (%79.2) yerleştiği saptandı.

DFSP olgularının %61.5'i erkek, %38.5'i kadındı. En büyük olgu grubunun dördüncü onyılıda olduğu görüldü. Olguların yarısı gövde yerleşimli olup (%53.8) bunu sırasıyla üst ekstremitte (%26.9) ve alt ekstremitte (%15.4) izlemekteydi.

DFSP-FS olgularının %50'si erkek, %50'si kadındı. Olguların büyük çoğunluğunun 50 yaş üzerinde olduğu görüldü. Yerleşimleri açısından incelendiğinde DFSP grubuna benzer şekilde gövde yerleşimi en sık görülürken (%41.7), bunu sırasıyla üst ekstremitte (%25) izlemekteydi. Alt ekstremitte ve baş-boyun yerleşimi eşit sıklıkta (%16,7) gözlemlendi.

Her üç grubun yaş dağılımı incelendiğinde, DFSP-FS'nin diğerlerine göre daha ileri yaşlarda görüldüğü saptandı. Yine her üç gruba topluca bakıldığında, DF grubunda üst ekstremitte başta olmak üzere ekstremitelerdeki yerleşim ağırlıklıyken DFSP ve DFSP-FS gruplarında gövde yerleşimi öne çıkmaktaydı. Gruplar arasında yaş ve yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P<0.05$ ).

DF grubunda lezyon çapları 0,2 cm ile 4 cm arasında değişmekteydi (ort  $0,96\pm 0,76$ ). DFSP grubunda en küçük lezyon 1 cm, en büyük lezyon 8,5 cm idi (ort  $4,11\pm 1,92$ ). DFSP-FS grubunda ise tümör çapları 4 cm ile 8,5 cm arasında değişmekteydi (ort.  $5,64\pm 1,43$ ).

DF'ler çap açısından en küçük, DFSP-FS'ler ise en büyük lezyon grubunu oluşturmaktaydı. Her üç grubun birbiriyle arasında çap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0.05$ ).

Bulgular kısaca gözden geçirildiğinde, derinin fibrohistiyositik tümörlerinden DF, DFSP ve DFSP-FS olgu gruplarında hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi ve çapı gibi klinik özelliklerinin istatistiksel olarak farklı olduğu dikkati çekmiştir. Lezyonun gövde yerleşimli olması, çapının büyük olması, hasta yaşının ileri olması daha çok maligniteyi düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan 24 DF, 26 DFSP, ve 12 DFSP-FS olgusuna ait hematoksilen eozin boyalı kesitler, yüzeydeki epidermis, lezyonda gözlenen dizilim paterni, lezyonun periferi ve sınırları, pleomorfizm ve atipi derecesi, bizar hücre (monster hücresi) varlığı, sekonder değişiklikler (hyalinizasyon, kanama, hemosiderin birikimi, miksoid dejenerasyon, kistik dejenerasyon, nekroz) açısından değerlendirildi

DF'lerin 1'i sellüler DF, 2'si atrofik DF idi. DF'lerin hepsi epidermisle aralarında sağlam bir zon bırakacak şekilde dermise yerleşmiş, orta derecede sellülarite içeren lezyonlardı. DF'lerin tümünde epidermiste hiperplazi ve hiperpigmentasyon görüldü. DF'lerin 10 tanesinde (%41.6) hafif storiform patern gözlenirken, 14'ünde (%58.4) storiform patern izlenmedi. DF lezyonlarının periferi 10 olguda düzgünken (%41.6), 14'ünde (%58.4) hafif düzensizlik göstermekte olup dermal kollajenle ya da subkutan yağ doku ile dar bir alanda içiçe geçmiş görünüm seğilemekteydi. DF'lerin 10'unda (%41.6) hafif pleomorfizm ve atipi gözlenirken, 14'ü, (%58.4) monoton işçi hücrelerden oluşmaktaydı. Yedi lezyonda (%29) monster hücreleri (bizar hücreler) görüldü. DF'lerin bir kısmında hyalinizasyon (%12.5), kanama (%8.3), hemosiderin birikimi (%8.3), kistik dejenerasyon (%8.3) gibi sekonder değişiklikler gözlemlendi. DF'lerin 12'sinde (%50) hafif derecede, 2'sinde orta derecede (%8.3) kronik yangısal hücre infiltrasyonu lezyona eşlik ederken 10 lezyonda (%41.6) yangı görülmedi.

