

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAPOSI SARKOMLARININ HİSTOPATOLOJİK AÇIDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, EMMPRİN/CD147 PROTEİN  
EKSPRESYONUNUN TÜRÖR BİYOLOJİK DAVRANIŞI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr.Zarifa YUSİFLİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2015**

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAPOSİ SARKOMLARININ HİSTOPATOLOJİK AÇIDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, EMMPRİN/CD147 PROTEİN  
EKSPRESYONUNUN TÜMÖR BİYOLOJİK DAVRANIŞI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Zarifa YUSİFLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr.Gökhan GEDİKOĞLU**

**ANKARA**  
**2015**

*Her zaman yanımda olan aileme,  
eşim Tural Rehimli'ye ve  
canım kızım Medine'ye  
sonsuz sevgi ve saygılarımla*

## TEŞEKKÜR

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 014 D04 101 017 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkısı olan, hoşgörüsünü ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli tez danışmanım Sayın Dr. Gökhan Gedikoğlu'na,

İhtisas süresince bilgisini ve deneyimini esirgemeyen, iyi bir patoloji eğitimi almamı ve kendimi geliştirmemi teşvik eden, eğitimim süresince desteklerini hissettiğim, bana patolojiyi sevdiren HÜTF Patoloji Anabilim Dalının tüm değerli öğretim üyelerine,

Hastaları hastanemiz veri sisteminden taranmasını sağlayan Sayın Dr. Kemal Kösemehmetoğlu'na,

Çalışmamın istatistik danışmanlığını yapan Dr. Anıl Dolgun ve Dr. Sehbâl Arslankoz'a,

Beni hiç kırmayan arşiv görevlisi Lokman Kale'ye, immünohistokimyasal boyamaların yapılmasına büyük katkı sağlayan Ziya Birinci'ye, araştırmadan sorumlu teknisyen Rahime Çiçek'e,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, iyi ve kötü günlerimde hep sevgi, destek ve yardımlarını hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm personele

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Zarifa Yusufli

## ÖZET

**Yusifli, Z., Kaposi sarkomlarının histopatolojik açıdan değerlendirilmesi, Emmprin/CD147 protein ekspresyonunun tümör biyolojik davranışı ile ilişkisinin araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Tezi, Ankara, 2015.** Kaposi sarkomu (KS) KSHV/HHV8 “Kaposi sarkomu assosiyе herpesvirus/human herpesvirus” tarafından oluşan düşük malignite potansiyeline sahip vasküler bir tümördür. KS'nun epidemiyolojik ve klinik özelliklerine göre tanımlanmış 4 tipi bulunmaktadır; klasik, endemik (Afrika tipi), epidemik (AIDS ilişkili), iyatrojenik (transplantasyon ilişkili) KS. Klasik KS (KKS) özellikle Yahudi, Doğu Avrupa ve Akdeniz kökenli, yaşlı erkeklerde görülmekte olup, ülkemizde de, en sık görülen tiptir. Lezyonlar, kahve-kırmızı, mor veya siyah renkli yama, plak ve nodüller şeklinde izlenir. En sık komplikasyonları kronik venöz staz ve lenfödemdir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1982 - Eylül 2013 arasında tanı alan 79 Kaposi sarkomu olgusu klinik ve histopatolojik özellikleri açısından detaylı incelenmiştir. Bu örneklerde Emmprin/CD147, HHV-8/LNA, CD117 ve CD31 proteinlerinin ekspresyonuna immünohistokimyasal teknikle bakılmıştır. Emmprin/CD147 proteininin viral ilişkili tümör patogeneizde hücre migrasyonu ve kemorezistans gelişiminde anahtar rol oynadığı ve aşırı ekspresyonunun progresyon lehine bulgu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda CD147 ekspresyonu ile histopatolojik parametreler, morfolojik gelişim evresi ve rekürrens arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmış olup, CD147 aşırı ekspresyonu ile ileri morfolojik gelişim evresi arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca histopatolojik parametrelerden nodüler gelişim paterni ve solid fibrosarkomatöz alan varlığı ile de CD147 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. Bu bulguların KS patogenetik süreci hakkında ve ileride KS olgularında olası hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde fikir verici olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Kaposi sarkomu, Emmprin/CD147, histopatolojik özellikler

## ABSTRACT

**YUSİFLİ Z., Histopathologic evaluation of Kaposi sarcoma, expression of Emmprin (CD147), relation with biologic behavior, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis of Pathology, Ankara, 2015.** Kaposi sarcoma (KS) is a vascular tumour of low grade malignant potential caused by an oncogenic-herpesvirus, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV), also known as human herpesvirus 8 (HHV 8). KS has 4 clinical types defined according to epidemiological and clinical features; classical, endemic (African type), epidemic (AIDS-related) and iatrogenic (transplantation-related) KS. Classical KS (CKS) is mostly seen in old males with Jewish, East European and Mediterranean origin. This is the most common type in our country. Lesions are mostly asymptomatic and present as brown-red, purple or black patch, plaque and nodules. Most common complications are chronic venous stasis and lymphedema.

79 KS cases, diagnosed between January 1982 - September 2013 at the Department of Pathology Hacettepe University Faculty of Medicine, were examined in terms of clinical and histopathological features. The expression of Emmprin / CD147, HHV-8 / LNA, CD31 and CD117 proteins was evaluated in these examples using immunohistochemical techniques. Emmprin / CD147 protein plays a key role in viral pathogenesis, cell migration and in the development of chemoresistance. Overexpression of this protein is thought to be evidence in favor of progression. We demonstrated relationship between recurrence, histopathological parameters, disease stage and CD147 expression in this study. CD147 overexpression was found to be associated with advanced stage. Significant correlation between nodular growth pattern, presence of solid fibrosarcomatous areas and the expression of CD147 was also seen. Findings in our study can be important for targeted therapies in KS patients.

**Key words:** Kaposi's sarcoma, Emmprin/CD147, histopathological features

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kaposi sarkomu ve Moritz Kaposi – Tarihçe	3
2.2. Kaposi sarkomu etiyolojisi	4
2.4. KSHV transmisyonu	6
2.5. Kaposi sarkomunun patogenezi	7
2.5.1 HİV koinfeksiyonu	9
2.5.2 VEGF ve Kaposi sarkomu	9
2.5.3 KSHV litik replikasyon	10
2.6. Klinik bulgular	10
2.6.1. Klasik Kaposi sarkomu	11
2.6.2. Epidemik (HİV ilişkili) Kaposi sarkomu	11
2.6.3. Endemik (Afrikan) Kaposi sarkomu	12
2.6.4. İyatrojenik form (Transplantasyon ilişkili) Kaposi sarkomu	12
2.7. Mikroskopik bulgular	13
2.7.1. Yama tipi lezyonlar	13
2.7.2. Plak tipi lezyonlar	13
2.7.3. Nodüler lezyonlar	14
2.7.4. Lenf nodu tutulumu	14
2.8. Nadir histolojik varyantlar	15
2.9. Emmprin/CD147 ve Kaposi sarkomu	18
2.10. Kaposi sarkomu evrelendirilmesi	21
2.11. Kaposi Sarkomlarının immünohistokimyasal özellikleri	22
2.12. Kaposi sarkomu tedavi prensipleri	22

2.13. Komplikasyonlar	24
2.14. Prognoz	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Olgu Seçimi	26
3.2. Histomorfoloji	27
3.3. İmmünohistokimya	28
3.3.1. İmmünohistokimya protokolü	29
3.3.2. İmmünohistokimyasal boyama sonuç değerlendirilmesi	30
3.4. İstatistiksel analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Klinik bulgular	33
4.2. Morfolojik bulgular	36
4.3 İmmünohistokimyasal bulgular	41
4.4. İstatistiksel bulgular	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
EKLER	80
Ek 1. Hasta Biyopsi Numaraları	80



**KISALTMALAR**

KS	: Kaposi sarkomu
KKS	: Klasik Kaposi sarkomu
KSHV	: Kaposi sarkomu ilişkili herpes virus
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
b FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HUVEC	: Human umbilikal ven endotel hücreleri
HAART	: Yüksek aktif antiretroviral tedavi
HFF	: Human foreskin türevi fibroblastlar
HGF	: Human gingival fibroblastlar
PDLF	: Periodontal ligament fibroblastlar
EndMT	: Endotelyal-mezenkimal geçiş
PEL	: Primer effüzyon lenfoması
MMPs	: Matriks metalloproteinazlar
Cox 2	: Siklooksijenaz – 2
İl-8	: İnterleukin-8
TNF $\alpha$	:Tümör nekroz faktörü
LYVE-1	: Lenfatik damar endotelyal hyaluronan reseptörü
LANA-1	: KSHV latent assosiye nükleer antijen
Bkz	: Bakınız

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b>	Majör Herpes virüslerin filogenetik ağacı	4
<b>Şekil 2.2:</b>	KSHV genomunun şematik gösterimi	5
<b>Şekil 2.3:</b>	KSHV indüklemeli EndMT mekanizması: Notch signal yolağının vFLİP ve vGPCR üzerinden aktivasyonu	7
<b>Şekil 2.4:</b>	KSHV aracılı patogenezin moleküler mekanizmaları	9
<b>Şekil 3.1.</b>	HHV8 ve CD31 immünohistokimyasal belirteçlerinin boyanma paternleri.	30
<b>Şekil 3.2.</b>	Emmprin/CD147 immünohistokimyasal belirteçinin boyanma paterni.	31
<b>Şekil 4.1:</b>	İlginç lokalizasyonlarda KS olguları	35
<b>Şekil 4.2:</b>	Morfolojik bulgular.	40

**TABLULAR DİZİNİ**

<b>Tablo 4.1</b>	HHV8, CD31 ve CD117 immünohistokimyasal boyama sonuçları	42
<b>Tablo 4.2.</b>	CD147/Emmprin immünohistokimyasal boyama sonuçları	42
<b>Tablo 4.3</b>	CD147 ekspresyonu ve solid/fibrosarkomatöz alan ilişkisi	43
<b>Tablo 4.4</b>	CD147 ekspresyonu ve nodüler gelişim paterni ilişkisi	44
<b>Tablo 4.5</b>	CD147 ekspresyonu ve morfolojik gelişim evresi arasında ilişki	45
<b>Tablo 4.6.</b>	CD147 ekspresyonu ve mitotik aktivite arasındaki ilişki	46
<b>Tablo 4.7</b>	Nodüler gelişim paterni ile morfolojik gelişim evresi arasında ilişki	47
<b>Tablo 4.8.</b>	Solid fibrosarkomatöz gelişim ve morfolojik gelişim evresi arasındaki ilişki	48
<b>Tablo 4.9</b>	Morfolojik gelişim evresi ile mitotik aktivite arasındaki ilişki	50

## 1. GİRİŞ

Kaposi sarkomu KSHV/HHV8 “Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus” tarafından oluşturulan düşük dereceli vasküler bir tümördür. İlk kez 1872 yılında Macar dermatolog Moritz Kaposi tarafından tanımlanmıştır. Derinin idiopatik multipl pigmente sarkomu, anjiosarkoma multipleks, granuloma mülipleks hemorrajikum gibi sinonimleri mevcuttur.

