

Olgu Sunumu

Desmoplastik Malign Melanom Tanısında Güçlü Tanısal Belirteç: Fascin Olabilir mi?*

Aylin ORGEN ÇALLI^{1,a}, Mehmet Ali UYAROĞLU¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Desmoplastik melanom, malign melanomun nadir görülen bir varyantıdır. Klasik malign melanomun geleneksel klinikopatolojik özelliklerini göstermez. İmmunohistokimyasal HMB-45 ve Melan-A negatifliği desmoplastik malign melanom tanısında zorluk oluşturmada ve olguların yanlış tanı almalarına neden olmaktadır. Bu nedenle S-100 immunohistokimyasal boyasının yanında ek immunohistokimyasal belirteçlere gerek duyulmaktadır. Olgu serimizde fascinin desmoplastik malign melanom tanısında yardımcı bir marker olarak kullanılabilirliğine bakmayı amaçladık. Desmoplastik malign melanom tanısı alan beş olgunun parafin bloğundan hazırlanan lizinli kesitlere otomatik doku boyama cihazıyla immünohistokimyasal fascinin boyaması yapıldı. İmmunohistokimyasal değerlendirmede sitoplazmik immunreaktivite gösterenler "pozitif", immunreaktivite göstermeyenler "negatif" olarak değerlendirildi. S-100 pozitifliği dışında melanosit belirleyicilerin negatif olduğu tüm desmoplastik malign melanom olgularında fascinin sitoplazmik pozitif bulundu. Üç olguda fascinin pozitifliği diffüz ve kuvvetliydi. Desmoplastik malign melanomda olgulara doğru tedavi modalitelerinin uygulanmasında kesin ayırıcı tanısının yapılması son derece önemlidir. Bu nedenle S-100 pozitivitesi yanında Fascin pozitifliğinin de gösterilmesinin tanı sürecinde yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Fascin, Desmoplastik Melanom, İmmunohistokimya.

ABSTRACT

Strong Diagnostic Marker in Desmoplastic Malignant Melanoma Diagnosis: Can it Be Fascin?

Desmoplastic melanoma is a rare variant of melanoma and it does not show the classical clinicopathological features of melanoma. Immunohistochemically HMB-45 and Melan-A negativity in desmoplastic melanoma creates difficulty in diagnosis and causes misdiagnosis. For this reason, additional immunohistochemical markers besides S-100 are needed. In our case series, we aimed to investigate the diagnostic utility of fascin as an ancillary marker for the diagnosis of desmoplastic malignant melanoma. Sections obtained from five desmoplastic malignant melanoma cases diagnosed histopathologically and immunohistochemically were stained by automated slide stainer for immunohistochemistry. The cases showing cytoplasmic immunoreactivity were evaluated as 'positive' and the ones with no immunoreactivity as 'negative'. All desmoplastic melanoma cases with immunohistochemically negative for melanocyte markers except S-100 were positive for fascin. Fascin positivity was diffuse and strong in three cases. There is a difficulty in diagnosis of desmoplastic melanoma due to its peculiar clinical and histopathological features. Accurate differential diagnosis is extremely important for the correct treatment of the demoplastic melanoma. Therefore, we think that showing fascin positivity besides S-100 will be also useful in the diagnostic process.

Keywords: Fascin, Desmoplastic Melanoma, Immunohistochemistry.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kılıç A, Özçetin M. Desmoplastik Malign Melanom Tanısında Güçlü Tanısal Belirteç: Fascin Olabilir mi?. Fırat Tıp Dergisi 20xx: xx (x): xxx.

How to cite this article: Kilic A, Ozcetin M. Strong Diagnostic Marker in Desmoplastic Malignant Melanoma Diagnosis: Can it Be Fascin?. Fırat Med J 20xx: xx (x): xxx.

ORCID IDs: A.O.Ç. 0000-0003-4148-5924, M.A.U. 0000-0001-6164-9688.