DFSP'lerin yüzeyindeki epidermis 6'sında normal (%23.1), 9'unda atrofik (%34.6), 11'inde akantotik (%42.3) karakterdeydi. DFSP lezyonlarının hepsinde storiform patern belirgindi. DFSP'lerin hepsi periferde düzensizlik

göstermekteydi ve subkutan yağ dokuya ilerleyerek tipik “bal peteği” tarzı infiltrasyonu oluşturmaktaydı. DFSP’lerin hepsinde pleomorfizm ve atipi gözlenirken, bu özellik 10 lezyonda hafif (%38.4), 16 lezyonda (%61.5) orta derecedeydi. DFSP’lerin sadece biri bizar hücre (monster hücresi) içermekteydi. DFSP’lerin 13’ünde hyalin dejenerasyon (%50), 2’sinde kanama, 2’sinde hemosiderin birikimi (%7), 5’inde miksoid dejenerasyon (%19.2) saptandı. Lezyonların 8’inde (%30.7) herhangi bir sekonder değişiklik izlenmedi. DFSP’lerin 8’inde hafif (%30.7), 5’inde orta (%19.2), 7’inde belirgin derecede (%26.9) yangısal hücre infiltrasyonu izlendi. Altı olguda (%23) yangı görülmedi.

DFSP-FS’lerin çoğunluğunda epidermis normal görünümdeydi, 2 lezyonda atrofik karakterdeydi. DFSP-FS’lerin hepsinde tipik balık sırtı görünümündeki dizilim saptanırken 4 lezyonda (%33.3) buna storiform patern de eşlik etmekteydi. DFSP-FS lezyonlarının 7’si (%58.3) oldukça düzgün kenarlı ve iyi sınırlıyken, 5’i (%41.6) düzensiz, infiltratif kenarlıydı. DFSP-FS’lerin hepsinde (4’ünde hafif, 7’inde orta, 1’inde belirgin derecede) pleomorfizm ve atipi gözlemlendi. DFSP-FS’lerin 2’sinde (%16.6) bizar hücre görüldü. DFSP-FS’lerin 4’ünde hyalinizasyon (%33.3), 4’ünde kanama (%33.3), 1’inde miksoid dejenerasyon (%8.3) ve 2’sinde nekroz (%16.6) gözlemlendi, 4 lezyonda (%33.3) herhangi bir sekonder değişiklik saptanmadı.

DF grubundaki 24 olgunun 21’inde (%87,5) hiç mitoz gözlenmedi. Bir olguda 10 BBA’da 1, diğer iki olguda ise 2 mitoz görüldü (ort.  $0,21 \pm 0,58$ ). DFSP grubunda 5 olguda (%19,2) hiç mitoz saptanmazken diğerlerinde mitoz sayısı 10 BBA’da 5 ve altındaydı (ort.  $1,69 \pm 1,35$ ). DFSP-FS grubunda isemitoz sayısı 10 BBA’da 1 ile 20 arasında değişkenlik göstermekteydi (ort.  $8,83 \pm 5,34$ ). DF ile DFSP grubu arasında mitoz sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmezken DFSP-FS lezyonlarının mitoz sayısı, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P < 0.05$ ).

Histopatolojik olarak subkutan dokuda bal peteği tarzında infiltrasyon, belirgin storiform patern ya da balık sırtı paterninde uzun demetler şeklindeki dizilim, epidermiste atrofi ve sağlam bir dermal zon bırakmaksızın epidermise

kadar uzanım, yüksek mitotik oran malignite lehine yorumlanabilecek histopatolojik kriterler olarak gözlenmiştir.