Klasik (Avrupa) tip KS, AİDS ilişkili (epidemik) KS, endemik (Afrika) tip KS ve iyatrojenik KS olmak üzere dört farklı klinik/epidemiolojik alt tipi tanımlanmıştır. Pleomorfik KS, kavernöz hemanjiom benzeri KS, lenfanjiom benzeri KS, telenjektatik tip KS, hiperkeratotik (verrüköz) KS, keloidal KS, mikronodüler KS, pyojenik granülom benzeri KS, ekimotik KS, intravasküler Kaposi sarkomu gibi nadir ve son yıllarda tanımlanan histolojik alt tipleri mevcuttur. Chang ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışmada Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüsün (KSHV) şu anda Kaposi sarkomu formlarının hepsinin etkeni olduğunu ileri sürmüşlerdir. Klinik gruplar arasında mikroskobik olarak anlamlı bir fark mevcut olmamakla birlikte klinik/makroskobik olarak yama tipi lezyon, plak tipi lezyon ve nodüler lezyon olarak adlandırılan 3 aşama gözlenebilmektedir. Sıklıkla ileri yaştaki erkeklerde, ekstremitelerin distal bölgelerinde, mor renkli makül veya nodül şeklinde, yavaş büyüyen lezyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Virüs tükürük, homoseksüel erkeklerde cinsel yolla, solid organ transplantasyonu ile, anneden bebeğe, uyuşturucu madde kullanımı ve kan transfüzyonu gibi çeşitli yollarla aktarılabilmektedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1982 - Eylül 2013 arasında tanı alan ve parafin bloklarına erişebilen Kaposi sarkomu olgularının detaylı histopatolojik analizi gerçekleştirildi. Klinik ve morfolojik parametrelerin hastalık seyri ve evresi ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca bu örneklerde Emmprin/CD147, HHV-8/LNA, CD117 ve CD31 proteinlerinin ekspresyonuna immünohistokimyasal teknikle bakıldı. Yapılan araştırmalarda Emmprin/CD147 proteinin viral patogeneizde hücre migrasyonu ve kemorezistans gelişiminde anahtar rol oynadığı, solid tümörlerde CD147 proteininin overekspresyonun, ileri evre, malign progresyon, rekürrens ve

kemorezistansle ilişkili olduğu düşünölmektedir. Çalışmamızda CD147 ekspresyonu ile histopatolojik parametreler, hastalık evresi ve rekürrens arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kaposi sarkomu ve Moritz Kaposi – Tarihçe

KS düşük malignite potansiyeline sahip lokal agresif bir tümör olup, derinin idiopatik multipl pigmente sarkomu, anjiosarkoma multipleks, granuloma multipleks hemorrajikum gibi sinonimleri mevcuttur.

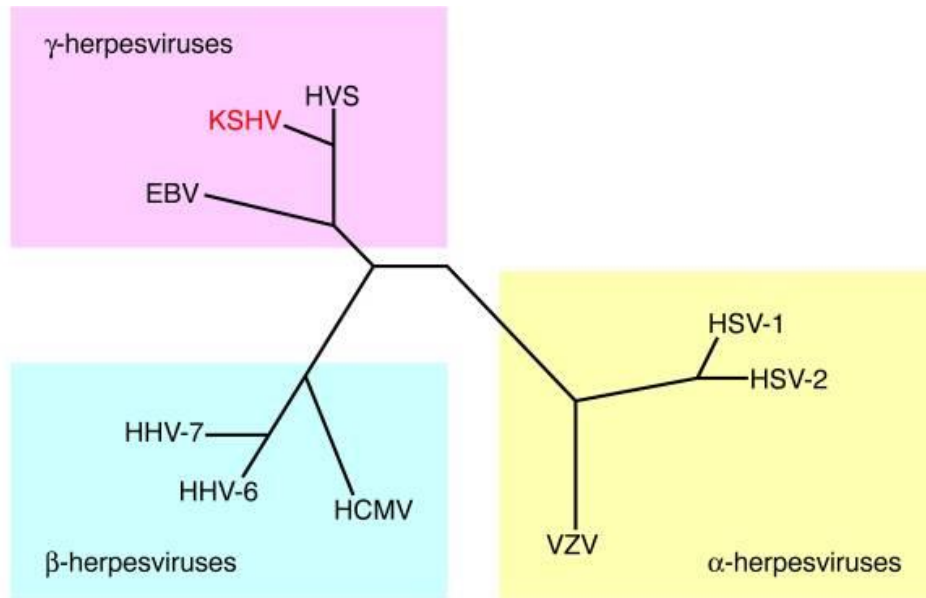
Kaposi sarkomu ilk kez 1872 yılında Macar dermatolog Moritz Kaposi tarafından tanımlanmıştır. [1] Moritz Kohn (1837-1902) genç yaşlarında doğduğu yerin adını yansıtmak için soyadını Kaposi olarak değiştirmiştir. Tıp doktoru derecesini 1861 yılında Viyana'da dünyaca ünlü dermatolog Ferdinan von Hebra'nın asistanı olarak almıştır. Tez çalışmasını sifilisin müköz membranları etkilemesi konusunda yapmıştır. [2] Kaposi 1872 yılında lupus eritematozusun sistemik bulgularını açıklamıştır. [3]

1872 yılında tanımlanan Kaposi sarkomu üzerinden bir asırdan çok zaman geçmesine rağmen 1950'li yıllarda Avrupa ve Kuzey Amerika'da nadir bir malignite olarak bilinmekteydi ve sadece 600 hasta mevcut idi. 1980'li yıllara kadar Kaposi sarkomu insidansı 0,02-0,06/100000 idi. [3] Kaposi, özellikle yaşlı erkeklerde, alt ekstremitelerde derisinde gelişen, genellikle simetrik ve multifokal izlenen 5 olgu tanımlamıştır. Kaposi tarafından derinin multipl idiopatik pigmente sarkomu olarak isimlendirilen bu antite daha sonraları klasik veya sporadik Kaposi sarkomu olarak kabul edilmiştir. Sonradan diğer klinik-epidemiolojik formları da tanımlanmıştır. Bunlar; Sahra Afrika'sında yaygın olarak izlenen endemik form, endemik formun çocuklarda izlenen, hızlı progresyon gösteren ve genellikle letal sonuçlanan lenfadenopatik formu, HIV ile ilişkili hızlı ilerleyen veya epidemik form ve organ transplantasyonu sonrası gelişebilen iyatrojenik formdan oluşmaktadır. Endemik form 1950 yılında ekvatoryal Afrika'da tespit edilmiştir. Bu yıllarda özellikle Uganda'da erkek popülasyonunda Kaposi sarkomu %9'lara ulaşmıştır [4]. 1969 yılında ise ilk kez iyatrojenik form gösterilmiştir. Renal transplantasyonu yapılmış, bu

immunsupressif hastada Kaposi sarkomu tespit edilmiş olup, devamındaki çalışmalar transplantasyon sonrası immünsupresyon amacıyla kullanılan prednizon ve azatioprinin Kaposi sarkomu geliştirme şansını 200 defa artırdığını göstermiştir. Araştırmalar bu ilaçların kullanımından sonra ortalama 16 ay sonra Kaposi sarkomu gelişebileceğini göstermiştir [5, 6].

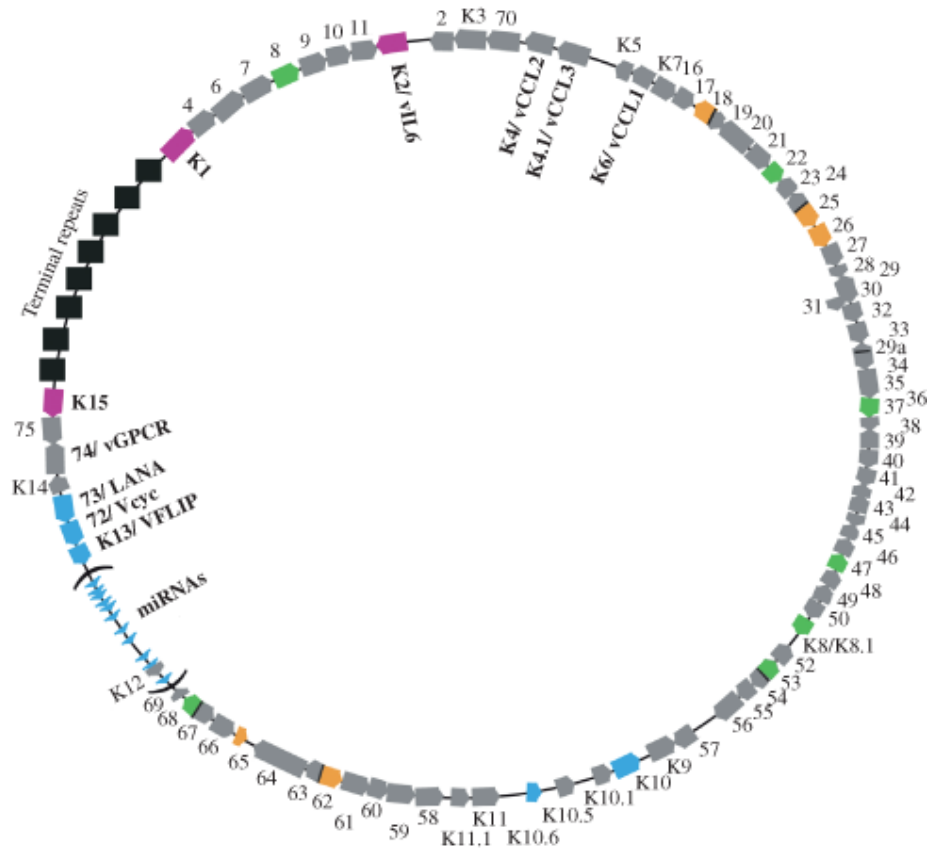
## 2.2. Kaposi sarkomu etiyolojisi

Yapılan araştırmalar klinik formların hepsinin etiyolojisinde infeksiyona işaret etmektedir. Chang ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışma bu alanda yeni ufuklar açtı [7]. Bu çalışmada Kaposi sarkomu dokusunda Epstein-Barr ve Herpes virüs ile sekans/dizi özdeşliği gösteren DNA fragmanları saptandı. Bu ajan sonraları Kaposi sarkoma ilişkili herpes virüs (KSHV) veya Human herpesvirus olarak bilinen gamma 2 herpesvirus olarak sınıflandırıldı [8, 9] (Şekil 2.1). Bu virüs Kaposi sarkomu yanısıra primer effüzyon lenfoması ve multifokal Castleman hastalığından da sorumludur.