Desmoplastik malign melanom (MM) ilk olarak Conley ve arkadaşları (1) tarafından 1971'de tanımlanan nadir bir MM varyantıdır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen desmoplastik MM'un etyolojisi bilinmemekle beraber çoğunlukla güneşe maruz kalan deride en sık olarak da baş ve boyun bölgesinde görülür. Klinikte ağrısız endüre plak/papül/nodül olarak karşılaşılan desmoplastik MM'ların yarısında pigment izlenmez. Bu nedenle yanlışlıkla klinik olarak bazal hücreli karsinom, dermatofibrom ya da skar olarak değerlendirilebilir. Mikroskopik incelemede genellikle

pigment içermeyen iğsi şekilli fibroblastta benzer melanositler, matür kollajen lifleri arasında gelişigüzel dağılırlar ve storiform veya birbirine paralel demetler oluştururlar (2-4).

İmmünofenotipik olarak Desmoplastik MM, S-100 proteini için kuvvetli ve homojen pozitifdir. Ancak klasik MM'dan farklı olarak ayırıcı tanıda güçlüğüne neden olan ve yanlış tanıları neden olabilecek şekilde tirozinaz, gp100, Melan-A ve MITF gibi diğer melanosit farklılaşma antijenleri için genellikle negatifdir (4). Fascin, dendritik süreçlerin oluşumunda rol oynayan

^aYazışma Adresi: Aylin ORGEN ÇALLI, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel: 0232 243 4343

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2020

* This study was presented as a/an poster presentation at International Molecular Medicine Symposium by the Bosphorus (16-18 May 2019, İstanbul).

e-mail: calliaylin@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2021

dendritik hücreler tarafından spesifik olarak ifade edilen 55 kD moleküler ağırlığında bir aktin bağlayıcı proteindir. Reed-Sternberg hücreleri için diagnostik bir belirteç olarak önerilmiştir (5, 6). Fascin, normalde matür dendritik hücreler, mezenkimal, nöronal ve endotel hücrelerinde eksprese edilmektedir (7). Çoğunlukla normal epitelde ekspresyonu izlenmezken, akciğer, özofagus, meme kansinmaları dahil olmak üzere birçok epitelyal neoplazmda eksprese edilir. En çarpıcı şekilde fascin ekspresyonu akciğer, özofagus ve meme kansinomlarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (8-10).

Desmoplastik MM'da doğru tedavi modalitelerinin uygulanmasında kesin ayırıcı tanısı oldukça önemlidir. Objektif ve karakteristik klinik, histopatolojik tanı ölçütlerinin olmaması nedeniyle, desmoplastik MM ayırıcı tanısında güçlük yaşanmakta ve tedavide geçimelere neden olmaktadır. Kesin tanıda S-100 immünohistokimya belirteci yanında rutin uygulamada yardımcı immünohistokimyasal belirteçlerin ortaya konulabilmesi büyük önem taşımaktadır. Makalemizde, nadir görülen ve ayırıcı tanı güçlüğü yaşanan desmoplastik MM tanısında fascin immünohistokimyasal proteininin potansiyel tanısal rolünü ortaya koymayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Tıbbi Patoloji Kliniğimizde tanı almış beş desmoplastik MM olgusunun yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonları gibi demografik verileri kaydedildi. Her bir olguya ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan hazırlanmış hematoksilin-eozin boyalı kesitler patoloji arşivinden çıkarılıp retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Fascin immünohistokimyasal boyasının ekspresyonlarını değerlendirmek için her olgunun desmoplastik melanom alanını temsil eden belirlenen parafin bloklardan pozitif şarjlı lam üzerine dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Preperatlar 30-45 dk 65°C etüvde bekletilerek deparafinizasyon işlemine hazır hale getirildi. Fascin antikoru (LEICA/ Novocastra) manuel işaretlemeye ortaya çıkabilecek olası farklılıkları önleyebilmek amacı ile Leica Bond otomatik doku boyama cihazıyla immünohistokimyasal boyama yapıldı. Fascin immünohistokimyasal incelemesinde sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Işık mikroskopunda küçük büyütmede (x100) bütün tümör alanları tarandı ve Fascin antikoru için boyanan hücrelerin tüm tümör hücrelerine olan oranı x200 büyütmede (boyanma yaygınlığı) bakıldı. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı ışık mikroskopunda değerlendirildi. Sitoplazmik immunreaktivite gösterenler "pozitif", immunreaktivite göstermeyenler "negatif" olarak değerlendirildi.