ST3, tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma yapmaktaydı. Boyanan lezyonlarda diffüz pozitiflik görülmeyle birlikte boyanma gücü olgudan olguya değişkenlik göstermekteydi. DF'lerin hepsinde Stromelysin 3 ile güçlü ve diffüz boyanma saptandı. DFSP'lerin 3'ü (%11,6) negatif, 18'i (%69,2) güçlü pozitif, 5'i (%19,2) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. DFSP-FS grubunda tüm olgularda boyanma saptandı. Sekiz lezyon (% 66,7) güçlü pozitif, 4 lezyon (%33,3) zayıf pozitif boyanma göstermekteydi. Buna göre DF grubundaki tüm lezyonların ST3 ile güçlü ve diffüz bir boyanma paterni gösterdiği dikkati çekti. Benzer şekilde, DFSP-FS grubunda da tüm lezyonlar pozitif ancak boyanma gücü lezyonlar arasında değişkenlik göstermekteydi. DFSP grubu daha heterojen bir boyanma dağılımı göstermekteydi. DF ve DFSP grubu arasında, DF ile DFSP-FS grubu arasında ST3 boyanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ( $P < 0.05$ ). DFSP ve DFSP-FS grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

ST3'ün güçlü ve diffüz pozitifliği daha çok DF'lerde karşımıza çıkan bir bulgu olmakla birlikte DFSP'lerde gözlediğimiz ST 3 boyanma yüzdesi, daha önceki çalışmalara göre daha yüksek olup bu durum, ST3'ün kesin ayırım için tek başına kullanılabilir bir belirteç olmadığını düşündürmüştür. Bu noktada, zayıf pozitifliklerin pek anlamlı olmadığı, güçlü ve diffüz boyanmaların gerçek pozitiflik olarak ele alınmasının daha uygun olacağı ve ST3 ile hiçbir boyanma göstermeyen lezyonlarda DF tanısından uzaklaşmak gerektiği söylenebilir.

Apo D'nin tümöral hücrelerde sitoplazmik boyanma yaptığı saptandı. Her üç olgu grubunda bazı tümörlerde, aynı lezyon içerisinde değişken boyanan alanlar olduğu dikkati çekti. DF'lerin 23'ünde (%95,8) Apo D ile boyanma gözlenmezken 1'inde (%4,2) fokal pozitiflik saptandı. DF'lerdeki monster hücreleri Apo D pozitif. DFSP'lerin 8'i (%30,8) negatif, 12'si (%46,2) diffüz pozitif, 6'sı (%23) fokal pozitif olarak değerlendirildi. DFSP-FS grubunda 2 lezyon (%16,7) negatif, 7 lezyon (% 58,3) diffüz pozitif ve 3 lezyon (%25) fokal pozitif boyanma göstermekteydi. Buna göre DFSP ve DFSP-FS

lezyonlarının yarıdan fazlasında Apo D ile boyanma gözlenirken DF lezyonlarının biri hariç hiçbiri Apo D ile boyanmadı. DF ve DFSP, DF ve DFSP-FS olgu grupları arasında Apo D boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P<0.05$ ). DFSP ve DFSP-FS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

DFSP'lerde CD34'e eşlik eden kuvvetli sitoplazmik Apo D pozitifliği, buna karşın DF lezyonlarında hemen hiç Apo D boyanmasının gözlenmemesi, Apo D'nin ayırıcı tanıda CD34 ile birlikte kullanılabilir tamamlayıcı bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

CD 34 ile tümöral hücreler sitoplazmik boyanma göstermekteydi. Her üç olgu grubunda bazı tümörlerde, aynı lezyon içerisinde değişken boyanan alanlar olduğu dikkati çekti. Fokal pozitiflikler, özellikle DF grubunda genellikle lezyonun periferinde yer almaktaydı. DF'lerin 21'inde CD 34 ile boyanma gözlenmezken (% 87,5) 3'ünde (%12,5) fokal pozitiflik saptandı. DFSP'lerin 1'i (%3,9) negatif, 22'si (% 84,6) diffüz pozitif, 3'ü (% 11,5) fokal pozitif olarak değerlendirildi. DFSP-FS grubunda 2 lezyon (%16,7) negatif, 7 lezyon (% 58,3) diffüz pozitif ve 3 lezyon (%25) fokal pozitif boyanma göstermekteydi. Buna göre DF'lerin büyük çoğunluğunun CD 34 negatif, DFSP'lerin ve DFSP-FS'lerin çoğunluğunun ise pozitif olduğu görüldü. DF grubu ile diğer iki grubun CD 34 boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı ( $P<0.05$ ) iken DFSP grubu ile DFSP-FS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

İmmunohistokimyasal açıdan CD34 halen en güvenilir belirleyici olarak yerini korumaktadır. CD34 pozitifliği DFSP tanısını, negatifliği ise DF tanısını kuvvetle desteklemektedir.