**Şekil 2.1.** Majör Herpes virüslerin filogenetik ağacı: HSV, herpes simpleks virüs; VZV varisella-zoster virüs; HCMV, human sitomegalovirüs; HHV, human herpes virüs; HVS, herpes virüs saimiri (simian virus) [8]

KSHV şu anda Kaposi sarkomu formlarının hepsinin etkeni olarak kabul görmektedir ki buna ilişkin öncül gözlemler mevcuttur [10, 11]: 1- Kaposi sarkomu prevalansı tüm popülasyondaki KSHV sıklığının göstergesidir; 2- KSHV serokonversiyonu tüm formlarda hastalığın klinik belirtilerinden önce ortaya çıkar ve Kaposi sarkomunun prediktörüdür; 3- KSHV Kaposi sarkomu hücrelerinde saptanabilir ve endotel hücrelerinde transformasyon yeteneğine sahiptir [12]; 4- KSHV yokluğunda Kaposi sarkomu izlenmez (KSHV'nin henüz yeterince proliferasyon öncesi pencere döneminde serolojik olarak saptanamayabilir); ve 5- KSHV genomu hücre büyümesi ve angiogenezi stimüle eden (örneğin:v-cyclin) hücre genlerinin homologudur. (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2:** KSHV genomunun şematik gösterimi [13]



Ancak belli risk gruplarında izlenen çeşitli farklılıklar KHSV'nin tek başına Kaposi sarkomu oluşturmak için yeterli olmadığını göstermektedir. Burada virusun "host" genlerle karşılaşması, etkileşimi önemlidir.

### **2.3. Kaposi sarkomu epidemiyolojisi**

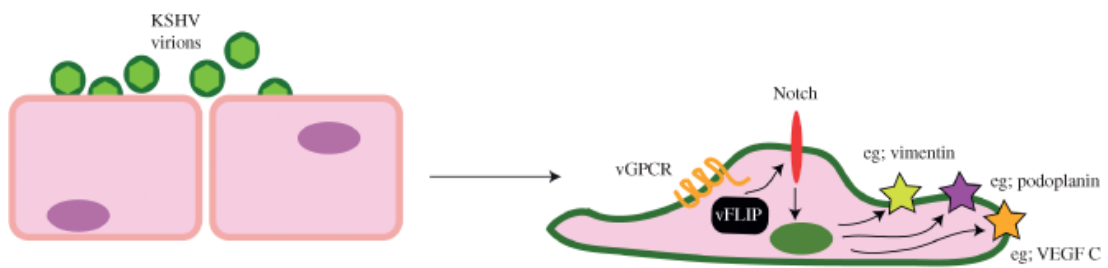
KSHV diğer herpes viruslar kadar yaygın olmamakla birlikte dünyanın belirli bölgelerinde daha yoğun olarak karşılaşılmaktadır. En sık subsahra Afrika'sında (% 50'nin üzerinde), orta derecede Akdeniz ülkelerinde (%20-30) ve en az ise Avrupa ve ABD'de izlenmektedir (%10'nun altında) [14]. Lenfadenopatik form Afrika'da, özellikle çocuk ve adölesanlarda izlenmekte olup, erkek/kadın oranı 3:1'dir, 3 yıllık mortalite %100'dür [15].

### **2.4. KSHV transmisyonu**

İnfekte hastalarda tükürükte sıklıkla ve yüksek oranda KSHV DNA bulunması, aynı evde oturan şahıslarda yoğun izlenmesi, KSHV'nin yüksek oranda tükürük ile aktarılabildiğini göstermektedir [16, 17]. Ayrıca virüsün homoseksüel erkeklerde cinsel yolla da aktarıldığı düşünülmektedir [18-20]. KSHV'nin periferik kanda belirlenmesi virüsün kan ürünleri, kan transfüzyonu ile de bulaşabildiğini göstermektedir [21]. Kan ürünlerinin lökositlerden arındırılması veya kanın birkaç gün bekletilmesi transmisyonu yüksek oranda azaltmaktadır. Solid organ transplantasyonu ile KSHV aktarılması özellikle alıcı hastaların immun suprese edilmesi gerektiği farkedildikten sonra klinik olarak önem kazanmıştır. Çalışmalar bu durumda transmisyon riskinin 3 kat daha fazla olabildiğini göstermektedir [22, 23]. Uyuşturucu madde enjeksiyonu yapanlarda KSHV transmisyonu ile ilgili çelişkili fikirler mevcuttur. Bazı çalışmalar madde bağımlılığında KSHV enfeksiyonu riskinin olmadığını söylerken [24, 25], diğer çalışmalar özellikle uzun süreli kullanımda riskin arttığını göstermektedir [26, 27]. Çocuklarda KSHV enfeksiyonunun başlıca nedeni infekte annedir [28]. Çocukluk çağındaki diğer risk faktörleri ise su kaynakları ve annenin sosyal-ekonomik statüsüdür [29].

## 2.5. Kaposi sarkomunun patogenezi

Kaposi sarkomu endotelyal orijinli, belirgin patolojik ve klinik heterojeniteye sahip, multisentrik anjioproliferatif iğsi hücreli bir tümördür [30, 31]. KSHV enfeksiyonu KS için gereklidir, ancak tek başına yetersizdir. HHV8 santral ikozahedral kapsit içeren, gammaherpes virus ailesinin üyesi olan çift zincirli bir DNA virusudur. 165 kb büyüklüğünde, 80 “Open Reading Frame (ORF)” bölgesine sahip KSHV genomu Kaposi sarkomunun patogenezinde yer alan, sellüler düzenleyici genlerle, immün ve endotelyal sistem arasındaki kompleks etkileşimlerden sorumludur [32, 33]. KS patogenezinde endotel hücrelerinin atipik diferansiyasyonu, iğsi hücre proliferasyonu, inflamasyon ve anjiogenez gibi süreçler yer almaktadır (Şekil 2.4). Araştırmalar vFLIP ve vGPCR viral proteinlerinin Notch signal yolağını aktive etmesi sonucunda KSHV indüklemeli endotelyal-mezenkimal geçiş (EndMT) oluşturduğunu göstermiştir [34, 35] (Şekil 2.3). Bu sürece İL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  (tümör nekroz faktörü) ve TGF $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinler de dahildir. KS lezyonları çevresinde monosit, plazma hücresi ve T hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon gözlenmekte olup, vasküler geçirgenlik artmaktadır [36]. Sonuçta hemosiderin birikimi ve eritrosit ekstrevasasyonu izlenir ki, bu da KS lezyonlarının karakteristik mor renge neden olmaktadır. Aberran anjiogenez ve inflamasyona iğsi hücre proliferasyonu eşlik etmektedir.



**Şekil 2.3:** KSHV indüklemeli EndMT mekanizması: Notch signal yolağının vFLIP ve vGPCR üzerinden aktivasyonu. Yeşil/sarı yıldız mezenkimal belirteçleri, mor ve turuncu renkli yıldızlar ise kan damarı ve lenfatik endotelini göstermektedir. [13]

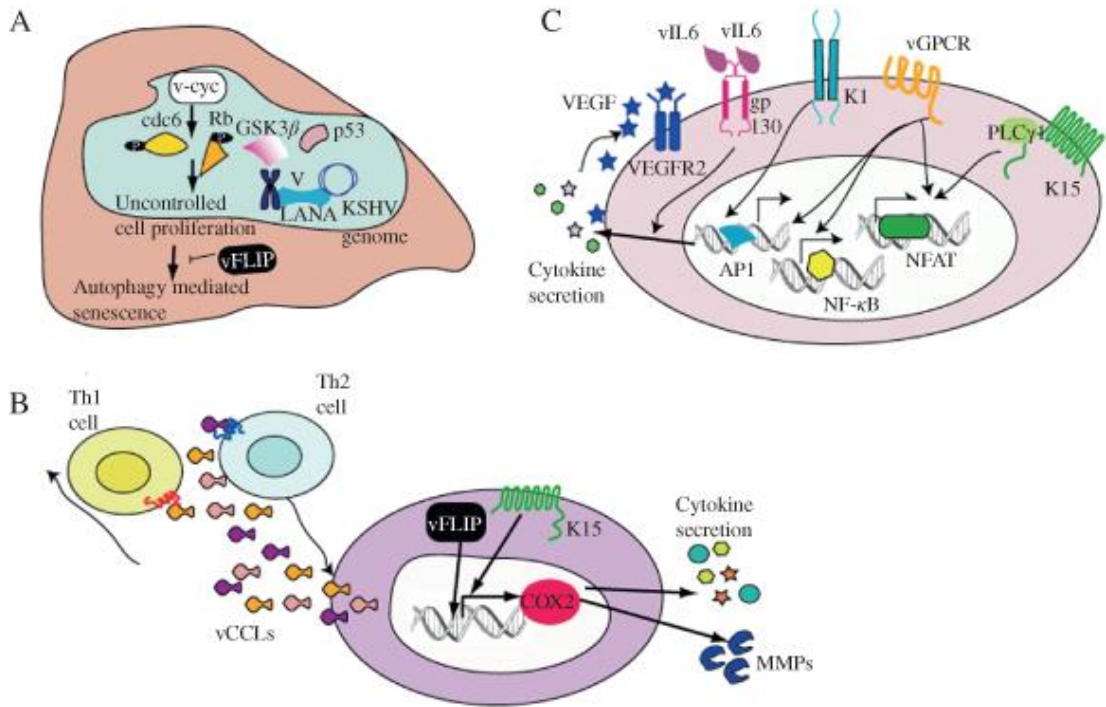
Diğer taraftan KS iğsi hücreleri tarafından eksprese edilen , majör KSHV nükleer latent protein “LANA”, bölünmenin S fazındaki latent sirküler viral

genomun replikasyonundan sorumludur. LANA tümör supressor gen olan p53'e bağlanarak apoptozu inhibe etmektedir [37].

Çeşitli patolojik süreçlere dahil olan, inflamasyonunun bilinen selüler mediatörü Cox2 sadece meme, pankreas ve kolon kanserlerinde değil, ayrıca HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom, HCV ilişkili hepatosellüler karsinom ve KS gibi viral ilişkili neoplazilerde de overekspresyon göstermektedir [38]. Siklooksijenaz (Cox) araşidonik asiti prostoglandinlere çeviren enzimdir. KSHV viral proteinlerinden vFLIP ve K15, Cox2 induksiyonu yapma potansiyeline sahiptir. Cox2 RANTES, MCP2, TARC, MIP1 $\alpha$ , MDC ve MIG gibi kemokinlerin sekresyonunu tetikler. Bu kemokinler de ortama lökositler ve İGF1, PDGF, İL-14, MCSF, GM-CSF, VEGF A ve C, anjiogenin, onkostatin M, TGF $\beta$ 1 gibi pro-anjiogenik faktörlerin salınımına neden olur [39]. Ayrıca Cox2 MMP aktivasyonu ile invazyon potansiyelini de artırabilmektedir.