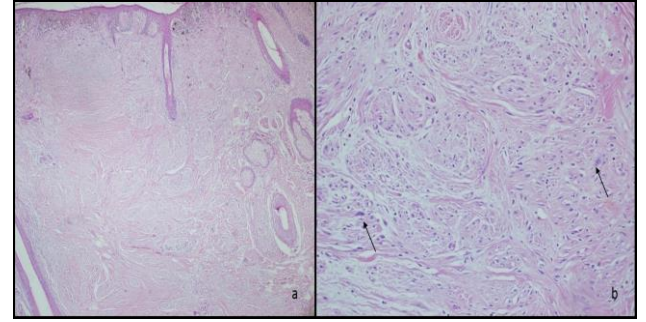
Olguların üçü kadın, ikisi erkek; yaş ortalaması 59.4 idi. Dört olgu baş-boyun yerleşimli, bir olgu ise alt ekstremite yerleşimli olarak izlendi. Tümör çapı 0.8 cm ile 5 cm arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapı

2.76 cm idi. Breslow tümör kalınlığı ise üç olguda V, iki olguda IV olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Desmoplastik melanomlu olguların klinikopatolojik özellikleri.

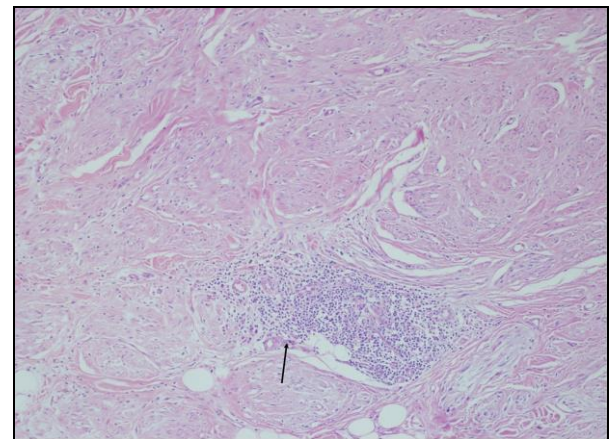
Olgu	Age(Y)/Sex	Tümör Çapı (Cm)	Tümör Lokalizasyon	Breslow Tümör Kalınlığı(Mm)	Clark Level
Olgu 1	72/K	1.5	Alt ekstremite	5.2	V
Olgu 2	43/K	1	Baş-boyun	9	V
Olgu 3	68/E	0.8	Baş-boyun	5	IV
Olgu 4	81/E	3.5	Baş-boyun	9	V
Olgu 5	53/K	5	Baş-boyun	2	IV

Histopatolojik incelemede, dermide aralarında skar dokusu izlenimi veren kollagen lifler (dermal fibroplazi) izlenen fibroblast benzeri işi hücrelerin proliferasyonu dikkati çekti. Sitolojik atipinin çoğu hücrede izlenmediği ancak dikkatli büyük büyütme incelemede arada iri hiperkromatik nüvelerin varlığı izlendi (Resim 1a, b).



Resim 1a. Desmoplastik MM'un küçük büyütmede histopatolojik görünümü (H&E X20), **b.** Desmoplastik MM'da iri hiperkromatik nükleuslu geniş sitoplazmalı işi atipik hücreler (H&E X100).

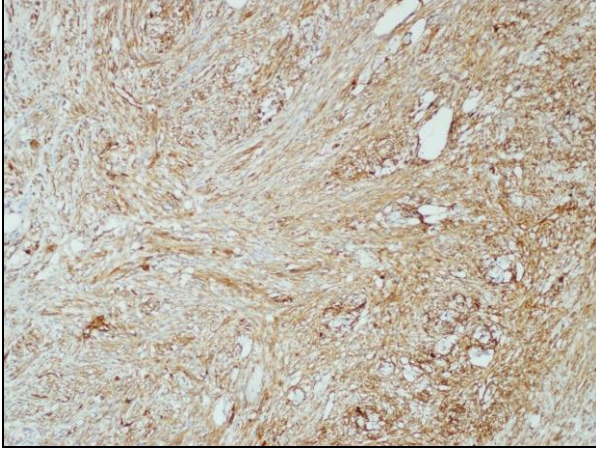
Baş-boyun yerleşimli olgularda papiller dermide yoğun solar elastoz izlendi. Fokal lenfoid agregatlar dikkati çekti (Resim 2).



Resim 2. Tümör stromasında çok sayıda lenfositik agregat (H&E X200).