Çalışmamızda elde edilen immunohistokimyasal veriler bir araya getirildiğinde günümüzde yaygın olarak kullanılan CD 34'ün halen güvenilirliğini koruduğu, Apo D ve stromelysin 3'ün CD 34'e yardımcı immunohistokimyasal boyalar olarak derinin fibrohistiyositik lezyonlarında benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Malign lezyonlar (DFSP ve DFSP-FS) arasındaki ayırıcı tanı ya da DFSP'ler içindeki FS alanlarının saptanması için bu

immunohistokimyasal belirleyicilerin hiçbiri tam anlamıyla yardımcı olamamaktadır. Fibrosarkomatöz değişimin tanısı, hâlâ hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde uzun fasiküllerin oluşturduğu balık sırtı diziliminin görölmesi, yüksek atipi ve pleomorfizm, mitotik oranın yüksekliği gibi histopatolojik bulgulara dayanmaktadır.

## ÖZET

Bu çalışmada 24 DF, 26 DFSP ve 12 DFSP-FS olgusu ele alınarak yaş, cinsiyet, çap gibi klinik özellikler yanı sıra histopatolojik özellikler gözden geçirildi. İmmunohistokimyasal olarak Apo-D, CD34 ve ST3'ün tanı ve ayırıcı tanıdaki yararlılıkları irdelendi.

Bulgular kısaca gözden geçirildiğinde, derinin fibrohistiyositik tümörlerinden DF, DFSP ve DFSP-FS olgu gruplarında hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi ve çapı gibi klinik özelliklerinin istatistiksel olarak farklı olduğu dikkati çekmiştir. Lezyonun gövde yerleşimli olması, çapının büyük olması, hasta yaşının ileri olması daha çok maligniteyi düşündürmektedir.

Histopatolojik olarak subkutan dokuda bal peteği tarzında infiltrasyon, belirgin storiform patern ya da balık sırtı paterninde uzun demetler şeklindeki dizilim, epidermiste atrofi ve sağlam bir dermal zon bırakmaksızın epidermise kadar uzanım, yüksek mitotik oran malignite lehine yorumlanabilecek histopatolojik kriterler olarak gözlenmiştir.

Fibrosarkomatöz alanlar taşıyan DFSP lezyonlarının tedavi biçimi ve prognozu ile ilgili sonuçlar henüz kesinleşmediği için ve daha agresif davranış gösterebilecekleri yönünde bulgular olduğu için bu alanları vurgulamak ve yakın izlem yönünden klinisyeni uyarmak açısından rapora "Dermatofibrosarkoma protuberans + Fibrosarkom" ya da "Fibrosarkomatöz değişim gösteren DFSP" tanısının yazılması önem taşımaktadır.

İmmunohistokimyasal açıdan CD34 halen en güvenilir belirleyici olarak yerini korumaktadır. CD34 pozitifliği DFSP tanısını, negatifliği ise DF tanısını kuvvetle desteklemektedir. ST3'ün güçlü ve diffüz pozitifliği daha çok DF'lerde karşımıza çıkan bir bulgu olmakla birlikte DFSP'lerde gözlediğimiz ST 3 boyanma yüzdesi, daha önceki çalışmalara göre daha yüksek olup bu durum, ST3'ün kesin ayırım



için tek başına kullanılacak bir belirteç olmadığını düşündürmüştür. Bu noktada, zayıf pozitifliklerin pek anlamlı olmadığı, güçlü ve diffüz boyanmaların gerçek pozitiflik olarak ele alınmasının daha uygun olacağı ve ST3 ile hiçbir boyanma göstermeyen lezyonlarda DF tanısından uzaklaşmak gerektiği söylenebilir.