İmmunohistokimyasal çalışmalarda KS hücrelerinde K1 ve vIL-6 viral proteinlerinin de ekspresyonu gösterilmiştir [40, 41]. K1, Akt-PI3K yolağının aktivasyonuna neden olur ki, bu da PTEN ve mTOR aktivasyonu gibi pro-apoptotik proteinlerin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle ki, transplant alıcılarında immunsupressif ilaç gibi mTOR inhibitörü olan rapamisin kullanılması KS lezyonlarının regresyonuna neden olmaktadır [40, 42]. Hem KS, hem de KSHV ilişkili diğer lenfoproliferatif süreçlerin patogenezinde yer alan vIL-6 anjiogenik, anti-apoptotik ve mitojenik özelliklere sahiptir. Ayrıca vIL-6, Jak-STAT, MAPK signal yolları üzerinden VEGFR2, b-FGF, CyclinD1 ve PTX3 ekspresyonuna neden olmaktadır [43].

Yapılan araştırmalar KS patogenezinde KSHV yanı sıra diğer viral etkenlerin de olabileceğini göstermektedir. Alltalents T.Murahwa ve ark.'nın servikal, laringeal ,penil, oral, genital kanserlerde, deride skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom gelişiminde rolü olduğu bilinen  $\beta$ -papillomavirusun Kaposi sarkomu viral karsinogenezinde de yer alabileceğini göstermişler. Bu çalışmaya alınan 18 Kaposi sarkomlu hastadan 16'sında (%89) HPV DNA tespit edilmiştir. Ortalama yaş 42 ve hepsi HIV enfekte olgulardır. Sık izlenen HPV tipleri HPV14, HPV12 ve HPV24'tür.[44]



**Şekil 2.4:** KSHV aracılı patogenezin moleküler mekanizmaları: A- proliferasyon; B- İnflamasyon; C- Anjiogenez [13]

### 2.5.1 HİV koinfeksiyonu

Tümörün büyümesi HİV koinfeksiyonu ile değişmektedir. HİV-1 inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerini (örneğin fibroblast büyüme faktörü) indüklemektedir. Ekstrasellüler olarak eksprese edilen HİV-1 Tat proteini ise Kaposi sarkomu hücrelerinin metalloproteinazları eksprese etmesini uyarmaktadır ki, bu da tümör invazyonu ve anjiogenezi teşvik etmektedir. [45] Neoanjiogenez sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, TNF, IFN-gamma, VEGF düzeyleri yükselmektedir. [46]

### 2.5.2 VEGF ve Kaposi sarkomu

Kaposi sarkomu patogenezi modellerinin çoğu otokrin ve parakrin anjioproliferatif signal yollarının disregulasyonu ile açıklanmaktadır.

Çalışmalar uzun süreli infekte olmayan KS hücre yolaklarının, artmış oranda fibroblast büyüme faktörü (bFGF) mRNA eksprese ettiğini göstermektedir.

$\beta$ -FGF umbilikal kord endotel hücreleri (HUVEC) ve KS hücre büyümesine neden olurken, anti- $\beta$ FGF bu parakrin signal yolağını inhibe etmektedir. [47] Ayrıca HIV-KS hücre yolaklarının artmış düzeyde VEGFA eksprese ettiği, dahası anti- $\beta$ FGF ve anti-VEGFA antikollarının parakrin signal yolağını inhibe etmekte sinerjistik etkisi olduğu bilinmektedir [45, 48]. VEGFR2 VEGFA reseptörü olup, KS biyopsilerinde stromal damar ve içsi hücrelerde bulunmuştur [49]. Normal deri biyopsileri ile kıyaslandığında KS tümör örnekleri artmış düzeyde vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 1 (VEGFR1) ve endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) mRNA eksprese etmektedir. Anti-VEGFR2 ve anti-VEGFR2 siRNA antikolları hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir ki, bu otokrin signal yolağının önemini desteklemektedir [50].

### **2.5.3 KSHV litik replikasyon**

Bazı çalışmalar Kaposi sarkomu patogeneğinde KSHV litik replikasyonunun önemini ileri sürmektedir. KHSV viremisi KS gelişimi için özellikle HIV pozitif hastalarda yüksek risk faktörüdür. Oral ve intravenöz gansiklovir gibi farmakolojik ajanlarla KHSV litik aktivasyonun kontrol edilmesi KS gelişme riskinin %75-93 azalttığını düşündürmektedir [21, 51, 52].

### **2.6. Klinik bulgular**

Klasik (Avrupa) tip KS, AIDS ilişkili (epidemik), endemik (Afrika) tip KS ve iyatrojenik KS olmak üzere dört farklı klinik/epidemiolojik alt tipi tanımlanmıştır.

### 2.6.1. Klasik Kaposi sarkomu

Kronik veya klasik Kaposi sarkomu primer olarak %90 erkeklerde, 6 ve 7. dekatlarda gelişmektedir. Hastalık dünyanın belirgin bölgelerinde, örneğin Polonya, Rusya, İtalya ve ekvatoryal Afrika'da yaygındır. KS Afrika'da tüm kanserlerin %9'unu oluştururken, ABD'e bu oran sadece %0,02'dir ki, bu da sekonder malign tümör veya zedelenmiş immün sistem ile assosiyedir. Hastalık çoğunlukla alt ekstremitenin distalinde lokalize mutipl deri lezyonları ile karakterizedir. Nadiren üst ekstremitte ve visseral organ tutulumu şeklinde izlenebilir. İlk lezyon ekstremitede ödemin eşlik ettiği kırmızı-mavi renkli yama şeklinde karşımıza çıkar. Daha sonra lezyon yavaşca büyüyerek plak ve nodüler yapı oluşturabilir. Sonucusu pyojenik granülomu anımsatabilir. Nadiren ülserle lezyon görebiliriz. Bazen lezyon regrese olabilir. Hastalığın seyri yavaş ve ağrısızdır

### 2.6.2. Epidemik (HIV ilişkili) Kaposi sarkomu

HIV pozitif hastalarda izlenen tüm malignitelerin %60'ını oluşturmaktadır. [53] ABD'de hastalık en sık homoseksüel erkek popülasyonunda rastlanmaktadır, diğer risk faktörleri intravenöz ilaç kullanımı ve Faktör-VIII zenginleştirilmiş kan ürünleri kullanan hemofili hastalarıdır. Tipik ortaya çıkış şekli genç erkeklerde mutipl küçük, pembe, yamasal lezyonlardır ki, daha sonra yamasal lezyonlar klasik mavi-mor papüler görünüm kazanmaktadır. Daha sık olarak "lines cleavage" - bükülme bölgelerinde ve mukozal yüzeylerde görülebilmektedir. Hastalık genellikle minimal mukokütanöz hastalık şeklinde karşımıza çıksa da nadiren visseral organ ve lenf nodu tutulumunu da içeren dissemine hastalık olarak belirebilir. Deri lezyonları vücudun herhangi bölgesinde rastlanabilse de en çok alt ekstremitte, baş ve boyunda gözlenir. Lezyonlar palpabl olup, nodüler, maküler ve ya plak şeklinde izlenebilir. Deri lezyonlarının boyutu birkaç milimetreden birkaç cm'ye kadar değişebilir, kahverengi, pembe veya mor renklidir. Müköz membran tutulumu sıktır ve ülserasyon eşlik edebilir. Alt ekstremitte ve yüzde izlenen tümörler lenfödem ile assosiyedir. Lezyon geniş tabanlı ve derin yerleşimli ise ağrıya neden olabilir. Gastrointestinal sistem

tutulumu sıklıkla mide, duodenum ve biliyer traktusta olup, jejunum, ileum ve kolon tutulumu oldukça nadirdir. Gastrointestinal sistemi tutan tümörler disfaji, bulantı, kusma, abdominal ağrı, hematemez, hematokezya, melena ve intestinal obstrüksiyon gibi bulgulara sebep olabilir [53]. Pulmoner tutulum göğüs ağrısı, dispne ve hemoptizi ile ortaya çıkabilir [54-57]. Dissemine lezyonlarda bile beyin ve kemik invazyonu enderdir [58]. Kaposi sarkomunun visseral organ tutulumu öncelikle solid organlarda damar trasesi boyunca, akciğerde bronşlar çevresinde, karaciğerde ise portal alanlarda yoğun olarak izlenmekte olup, daha sonra parankim invazyonu gelişmektedir [59]. HIV birlikteliği olan bazı Kaposi sarkomu olgularında atipik endotel hücreleri ile döşenmiş papiller kümeler içeren hemanjiom veya lenfanjiomu anımsatan geniş ektatik vasküler yapılar izlenebilir. Bu tümörler lenfanjioma benzeri Kaposi sarkomu olarak adlandırılmaktadır [60].

### **2.6.3. Endemik (Afrikan) Kaposi sarkomu**

Afrikan Kaposi sarkomu genç erkeklerde ve 3 yaş altı çocuklarda izlenen, iri lenf nodu hastalığı olarak bilinmektedir. Hastalığın podokoniozis olarak bilinen, silikalı toprağa çıplak ayakla maruz kalma sonucu gelişen lenfödem ve immünsupresyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [10]. Hastalık çoğunlukla lokalize veya jeneralize lenfadenopati, nadiren ise oküler ve tükürük bezi tutulumu ile ortaya çıkmaktadır. Deri lezyonları minimaldir. Fulminan seyir dahili organ tutulumu ile birliktedir. Mikroskobik olarak bu form daha az differansiye olup, hem hücresel pleomorfizm sergilemekte ve hem de yüksek mitotik aktivite içermektedir.

### **2.6.4. İyatrojenik form (Transplantasyon ilişkili) Kaposi sarkomu**

Renal transplant hastalarında izlenmektedir. Dariyush Raeisi ve ark. yaptığı çalışmada 12 yıllık takibi bulunan 1487 böbrek transplantasyonu yapılmış hastayı izlemiş, 17'sinde Kaposi sarkomu gelişmiş olup, bu transplantasyon sonrası (ortalama 18.7-25.2 ay sürede) gelişen en sık malignite olarak

değerlendirilmiştir. Çalışmada neoplazmın yaş ve cinsiyet seçiciliği göstermediği sonucuna varılmıştır [61]. Özellikle immunsupressif tedavisinde siklofosfamid bulunan hastalarda transplantasyondan ortalama 16 ay sonra gözlenmektedir. İlginç olarak bu hastaların ilacı direk antitümör etkili rapamisin ile değiştirildiğinde hastalık regrese olabilmektedir [16].

## **2.7. Mikroskopik bulgular**

Klinik gruplar arasında mikroskopik olarak anlamlı bir fark mevcut değildir. Kaposi sarkomu tipik lezyonları pleomorfizmden yoksundur.