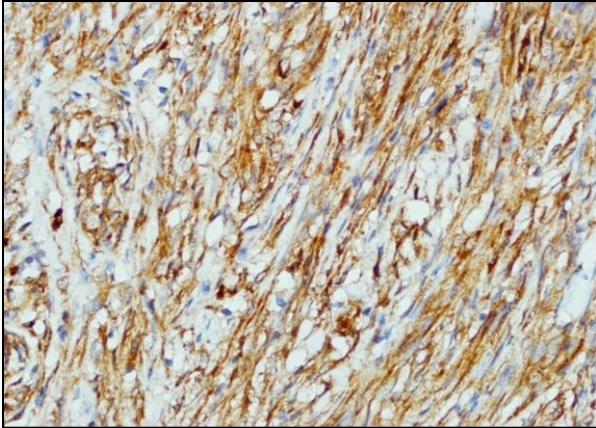
Bir olguda kombine desmoplastik MM ile uyumlu olarak desmoplastik MM'a ait tipik alanların yanı sıra sellüler, hatta konvansiyonel melanoma benzer alanlar izlendi.

Olguların tamamında S100 pozitif iken HMB45 negatifti. Tanısal önemini vurgulayacak şekilde tüm olgularda fascin sitoplazmik pozitif bulundu (Resim 3).



Resim 3. Desmoplastik MM'da Fascin pozitifliği (X100).

Özellikle üç olguda fascin pozitifliği diffüz ve kuvvetliydi (Resim 4).



Resim 4. Desmoplastik MM da kuvvetli stoplazmik fascin pozitifitesi (x200).

TARTIŞMA

Desmoplastik MM klinik olarak sıklıkla nonspesifik ve amelanotik lezyon şeklindedir. Histolojik olarak da fibröz stroma içeren işsi hücreli benign ve malign neoplazmlarla benzerlik göstermekte ve ayırıcı tanıda güçlük yaşanmaktadır. Desmoplastik MM'un klinik ve histopatolojik özelliklerinin farklılığı nedeniyle kesin tanısında güçlük yaşanmakta ve yanlış tanı alabilmektedir (11). Olgulara doğru tedavi modalitelerinin uygulanmasında kesin ayırıcı tanısının yapılması son derece önemlidir.

Desmoplastik MM terimi, genellikle matür kollajen lifleri arasında gelişigüzel dağılan storiform ya da birbirine paralel demetler oluşturan pigment içermeyen işsi şekilli fibroblastla benzer melanositlerin oluşturduğu MM olguları için kullanılmaktadır. Histopatolojik olarak saf desmoplastik MM ve kombine desmoplastik MM olmak üzere iki alt tipi sınıflandırılmıştır (3). Saf

desmoplastik MM tipik olarak hücreden fakirdir. Fibrotik görünümün hâkim olduğu işsi hücrelerin tek tek dağıldığı alt tiptir. Desmoplazi, tümörün büyük çoğunluğunda belirgindir. Kombine desmoplastik MM ise; tipik desmoplastik MM alanlarının yanı sıra sellüler, hatta konvansiyonel MM'a benzer işsi ve/veya epitelioid melanosit nodüllerini içeren lezyonlardır (3).

Desmoplastik MM'un yaklaşık üçte birinde in situ melanom yoktur ve amelanotik dermal işsi hücreli tümörün MM olarak tanı alması zorlaşmaktadır. Sitolojik özellikleri aldatici bir şekilde benign işsi hücreli dermal tümörler ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturmaktadır. Bu olgularda özellikle tümör kalınlığının optimal değerlendirmesi ve melanositik olmayan taklitçilerinden ayrılması için immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (3, 12).

Desmoplastik MM immünohistokimyasal olarak sıklıkla S-100 pozitifliği göstermektedir. Ancak konvansiyonel MM'dan farklı olarak melan-A ve HMB-45 gibi diğer melanositik farklılaşma antijenleri genellikle negatiftir (3, 12). Bu nedenle desmoplastik MM'un benign ve malign işsi hücreli neoplazmlarla kesin ayırıcı tanısında S-100 pozitivitesi yanında ek bir immünohistokimyasal belirtecin önemi büyüktür.