DFSP'lerde CD34'e eşlik eden kuvvetli sitoplazmik Apo D pozitifliği, buna karşın DF lezyonlarında hemen hiç Apo D boyanmasının gözlenmemesi, Apo D'nin ayırıcı tanıda CD34 ile birlikte kullanılabilir tamamlayıcı bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen immunohistokimyasal veriler bir araya getirildiğinde günümüzde yaygın olarak kullanılan CD 34'ün halen güvenilirliğini koruduğu, Apo D ve stromelysin 3'ün CD 34'e yardımcı immunohistokimyasal boyalar olarak derinin fibrohistiyositik lezyonlarında benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Malign lezyonlar (DFSP ve DFSP-FS) arasındaki ayırıcı tanı ya da DFSP'ler içindeki FS alanlarının saptanması için bu immunohistokimyasal belirleyicilerin hiçbiri tam anlamıyla yardımcı olamamaktadır. Fibrosarkomatöz değişimin tanısı, hâlâ hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde uzun fasiküllerin oluşturduğu balık sırtı diziliminin görülmesi, yüksek atipi ve pleomorfizm, mitotik oranın yüksekliği gibi histopatolojik bulgulara dayanmaktadır.

## SUMMARY

In this study age, gender, size of tumor and histopathological features were compared in DF (n:24), DFSP (n:26) and DFSP-FS (n:12) groups. Also, staining properties of these tumors with Apo D, CD34 and ST3 were evaluated for diagnosis and differential diagnosis.

Our results reveal that age, tumor localization and size are different among DF, DF-SP and DFSP-FS groups. Some properties like localization of tumor in the trunk, greater size of tumor and older age of patient seem to be associated with malignancy.

Some histopathological features like subcutaneous involvement with honeycomb pattern, distinctive storiform pattern, arrangement with fascicular herringbone pattern, atrophy in epidermis and extension to epidermis without any intact dermal zone, and high mitotic ratio are found to support malignancy.

It is important to note “DFSP + fibrosarcoma” or “DFSP with fibrosarcomatous transformation” in pathology report to alert clinician because of prognosis and treatment protocols of these tumors are not clear and some reports suggest that these lesions could behave more aggressive.

CD34 is still found to be the most relevant immunohistochemical marker in differential diagnosis. Positive CD34 staining supports DFSP while negative results turn the way to DF.

Strong and diffuse ST3 staining exists mostly in DF lesions. But in our study ST3 staining ratio in DFSP's is found to be higher than previous studies, rising the conclusion that ST3 staining alone is not adequate for diagnosis. Therefore weak ST3 staining must not be considered as significant and only negative staining for ST3 can be used to rule out DF.

Apo D staining pattern in DFSP group is quite similar to CD34 while no staining was observed in DF group. This finding suggests that Apo D staining may be useful for DFSP diagnosis together with CD34.

It is concluded that CD34 staining is of great value in differentiating malignant and benign cutaneous fibrohistiocytic lesions, especially if used together with Apo D and ST3; while none of these markers are capable to differentiate malignant cutaneous fibrohistiocytic lesions (DFSP and DFSP-FS) or defining FS areas within DFSP. Diagnosis of fibrosarcomatous transformation areas still depends on determination of herringbone fascicular arrangement of spindle cells, prominent nuclear atypia, pleomorphism and high mitotic activity observed in haematoxyline&eosin stained sections.