### **2.7.1. Yama tipi lezyonlar**

Kaposi sarkomunun başlangıç evresi-yama evresi geniş ektatik damarları çevreleyen minyatür damar proliferasyonu içeren yassı lezyonlarla karakterizedir. Daha gelişmiş yamasal lezyonlarda üst dermiste gevşek ağ oluşturan kıvrımlı damarlar izlenebilmektedir. Bu evre başka bir açıdan bakıldığında iyi diferansiye angiosarkom ile benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Lezyonun çevresinde plazma hücrelerinden ve lenfositlerden oluşan seyrek infiltrasyon gözlenebilir. Bazen lenfanjiom ve/veya hemanjiom benzeri lezyonlar eşlik edebilir ki, bu da ayırıcı tanıda zorluk oluşturabilir. Erken evrede genellikle papiller dermis intakttır.

### **2.7.2. Plak tipi lezyonlar**

Daha gelişmiş evre-plak evresidir. Bu evrede deri yüzeyden hafifce yükselmiştir ve vasküler proliferasyon dermisi infiltre ederek subkutise ulaşabilmektedir. Plak evresinde hyalen globüller gözlenebilir. İğsi endotel hücrelerinin sitoplazmasında paranükleer vakuolle karakterize autoluminasyon saptanabilir. Bu evrede ayırıcı tanıda “tufted” anjiom, targetoid hemosiderotik hemanjiom, mikrovenular hemanjiom ve akroanjiodermatit (psödo-Kaposi sarkomu) yer almaktadır.[31] Nisbeten farkedilebilir iğsi komponent, proliferen olan vasküler kanallar çevresinde birikmeye başlar.



### 2.7.3. Nodüler lezyonlar

Zamanla proliferen olan vasküler yapılar çevresindeki iğsi hücreli komponent birleşme eğilimi gösterir ve Kaposi sarkomunun klasik nodüler lezyonunu oluşturur. Ayırıcı tanı nadiren de olsa zorluk oluşturabilir. İyi differansiye fibrosarkomda birbirini çarpazlayan ince demetler izlenirken, fibrosarkomun aksine burada eritrositler içeren yarıklar, iğsi hücreleri ve vasküler kanalları ayırmaktadır. Enine kesitlerde bu iğsi hücre yarıklarının oluşturduğu balpeteği veya elek görünümü karakteristiktir. Küçük ülsere, nodüler lezyona yanlılıkla pyojenik granülom tanısı konabilir. Nodüler lezyonun periferinde lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücreler, hemosiderin birikimleri, dilate ve ektatik damarlar izlenebilmektedir. Lezyonun karakteristik, fakat spesifik olmayan diğer özelliği hyalen globüllerdir. Bu PAS pozitif, Diastaz rezistant sferüller hem intrasellüler, hem de ekstrasellüler yerleşimli olabilir. Bazı hyalen globüller yıkılmakta olan eritrositlerdir. Bu fikir ultrastrüktürel analizlerde fagolizozomlarda eritrositlerin bulunması ve belli histokimyasal özellikler (Toluidin mavisi ve endojen peroksidaz pozitivitesi) taşıması ile desteklenmiştir. Nadiren mitotik figürler lezyona eşlik edebilir. Neoplazmin periferindeki dilate damarlar bazen kavernöz hemanjiomu taklit edebilir. Nodüler evrede ayırıcı tanıda basiller anjiomatozis, diğer vasküler tümörler (örneğin iğsi hücreli hemanjiom, Kaposiform hemanjioendotelyoma, fibrohistiositik tümörler “örneğin fibroz histiositomun sellüler, anjiomatoid ve atipik varyantları ve dermatofibrosarkoma protuberans”), gerileyen dermal fasiitler, iğsi hücreli melanom, kütanöz leiomyosarkom gibi diğer iğsi hücreli mezenkimal neoplaziler yer almaktadır. [31]

### 2.7.4. Lenf nodu tutulumu

Lenf nodunda izlenen erken değişiklikler subkapsüler sinüste hafif anjiektazi ve vasküler proliferasyon, interfolliküler alanlarda genişleme şeklindedir. Erken değişiklikler lenf nodu obstrüksiyonu sonucu oluşan, subkapsüler sinüsün nodal anjiomatozisi ve vasküler transformasyonu gibi reaktif durumlarla karışabilir. Ayrıca proliferen damarların follikülleri çevrelediği durumlarda

Castleman hastalığı da ayırıcı tanıda yer almaktadır. HIV'li hastaların lenf nodüllerinde çeşitli mikobakteriyal psödötümörler oluşma yatkınlığı mevcuttur. Bu durumlarda özel boyamalar yardımcı olabilir.

## **2.8. Nadir histolojik varyantlar**

Nadir histolojik varyantlara agresif klinik seyir ve yüksek metastaz potansiyeli olan anaplastik Kaposi sarkomu, lenfanjiom benzeri Kaposi sarkomu, lenfadenomatöz, kavernöz hemanjioma benzeri, telenjektatik tip KS ve diğer varyantlar dahildir. [31]

Pleomorfik Kaposi olarak da adlandırılan anaplastik Kaposi sarkomu epitelioid anjiosarkoma benzeri bir morfolojiye sahip olup, artmış sellülarite, belirgin eozinofilik nükleollü, geniş veziküler nukleuslu pleomorfik atipik epitelioid hücreler, yüksek mitotik aktivite (10-20/10BBA), solid büyüme paterni, derin penetrasyon ve koagulatif tümör nekrozu ile karakterizedir [62, 63]. Bu varyant ilk kez 1959 yılında Cox ve Helwig tarafından tanımlanmıştır. Anaplastik histoloji sergileyen HIV ilişkili tümörler genellikle akral bölgede izlenmektedir [64]. Ayırıcı tanıda sarkomlar (leiomyosarkom, işsi hücreli rabdomyosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, fibrosarkom), amelanotik işsi hücreli melanom, işsi hücreli karsinomlar ve anjiosarkom yer almaktadır [65]. Klasik varyant Kaposi sarkomlarında da progressif histolojik dediferansiyasyon gösterilmiştir [66, 67].

Kavernöz hemanjioma benzeri tipte; dilate, kanla dolu vasküler kanallardan oluşan iyi sınırlı lobüller izlenmektedir. Periferde fokal işsi hücre agregatları gözlemlenebilir. Nadir plazma hücresi ve hemosiderin pigmenti lezyona eşlik edebilir [68].

Lenfanjioma benzer Kaposi sarkomunda lenfödem ve orta derecede atipik endotel hücreleri ile dōşeli ektatik irregular sınırlı vasküler yapılar izlenmektedir [69]. İntratümöral ve peritümöral vasküler kompresyon ve lenfatik dilatasyon sıklıkla mevcuttur [70]. Bu morfoloji yama, plak veya nodüler evrelerde karşımıza çıkmaktadır [71]. Tüm Kaposi sarkomlarının %5'inden azını oluşturmaktadır. Bu tanı ilk kez 1923 yılında klinik olarak büllöz lezyonlar ile

başvuran 66 yaşındaki kadın hastaya konulmakla birlikte, daha geniş olarak 1957 yılında Ronchese ve Kern tarafından tanımlanmıştır [72]. Tüm tümör hücreleri HHV8 ve CD34 ile pozitifdir [73]. Ayırıcı tanıda içsi hücreli hemanjioendotelyoma, düşük dereceli anjiosarkom, targetoid hemosiderotik hemanjiom ve lenfanjioendotelyoma yer almaktadır [60].

Telenjektatik tip literatürde sadece tek vaka halinde, uzun süreli immunsupressif tedavi almış, timoma ve myastenia gravis tanılı erkek hastada tanımlanmıştır. Klinik olarak multipl kutanöz nodüllerle karşımıza çıkmaktadır. Histopatolojik olarak LANA-1 pozitif hücrelerle döşeli, şiddetli konjesyone ektatik vasküler yapılar izlenmektedir. [74]

Nadir ve son zamanlarda tanımlanan varyantlara ise, hiperkeratotik (verrüköz) KS, keloidal KS, mikronodüler KS, pyojenik granülom benzeri KS, ekimotik KS ve intravasküler Kaposi sarkomu örnek olarak verilebilir. İntravasküler KS birbirinin içine geçmiş ve yarıklar oluşturan, HHV8, CD31 ve CD34 pozitif fasiküller, eritrosit ekstrasvazasyonu, hyalen globüller ve lenfoplazmositik infiltrasyon ile karakterizedir. Vasküler kanallar ven morfolojisine sahiptir. SMA ve desmin için gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmalar proliferasyonun intravenöz geliştiğini ispatlamaktadır. İntravasküler KS agresif bir davranış ile assosiyeye değildir. Ayırıcı tanıda intravasküler papiller endotelyal hiperplazi, intravenöz pyojenik granülom, intravasküler fasiit, papiller intralenfatik anjioendotelyoma (Dabska tümörü) ve intravasküler myoperisitoma yer almaktadır [75].

Verrüköz varyant Kaposi sarkomunun daha çok HIV pozitif hastalarda olduğu ve lenfödem ile yakın bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Fibrotik epidermis üzerinde verrüköz epidermal akantozis ve hiperkeratoz karakteristiktir. Lezyon dermisen derin tabakalarında lokalize olabilir. Bu varyant lenfanjioma benzer Kaposi sarkomu ile birarada izlenebilir [70, 76, 77].

Keloidal KS 1994 yılında 3 olgunun tanımlanması ile ortaya konmuştur. Lezyon sert ve lastik benzeri niteliktedir. Histolojik olarak dermiste keloidi anımsatan dens hyalinize kollajen mevcuttur ve içsi KS proliferasyonu bu kollajen içinde saklanarak belirsiz hale gelir. Ayırıcı tanıda önceki biyopsi sonucu oluşan

dermal skar yer almaktadır. Bu da bu nadir varyantta keloidal stromal değişikliklerin gelişiminde sitokinlerin rolünü ispatlamaktadır [78].

Mikronodüler KS retiküler dermiste küçük, kapsülsüz, iyi sınırlı iğsi hücre proliferasyonu ile karakterize olup, nodüler KS'nun bir varyantı olarak tanımlanmıştır [79].

Küçük yüzeysel yerleşimli nodüler ve mikronodüler KS lezyonu yüzeye çıkıntılı şekilde gelişirse ve periferinde epidermal tabaka ile çevrenirse buna pyojenik granüloma benzeri KS denir. Travmatize lezyonlar ülser olup, inflamasyon eşlik ederse bu gerçek pyojenik granülom ile (lobüler kapiller hemanjiom) karışabilir. Ayrıca ayırıcı tanıda mutlaka basiller anjiomatozis de yeralmalıdır [80].

Ekimotik KS iğsi hücre proliferasyonu yanısıra şiddetli eritrosit ekstrasvazasyonu ile karakterize olup, klinik olarak purpura ile karşımıza çıkmaktadır. Klinik olarak bu varyant pitriazis benzeri veya ekimotik yamalar ile ortaya çıkan HIV ilişkili KS olarak kabul edilmektedir [81]. Ayrıca literatürde hemorrajik KS olarak tanımlanan nadir olgular mevcuttur. Ancak bunun eritrosit ekstrasvazasyonu ile ilişkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır [82].