Aktin demetleme proteini olarak bilinen fascin-1 aktin filamanlarını sıkı demetlere çapraz bağlar. Böylece hücre göçü ve invazyonunda önemli bir rol oynar. Ma ve arkadaşlarının çalışmasında, özellikle metastatik olgularda olmak üzere MM'da fascinin sıklıkla ekspresyon artışının olduğu belirtilmektedir (13).

Kang J ve arkadaşlarının (14) çalışmasında, fascinin melanomda önemine işaret edilmekte ve melanom gelişiminde önemli kritik rol oynadığı vurgulanmaktadır. Ayrıca melanom tümör patogenezinde fascinin, Hipo yoluyla kritik rol oynadığı ve dolayısıyla fascinin bu malignite için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği belirtilmektedir (14).

Yıldız ve arkadaşlarının (15) çalışmasında ise benign nevus ve malign melanomlar arasında farklı fascin ekspresyon oranları vurgulanmaktadır. Ayrıca; melanomların melanositik nevüs ve displastik nevüslerden ayırıcı tanısında, histopatolojik tanısal bulgularla birlikte güvenilir bir immünohistokimyasal belirteç olarak kullanılabilmesine dikkat çekilmektedir.

Olgu serimizde, S-100 pozitifliği dışında melanosit belirleyicilerin negatif olduğu tüm desmoplastik MM olgularında fascin sitoplazmik pozitif bulunmuştur. Özellikle de üç olguda fascin pozitifliği diffüz ve kuvvetli olarak izlenmiştir.

Sonuç olarak, ayırıcı tanı güçlüğü yaşanan dermal işsi hücreli neoplazmlarda S-100 pozitivitesi yanında Fascin pozitifliğinin de gösterilmesinin tanı sürecinde yararlı olacağı düşüncesindeyiz. Desmoplastik MM ve ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilen atipik fibrosantom, kutanöz anjiosarkom, işsi hücreli skuamöz hücreli karsinom olgularını da içeren fascin ekspresyonlarının karşılaştırıldığı geniş serili çalışmalarla desteklendikten sonra fascin immünohistokimyasal boyasının rutin desmoplastik MM tanısında bir yardımcı belirteç olarak kullanılmasını öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971; 28: 914-36.
2. Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR (editors). *Textbook of Melanoma: Pathology, Diagnosis and Management*. In; Quinn MJ, Crotty KA. *Desmoplastic and neurotropic melanoma*. London, Martin Dunitz 2003: 387-94.
3. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 825-33.
4. Ochoa CE, Joseph RW. Desmoplastic melanoma: a brief review and the efficacy of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19: 205-7.
5. Pinkus, GS, Pinkus, JL, Langhoff, E. Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation? *Am J Pathol* 1997; 150: 543-62.
6. Pinkus GS, Lones MA, Matsumura F, Yamashiro S, Said JW, Pinkus JL. Langerhans cell histiocytosis immunohistochemical expression of fascin, a dendritic cell marker. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 335-43.
7. Kureishy N, Sapountzi V, Prag S, Anilkumar N, Adams JC. Fascins, and their roles in cell structure and function. *Bioessays* 2002; 24: 350-61.
8. Pelosi G, Pastorino U, Pasini F et al. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 537-47.
9. Hashimoto Y, Ito T, Inoue H et al. Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2597-605.
10. Yoder BJ, Tso E, Skacel M et al. The expression of fascin, an actin-bundling motility protein, correlates with hormone receptor-negative cancer and a more aggressive clinical course. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 186-92.
11. Shi P, Xu Z, Lei X, Yibulayin F, Wushou A. Desmoplastic melanoma: Demographic and clinicopathological features and disease-specific prognostic factors. *Oncol Lett* 2019; 17: 5619-27.
12. McCarthy SW, Scolyer RA, Palmer AA. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology* 2004; 36: 445-51.
13. Ma Y, Faller WJ, Sansom OJ et al. Fascin expression is increased in metastatic lesions but does not correlate with progression nor outcome in melanoma. *Melanoma Res* 2015; 25: 169-72.
14. Kang J, Wang J, Yao Z et al. Fascin induces melanoma tumorigenesis and stemness through regulating the Hippo pathway. *Cell Commun Signal* 2018; 16: 37.
15. Yildiz L, Kefeli M, Aydin O ve ark. Fascin expression in melanocytic lesions of the skin. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 445-50.