## KAYNAKLAR

1. Enzinger M.F, Weiss W.S . Benign Fibrohistiocytic tumors and Fibrohistiocytic Tumors of the Intermediate Malignancy, Chapter 13,14, In: Soft Tissue Tumors, ed. Enzinger M.F. Third Edition. St. Louis: Mosby 1995; 293-349
2. Mc Kee P.H. Low Grade Malignant lesions. In: Pathology of the skin, ed. Mc Kee P.H. Third Edition. China: Elsevier 2005; 1729-35
3. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D, Sarasain A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC Pres, 2006:254-62.
4. Marco VS, Valles AP, et al. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): an unusual variant with focus on histopathologic differential diagnosis. Int J of Dermatology 2006; 45:55-62.
5. Sinovich V, Hollowood K, Burge S. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. Australas J Dermatol. 2005;46(2):114-7.
6. Wu JK, Malik MM, Egan CA. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: An uncommon and misleading variant. Australas J of Dermatol 2004; 45(3):175-7.
7. Ohnishi T, Sasaki M, Nakai K, Watanabe S. Atrophic dermatofibroma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18(5):580-3.
8. Hui P, Glusac EJ, Sinard JH, Perkins AS. Clonal analysis of cutaneous fibrous histiocytoma (dermatofibroma). J Cutan Pathol. 2002;29(7):385-9.
9. Zelger BG, Sidoroff A, Zelger B. Combined dermatofibroma: co-existence of two or more variant patterns in a single lesion. Histopathology. 2000;36(6):529-39.
10. Zelger BG, Calonje E, Zelger B. Myxoid dermatofibroma. Histopathology. 1999;34(4):357-64.

11. Hisaoka M, Okamoto S, Morimitsu Y, Tsuji S, Hashimoto H. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. Molecular abnormalities of the p53 pathway in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Virchows Arch.* 1998;433(4):323-9.
12. Sasaki M, Ishida T, Horiuchi H, MacHinami R. Dermatofibrosarcoma protuberans: an analysis of proliferative activity, DNA flow cytometry and p53 overexpression with emphasis on its progression. *Pathol Int.* 1999;49(9):799-806.
13. Gu W, Ogose A, Kawashima H, Umezu H, Kudo N, Hotta T, Endo N. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous and myxoid change. *J Clin Pathol.* 2005;58(9):984-6.
14. Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Oda S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol.* 2004;35(2):240-5.
15. Cribier B, Noacco G, Peltre B, Grosshans E. Stromelysin 3 expression: a useful marker for the differential diagnosis dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(3):408-13
16. Wei L, Shi YB. Matrix metalloproteinase stromelysin-3 in development and pathogenesis. *Histol Histopathol.* 2005;20(1):177-85.
17. Kim HJ, Lee JY, Kim SH, Seo YJ, Lee JH, Park JK, Kim MH, Cinn YW, Cho KH, Yoon TY. Stromelysin-3 expression in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with factor XIIIa and CD34. *Br J Dermatol.* 2007; [Epub ahead of print]
18. West RB, Harvell J, Linn SC, Liu CL, Prapong W, Hernandez-Boussard T, Montgomery K, Nielsen TO, Rubin BP, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, van de Rijn M. Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1063-9.

19. Billings SD, Folpe AL. Cutaneous and subcutaneous fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy: an update. *Am J Dermatopathol*. 2004;26(2):141-55.
20. Rainer C, Schwabegger A, Anderl H, Zelger B. An unusual case of deep penetrating dermatofibroma of the lower leg. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998;32(4):429-32.
21. Zelger BG, Zelger B. Dermatofibroma (fibrous histiocytoma): an inflammatory or neoplastic disorder? *Histopathology*. 2001;38(4):379-81.
22. Calonje E. Is cutaneous benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) a reactive inflammatory process or a neoplasm? *Histopathology*. 2000;37(3):278-80.
23. Vanni R, Fletcher CD, Sciot R, Dal Cin P, De Wever I, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F, Rosai J, Rydholm A, Tallini G, Van Den Berghe H, Willen H. Cytogenetic evidence of clonality in cutaneous benign fibrous histiocytomas: a report of the CHAMP study group. *Histopathology*. 2000;37(3):212-7.
24. Li DF, Iwasaki H, Kikuchi M, Ichiki M, Ogata K. Dermatofibroma: superficial fibrous proliferation with reactive histiocytes. A multiple immunostaining analysis. *Cancer*. 1994;74(1):66-73.
25. Hekimgil M, Kılıçalp S, Akalın S, Kandiloğlu G. Dermatofibrosarkoma protuberansın derin yerleşimli dermatofibromlardan ayırıcı tanı kriterleri. *Turkish Journal of Dermatopathology* 1997;6(1-2):10-17.
26. Guillou L, Gebhard S, Salmeron M, Coindre JM. Metastasizing fibrous histiocytoma of the skin: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Mod Pathol*. 2000;13(6):654-60.
27. Zelger BG, Zelger B. Dermatofibroma. A clinico-pathologic classification scheme. *Pathologie* 1998;19(6):412-9.
28. Cook IS, Theaker JM. Prominent cellular whorls within an epithelioid histiocytoma. *Histopathology*. 2001;39(2):214-5.
29. Wambacher-Gasser B, Zelger B, Zelger BG, Steiner H. Clear cell dermatofibroma. *Histopathology* 1997;30(1):64-9.