Kaposi sarkomuna yönelik tedaviler lezyonun regresyonuna neden olabileceği gibi, alevlenmesine de sebep olabilir. Bu kortikosteroid, rituximab gibi ilaçlardan sonra oluşabilmektedir. Ancak histomorfolojik bulgular henüz tanımlanmamıştır [83]. HIV pozitif hastalara uygulanan yüksek aktif antiretroviral terapi (HAART) Kaposi lezyonunun tam regresyonuna neden olabilir. Klinik olarak lezyonun düzleşmesi, çapının küçülmesi, renginin mor-kırmızıdan, turuncu-kahve rengine çevrilmesi, lezyonun sınırlarının keskinleşmesi, sellülaritenin azalması ve stromanın dens sklerotik hal alması gözlenmektedir [84]. Histopatolojik olarak iğsi proliferasyonu oluşturan hücrelerin yok olması, vaskülaritede şiddetli artış, hemosiderin yüklü makrofajlar ve süperfisyel lenfoplazmositik infiltrasyon izlenmektedir [85, 86].

## 2.9. Emmprin/CD147 ve Kaposi sarkomu

Yapılan araştırmalarda Emmprin/CD147 proteinin virüs ile ilişkili tümör patogenezinde hücre migrasyonu ve kemorezistans gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünölmektedir. Emmprin (CD147; basign) insan kanser hücrelerinin yüzeyinde yer alarak, tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi stromal hücreleri tarafından yüksek miktarda sentezlenen, matriks metalloproteinazlarının üretimini stimüle eden, immunoglobulin ailesinin üyesi olan multifonksiyonel ağır glikolize transmembran glikoproteinidir. Emmprin bazı normal dokularda da eksprese edilerek kan-beyin bariyeri fonksiyonunda, T hücre aktivasyonunda, menstruasyon ve doku tamirinde etkilidir [87, 88]. Emmprin hücre yüzeyinde bulunan hyaluronan reseptör CD44, siklofilin A, monokarboksilat taşıyıcılar (MCTs) ve ATP-“binding cassette” (ABC) taşıyıcıları ile etkileşime geçerek signal transduksiyonu, kemoterapötik ajanlara direnç, tümör hücre invazyonu ve metastaz yapma potansiyeli gibi patojenik olayları düzenlemektedir[89, 90]. Emmprin proteininin aşırı ekspresyonun Kaposi sarkomunun progresyonu ile ilişkili olduğu düşünölmektedir ve spesifik immünohistokimyasal yöntem ile de değerlendirilebilmektedir [91].

Çalışmalar; Emmprin, hücre yüzeyinde bulunan reseptör ve virusun dahil olmasını kolaylaştıran ko-faktör olduğunu göstermektedir. Puşkarski ve ark.'nın yaptıkları çalışmada emmpirinin virüs-assosiyelik siklofilin A ile etkileşime geçerek HİV-1 virüsü infeksiyonunu artırdığını bulmuşlardır [92]. Ayrıca emmprin, kızamık virüsü ve akut respirator sendrom coronavirusunun (SARS-CoV) hücreye penetre olmasında da rol almaktadır [93, 94]. Emmprin viral etkenli hepatosellöler karsinomun (HCC) patogenezinde de yer almaktadır: siklofilin A ile birlikte HBV yüzey proteini ile etkileşime geçerek karaciğerde inflamasyon oluşturur ve dolayısıyla serum alanin transferaz ve aspartat aminotransferazın serum düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır [95]. HCV emmprin ekspresyon indüksiyonu ile hepatositlerin migrasyonu ve invazyonuna neden olur [96]. Ayrıca emmprin HCV-assosiyelik siroza da aracılık yapmaktadır [97]. KSHV ile infekte endotel hücrelerinin en önemli özelliği

migrasyon ve invaziv fenotipin kazanılmasıdır ki, bu da viral disseminasyon ve anjiogenez etkileri için gereklidir. KSHV ile infekte deri türevi fibroblastlar da parakrin mekanizmalar üzerinden endotel hücrelerinin migrasyonunu indüklemektedir [98]. Literatürde KS kaynaklı migrasyon/invazyonda MMPs (matriks metalloproteinazlar), interleukin-8 (İL-8), İL-6, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), siklooksijenaz-2 (Cox-2), integrin  $\beta$ 3, anjiogenin gibi faktörlerin de olduğu gösterilmektedir [38, 99-104]. HUVEC (Human umbilikal ven endotel hücreleri) ve KSHV ile infekte primer effüzyon lenfoma (PEL) hücrelerinin migrasyonu ve invazyonunun KSHV indükleyici emmprin ekspresyon ile bağımlı olduğu bilinmektedir. Aynı patern KSHV ile infekte fibroblastlarda, human foreskin türevi fibroblastlar (HFF), human gingival fibroblastlar (HGF), periodontal ligament fibroblastlarda (PDLF) da izlenmektedir [105-107]. Z.Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda KSHV indüksiyonu sonrasında emmprin ekspresyonunu takiben ekstrasellüler alanda migrasyon assosiyatif faktörleri karakterize etmek için RNA interferansı ve adenoviral transduksiyon kullanılmıştır. Sonuç olarak HUVEC ve HFF tarafından MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, VEGF-A ve İL-6 sekresyonunun emmprin bağımlı olduğu anlaşılmıştır. Dahası emmprinin baskılanması halinde ekzogen VEGF-A'nın KSHV ile infekte HUVEC hücrelerinin invazivliğini eski haline getirdiği görülmüştür [105, 106]. Oral Kaposi sarkomunun deri KS lezyonlarına göre daha çok virus yüküne sahip olduğu, HIV ile infekte hastaların büyük oranda mortalitesine sebep olduğu ve yüksek aktif antiretroviral tedavinin (HAART) orofarinksde KSHV replikasyonunu önemli ölçüde azaltmadığı bilinmektedir [108-112]. Endotel hücrelerinden farklı olarak HGF ve PDLF infeksiyonu emmprin bağımlı MMP-1 ve MMP-9 ekspresyonu indüklediği halde, MMP-2 ve MMP-7 ekspresyonunu etkilememektedir. Bu sonuç emmprin bağımlı migrasyonu tetikleyici faktörlerin ekspresyonunun hücre tipine spesifik olabileceğini ve belki de oral kavite fibroblastları için özgün olduğunu göstermektedir [107]. Bazı diğer çalışmalarda Prostaglandin E2 (PGE2) reseptörü [113] ve integrin [114-116] gibi emmprin bağımlı ortaklar da KSHV'nin migrasyon ve invazyonundan sorumlu tutulmaktadır. KSHV infeksiyonu insan endotel hücreleri ve

fibroblastları tarafından Cox-2 ve PGE2 ekspresyonunu artırmaktadır ki, Cox-2 ve PGE2 de anjiogenez ve KSHV ile infekte hücrelerin invazyon özelliğine katkıda bulunmaktadır [38, 117]. Cox-2, PGE2 inhibisyonu MMP1, MMP2, MMP3, MMP7 ve MMP9 ekspresyonunu ve aktivitesini azaltmaktadır [113]. İntegrinler KSHV girişi için hücre yüzey reseptörü görevi yapmaktadır. De-novo KSHV enfeksiyonu sırasında integrin aracılı signal transduksiyonu aktive olmaktadır [118-122]. Ayrıca emmprin çeşitli integrinlerle etkileşime girerek signal transduksiyonunu kolaylaştırıyor ve kanser hücrelerinin mobilite/invazivliğini artırıyor [114-116]. Sonucunu tümör mikroçevresindeki stromal hücrelerin ve tümör hücrelerinin emmprin asosiyasyon migrasyonu mekanizmalarını açıklamaktadır.

Tümör mikroçevresindeki hücrelerin endotelial-mezenkimal transformasyonu (EndMT) kanser progresyonu için önemlidir [35]. Cheng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda EndMT'nin KSHV enfeksiyonu tarafından induklendiği ve bunun da tümörogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir. EndMT, viral FLICE inhibitör protein (vFLIP) ve viral G-protein (vGPCR) tarafından Notch yolunun aktivasyonu ile başlatılır ve membran tip 1 matriks metalloproteinazlara (MT1-MMP) bağlı hücrelerin invazivliğine neden olur. Çalışmalar primer Kaposi lezyonu biyopsilerinde mezenkimal belirteçler ve MT1-MMP'nin KSHV latent asosiyasyon nükleer antijeni (LANA) ile korele aynı hücrelerde ekspresyon olduğunu göstermektedir[34]. Gasperini ve arkadaşları da KSHV bağlı EndMT için Slug ve ZEB1 içeren Notch signal yolunun gerektiğini ve bunun TGF- $\beta$  signal yolu üzerinden oluşmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada Notch-spesifik inhibitörler kullanılarak KSHV induklmeli EndMT'nin hücre invazyonunu ve infekte hücre ömrünü artırdığı sonucuna varılmıştır[35, 123]. Ayrıca Notch-1 yoksun meme kanserlerinde emmprin ve MMP-2 ekspresyonun azaldığı görülmüştür [124].

Emmprinin KSHV ile infekte tümörlerde kemorezistans ile ilişkisi primer enfüzyon lenfomasında bulunmuştur. Paklitaksel ve doksorubisine karşı kemorezistans emmprin bağımlıdır ve iki yüzey proteini : lenfatik damar endotelial hyaluronan reseptör-1 (LYVE-1) ve ilaç transporter ABCG2/BCRP

ile emmprinin etkileşimi ile oluşmaktadır. LYVE-1 ve ABCG2/BCRP ekspresyonunun inhibisyonu kemosenitiviteyi geri kazandırmaktadır [125-127]. Ayrıca Emmprin bazı kanser hücrelerinin yüzeyinde diğer hyaluronan reseptörü CD44 ile aynı yerleşimi göstermektedir ki, CD44 de metastaz, kemorezistans ve kanser progresyonu ile assosiyedir [128].

### 2.10. Kaposi sarkomu evrelendirilmesi

Bu multisentrik antitenin evrelendirilmesi her zaman zorluk oluşturmuştur. Krown ve arkadaşları 3 kategorilik bir sınıflandırmayı teklif etmişlerdir [129]- tümör/immün sistem/sistemik hastalık :

- 1- Tümör (T): İyi (lezyon deri ve/veya lenf noduna sınırlı ve/veya minimal oral lezyon) veya kötü.
- 2- İmmün sistem (İ): CD4 hücre düzeyi  $150/\text{mm}^3$  üzerinde ise iyi, altında ise kötü belirti)
- 3- Sistemik hastalık (S): İyi veya kötü risk

Diğer klasifikasyon Mitsuyasu tarafından teklif edilmiş ve 4 evreden oluşmaktadır [130]:

- 1- Evre I: Kuzey Amerika ve Avrupa, yaşlı erkek hasta ve lokalize nodüler KS
- 2- Evre II: Çoğunlukla Afrika, lokalize, invaziv ve agresif KS
- 3- Evre III: Afrikalı çocuk ve homoseksüel hastalarda dissemine mükokütanöz KS
- 4- Evre IV: Visseral tutulum gösteren evre III

Brambilla L ve ark.'nın önerdiği evrelendirme klinik ve sistemik tedavi açısından daha spesifikliği ile dikkati çekmektedir. Bu çalışmaya göre evre I ve II olgularında terapötik strateji klinik takip, cerrahi eksizyon, radyoterapi, intralezyonel vinkristin enjeksiyonu ve lenfödemi önlemek amacıyla elastik çorap giyilmesi iken, evre III ve IV için sistemik kemoterapi gerekmektedir. [131]:



- 1- Evre I: Makülonodüler (non - agresif, alt ekstremite)
- 2- Evre II: İnfiltratif (lokal agresif, alt ekstremite, plak, komplikasyon olarak lenfödem ve lenf sıvısının akması izlenebilir)
- 3- Evre III: Florid (lokal agresif, ekstremite- çoğunlukla alt, anjiomatöz plak veya nodül)
- 4- Evre IV: Dissemine (agresif, ekstremite/gövde/kafa, anjiomatöz plak veya nodül)

### **2.11. Kaposi Sarkomlarının immünohistokimyasal özellikleri**

KSHV Latent assosiye nükleer antijen (LANA-1) ile %90 Kaposi sarkomu olgularında hem endotelyumda ve hem de içsi hücre komponentinde kuvvetli nükleer pozitivite göstermektedir [132-134]. Bu belirteç HIV ile infekte diğer vasküler tümörlerde ise negatiftir. Bu özellikle erken morfolojik gelişim evresindeki lezyonların tanınmasında ve içsi hücreli anjiosarkomlardan ayırımında çok yardımcıdır. CD31 hem endotelyal, hem de içsi hücreli komponent tarafından eksprese edilen panendotelyal belirteçtir. Ayrıca lenfatik endotelyum belirteçleri olan VEGFR-3 ve podoplanin (D2-40) bu tümörlerde kuvvetli pozitifdir [135-138].

### **2.12. Kaposi sarkomu tedavi prensipleri**

Tedavi seçenekleri, hastalığın evresi, progresyon paterni, klinik tip ve immun duruma bağlı olup, cerrahi eksizyon, lazer cerrahisi, radyoterapi, kemoterapi, immünterapi ve antiviral ilaçlardan oluşmaktadır.

- 1- Cerrahi eksizyon: Lokalize nodüler lezyonlar için her ne kadar intralezyonel kemoterapi tercih edilse de cerrahi eksizyon da yapılabilir. Özellikle intussepsiyon ile assosiye olan bağırsak yerleşimli nodüllerde ve kütanöz nodüllerde iyi bir seçenektir [139].
- 2- Lazer terapi: Özellikle deri ve mukozaya sınırlı erken evre hastalıkta kullanılabilir [140].
- 3- Radyoterapi: Bu yöntem ile deri ve mukozaya sınırlı, erken evre klasik nodüler KS olgularında iyi terapötik sonuçlar elde edilmektedir. HIV

- ilişkili KS olgularında sadece palyatif amaçlı kullanılabilir. Radyoterapi kronik olgulardan çok yeni lezyonlarda efektif bulunmuştur [141, 142].
- 4- Kemoterapi: Özellikle dissemine hastalıkta yararlıdır. Kemoterapötik ajanlar hem kütanöz, hem de visseral lezyonlarda kullanılmakta olup, hücre büyümesini ve proliferasyonunu inhibe etmektedir. İntralezyonel kemoterapide vinka alkaloidi olan vinblastin kullanılmaktadır. KS tedavisinde bleomisin, etoposid, paklitaksel, doksorubisin gibi ajanlar da tercih edilmektedir [143-146].
  - 5- İmmünoterapi: Bu tedavi yönteminin etkisi çoğunlukla tedavi öncesi hastanın immün durumu ile ilişkilidir. Özellikle T4/T8 oranı önemlidir. İnterferon alfa FDA onayı almış olup, antitümöral aktivitesini KS hücre proliferasyonunun direkt inhibisyonu ve konakçı immün cevabın modülasyonu ile oluşturmaktadır. Bu yavaş progresyon gösteren hastalar için iyi bir seçenektir. Kontrendikasyonları otoimmün hepatit ve hipersensitivite olup, simetidin antimöral aktivitesini, zidovudin ve vinblastin ise toksisitesini artırmaktadır. Antiretroviral tedavi ile kombine edilebilmektedir [147, 148]. Diğer immünoterapötik ilaçlar imiquimod, talidomid, VEGF-2 inhibitörleri, HCG ve sirolimustur [148-152]. Ayrıca antibiyotik aktivitesi bulunmayan tetrasiklin analogları gibi veya kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklin gibi matriks metalloproteinaz-2 inhibitörleri, IL-12, IL-4 reseptörlerine yönelik sitotoksin yeni kullanıma giren hedefe yönelik tedavi yöntemleridir [153-155].
  - 6- Retinoidler: Retinoidler anormal hiperproliferatif keratinositlerin kohezivliğini azaltarak malign hücrelerin dejenerasyonuna neden olabilir. FDA onaylı, sistemik ve topikal olarak kullanılabilen bu ajanların in-vitro neoanjiojenezi bloke ettiği ve proliferasyonu durdurduğu da bilinmektedir [156, 157].
  - 7- Antianjiogenik terapi: Oldukça cazip gözükken bu tedavi stratejisi özellikle ucuz ve pratik olması açısından endemik KS tedavisinde bir alternatif olarak önerilmektedir [158].

- 8- HHV-8 ilaçları: Antiviral etkili sidofovir, foskarnet ve gansiklovir gibi ilaçlar da KS tedavisinde kullanılabilir. Bu ilaçlar nefrotoksisite, parestezi, granulositopeni ve anemi oluşturması nedeniyle sık tercih edilmemektedir [159, 160].
- 9- HAART: HIV proteaz veya non-nukleozid reverse transkriptaz inhibitörü olup, KS ve HIV ilişkili diğer tümörlerin gelişimini yavaşlatmakta ve regresyonunu indüklemektedir. Ancak bazı olgularda bu nükslere veya İRİS olarak kısaltılan “Immune reconstitution inflammatory syndrome” sendroma neden olabilmektedir. Bu da özellikle pulmoner tutulum olursa ölümlerle sonuçlanabilmektedir [145, 161-163].
- 10-Önlemler alınması: Örnek olarak transplant alıcılarına profilaktik olarak sirolimus veya onun analogları verilebilir. HAART kullanımını da yeni KS gelişme riskini önemli düzeyde azaltmaktadır [20, 150].

### 2.13. Komplikasyonlar

En sık gözlenen komplikasyonlar sekonder malignite ve infeksiyon gelişimidir. Dikkat edilmesi gereken önemli husus pulmoner KS'nun fırsatçı infeksiyon ve lenfomadan ayırtedilebilmesidir. Klasik KS hastalarında Hodgkin lenfoma ve diabetes mellitus gelişme riski yüksektir [164]. Ayrıca KS ödem, kolayca dağılabilen kütanöz nodüller, sekonder lokalize deri infeksiyonları, üst solunum yolu obstrüksiyonu ve bağırsaklarda çeşitli obstrüksiyonlardan appendisit kadar geniş spektrumlu komplikasyonlara yol açabilir [165-169].

Kaposi sarkomu otopsi serilerinde de araştırılmıştır. Harutaka Katano ve diğerlerinin 225 olguluk otopsi serisinde yaptığı çalışmaya göre HIV ile infekte hasta gruplarında CMV ve pnömosistis carini en sık oportunistik infeksiyon etkenleri iken, non-Hodgkin lenfoma (%30,1) ve Kaposi sarkomu (%16,2) en sık gözlenen malignitelerdir. Bu oran antiretroviral tedavi almayan hastalarda daha yüksektir. Eşlik eden diğer malignensiler arasında endoservikal kanser, karaciğer, mide ve akciğer kanserleri gösterilmektedir[170].

#### **2.14. Prognoz:**

Hastalığın, lokalize nodüler lezyon, lokal agresif hastalık ve jeneralize KS olarak klinik klasifikasyonu prognoz açısından önemli olabilir. Bazı çalışmalar kütanöz anerji testinin hastalığın klinik tipi ve prognozla korele olduğunu söylemektedir [171]. Ayrıca immünsupresyon derecesi ve yaşın da prognozla korele olduğu düşünülmektedir [172-174]. Lokalize nodüler KS oldukça iyi prognozludur. Modifiye transplant terapisi uygulandığı takdirde iyatrojenik KS de çok iyi prognoza sahiptir. Lokal agresif KS orta iyilikte (intermediate) prognozlu olup, yaşlı Afrikalı hastalarda 3 yıllık sağkalım %64'tür. Jeneralize form daha çok HIV ilişkili hastalarda görülmekte olup, özellikle tedavisiz olgularda 3 yıllık sağkalım %0'dır. Uganda'da KS sağkalımı ortalama 3,5 aydır. Ancak HAART kullanımı bu rakamı ortalama 31 aya kadar çıkarabilmektedir. HIV-KS hastaları daha çok oppurtunistik infeksiyon ve gastrointestinal hemorajilerden kaybedilmektedirler. Ayrıca bağırsak perforasyonu, kardiyak tamponad, massif pulmoner obstrüksiyon ve nadir beyin metastazları da fatal sonuçlanabilmektedir [175, 176].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Olgu Seçimi**

Bu araştırmada Ocak 1982 - Eylül 2013 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve Kaposi sarkomu tanısı almış tüm olgular gözden geçirildi.

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Kaposi sarkomu tanısı almış tüm hastaların retrospektif olarak taranması ile başlandı; bu dönemde 140 hastanın Kaposi sarkomu tanısı almış olduğu görüldü. Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde biyopsi spesimenleri mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilerek, patoloji arşivinde biyopsi materyali olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Aynı zamanda yeterli kalitede doku elde edilemeyen spesimenler de çalışma dışı bırakıldı.

Toplam 79 hastaya ait parafin blok ve hemotoksilen-eozin (HE) boyalı preparatlara ulaşılabildi. Bu olgulara ait hemotoksilen-eozin kesitler arşivden çıkartılıp tekrar proje yöneticisi ve yardımcı araştırmacı tarafından gözden geçirildi.

Olguların, geride hastaya ait doku bırakacak şekilde incelenmesi gereği dikkate alındı.