30. Hanly AJ, Jorda M, Elgart GW, Badiavas E, Nassiri M, Nadji M. High proliferative activity excludes dermatofibroma: report of the utility of MIB-1 in the differential diagnosis of selected fibrohistiocytic tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(6):831-4.
31. Park HR, Park YK. Assessment of diagnostic utility of anti-CD34 in soft tissue tumors. *J Korean Med Sci.* 1995;10(6):436-41.
32. Katenkamp D, Mentzel T, Kosmehl H. CD34 detection-an immunohistochemical contribution to differential diagnosis of soft tissue tumors. *Pathologe.* 1996;17(3):195-201.
33. Natkunam Y, Rouse RV, Zhu S, Fisher C, van De Rijn M. Immunoblot analysis of CD34 expression in histologically diverse neoplasms. *Am J Pathol.* 2000;156(1):21-7.
34. Sigel JE, Bergfeld WF, Goldblum JR. A morphologic study of dermatofibrosarcoma protuberans: expansion of a histologic profile. *J Cutan Pathol.* 2000;27(4):159-63.
35. Patrizi A, Vespignani F, Fraternali GO, Neri I. A pediatric case of dermatofibrosarcoma protuberans: an immunohistochemical study. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(1):29-33.
36. Sabater-Marco V, Perez-Valles A, Berzal-Cantalejo F, Rodriguez-Serna M, Martinez-Diaz F, Martorell-Cebollada M. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): an unusual variant with focus on the histopathologic differential diagnosis. *Int J Dermatol.* 2006;45(1):59-62.
37. Hekimgil M, Kılıçalp S, Akalın S, Kandiloğlu G. Dermatofibrosarkoma protuberansta malign transformasyon bulguları. 13 olgu serisinde histopatolojik özellikler. *Turkish Journal of Dermatopathology* 1996;5(3-4):132-8.
38. Ağaoğlu G, Totan S, Velidedeoğlu H, Erol O. Fibrosarkomatöz Değişim Gösteren Dermatofibrosarkoma Protuberans: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2002; 10(1):347.

39. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, Brennan MF, Lewis JJ. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*. 2000;88(12):2711-20.
40. Rio MC. From a unique cell to metastasis is a long way to go: clues to stromelysin-3 participation. *Biochimie*. 2005;87(3-4):299-306.
41. Uden AB, Sandstedt B, Bruce K, Hedblad M, Stahle-Backdahl M. Stromelysin-3 mRNA associated with myofibroblasts is overexpressed in aggressive basal cell carcinoma and in dermatofibroma but not in dermatofibrosarcoma. *J Invest Dermatol*. 1996;107(2):147-53.
42. Rassart E, Bedirian A, Do Carmo S, Guinard O, Sirois J, Terrisse L, Milne R. Apolipoprotein D. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482(1-2):185-98.
43. del Valle E, Navarro A, Astudillo A, Tolivia J. Apolipoprotein D expression in human brain reactive astrocytes. *J Histochem Cytochem*. 2003;51(10):1285-90.
44. Navarro A, Del Valle E, Tolivia J. Differential expression of apolipoprotein d in human astroglial and oligodendroglial cells. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(8):1031-6.
45. Navarro A, Del Valle E, Astudillo A, Gonzalez del Rey C, Tolivia J. Immunohistochemical study of distribution of apolipoproteins E and D in human cerebral beta amyloid deposits. *Exp Neurol*. 2003;184(2):697-704.
46. Knowles DM. Immunophenotypic markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasms. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:160-162.