Hastalara ait klinik bilgiler ve hasta takipleri ile ilgili veri toplamak için HÜTF Hastaneleri Bilgisayar Ağı Veri Giriş Sistemi, 2000 yılı öncesindeki olgular için ise HÜTF Hastaneleri Hasta Dosyaları Arşivi kullanıldı. Aşağıda belirtilen bilgiler elde edilebilen her hasta için kaydedildi: Doğum tarihi, hastanın tanı aldığı yaş, cinsiyet, öz geçmiş, tümör lokalizasyonu, tümör odak sayısı, rekürrens olup-olmaması, tedavi ve takip süresi.

### 3.2. Histomorfoloji

Hematoksilen-eozin boyalı kesitler on beş (15) özellik açısından ışık mikroskopunda değerlendirildi.

1. Biyopsi türü (punch/insizyon/eksizyon),
2. Gelişim paterni (nodüler/yüzeyel),
3. Subkütan tutulum,
4. Periadneksiyal tutulum,
5. Santral kısımda minyatür damar varlığı,
6. Çevrede ektatik damar varlığı,
7. Solid-fibrosarkomatöz alan varlığı,
8. Papiller glomeruloid alan,
9. Bal peteği görünümlü alan,
10. Lenfanjiom benzeri alan,
11. Damarların epidermise paralelliği,
12. Kollajen liflerinde diseksiyon olup olmadığı
13. Morfolojik gelişim evresi
14. Mitotik aktivite/10BBA,
15. Hyalen globül

### 3.3. İmmünohistokimya

Emmprin (CD147; basign) insan kanser hücrelerinin yüzeyinde yer alarak, tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi stromal hücreleri tarafından yüksek miktarda sentezlenen, matriks metalloproteinazlarının üretimini stimüle eden, immunoglobulin ailesinin üyesi olan multifonksiyonel ağır glikolize transmembran glikoproteinidir. Emmprin bazı normal dokularda da eksprese edilerek kan-beyin bariyeri fonksiyonunda, T hücre aktivasyonunda, menstruasyon ve doku tamirinde etkilidir. Emmprin proteininin aşırı ekspresyonun Kaposi sarkomunun progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tanı teyidi amacıyla kullandığımız HHV-8 antikoru hem de Kaposi sarkomu assosiyel herpesvirus olarak da bilinmekte olup, Kaposi sarkomu yanısıra multisentrik Castleman hastalığı ve primer effüzyon lenfomasının da patogenezine dahildir.

Örneklere uyguladığımız diğer belirteç olan CD31 antikoru, PECAM-1 vasküler endotelial adezyon molekülü ile benzer olup, ER-MP12 hematopoetik progenitör antijenini ve plazma hücrelerini de boyayabilmektedir. Nadiren bazı karsinomlarda pozitiflik saptanabilir. Vasküler tümörlerde, küçük yuvarlak hücreli tümörlerde, malign lenfoma ve Ewing sarkomu/PNET olgularında pozitivitesi gösterilmiştir.

CD117; Kaval interstisyel hücreleri, melanositler, mast hücreleri ve germ hücreleri tarafından eksprese edilen transmembran tirozinkinaz olan c-KIT belirteçidir. Mastositoz, melanom, germ hücreli tümör ve gastrointestinal stromal tümör (GİST) ailesi neoplazmlarında pozitif saptanmaktadır. Ayrıca morfolojik olarak erken gelişim evresindeki Kaposi sarkomu ile ayırıcı tanıya giren anjiosarkom ve nodüler evrede ayırıcı tanıya giren dermarofibrosarkom olgularında pozitif boyanabilmektedir.

### 3.3.1. İmmünohistokimya protokolü

Uygun bloklar seçilerek patoloji bölüm arşivinden çıkarıldı. 1982-1990 yılına ait parafin bloklar tekrar eritilerek yeni usulle bloklandı. Sonra dokular 4-5 µ kalınlığında kesilerek pozitif şarjlı ve adezyonlu lamlara alındı. Bu lamlar Leica Bond-Max immünohistokimya cihazı kullanılarak CD147/Emmprin, CD31, HHV-8 ve CD117 immünohistokimyasal belirteçleri ile boyandı.

Boyama işlemi aşağıda gösterilen protokolle gerçekleştirildi:

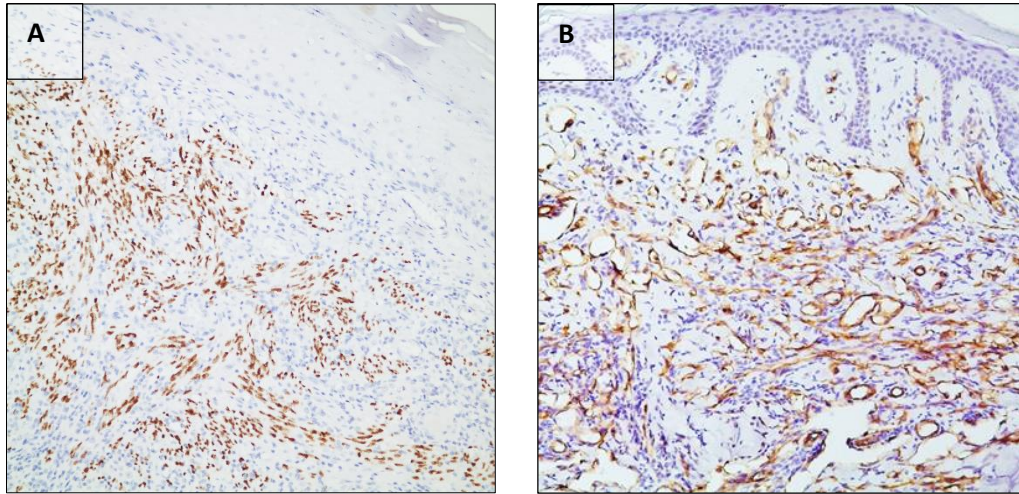
1. Deparafinizasyon: 60 derecede 30dk bekletildi ve 72 derecede Bond Devax (parafin çözücü solüsyon) solüsyonuna aktarıldı
2. Alkol ile 3 kere, daha sonra Bond Wash yıkama solüsyonu (Tris buffer solüsyonu ph7,5) ile 3 kere yıkandı
3. Antikorların daha önce tanımlanmış önışlem solüsyonu (ER1- sitrat buffer solüsyonu, ph 6) ile 10 dk 100 derecede bekletildi
4. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere daha yıkandıktan sonra, 10dk Peroksid blokajı yapıldı ve Bond Wash yıkama solüsyonu ile bir daha 3 kere yıkandı
5. Tanımlanmış primer antikorla 15 dk inkübe edildikten sonra Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkandı ve "Post primary – Rabbit anti mouse IgG" ile 7 dk muamele edildi
6. Bond Wash yıkama solüsyonu ile bir daha 3 kere yıkandı
7. Polimer- "Anti-rabbit Poly-HRP-IgG" ile 7 dk muamele edildi, sonrasında Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere ve devamında distile su ile yıkandı



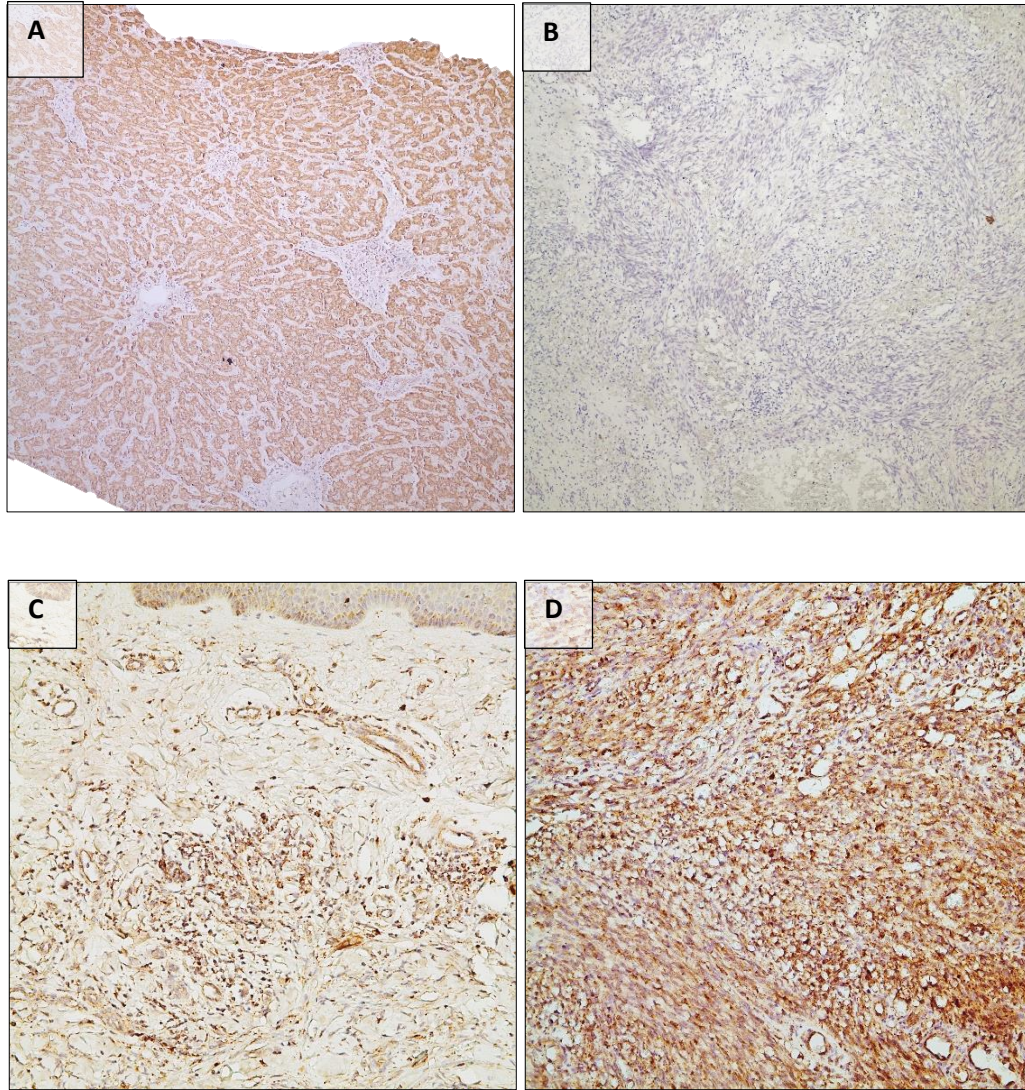
8. DAB (diaminobenzidin tetrahidroklorid) ile 7 dk inkübe edildi, sırasıyla distile su ile 3 kere, Bond Wash yıkama solüsyonu ile 2 kere ve en son distile su ile yıkandı.

### 3.3.2. İmmünohistokimyasal boyama sonuç değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal boyamaların sonuçları değerlendirilirken 10x ve 20x objektif kullanıldı. Değerlendirmede her bir belirteç için uygun boyanma paterni (nükleer ve sitoplazmik) göz önüne alındı. Tanı teyidi ve ayırıcı tanı amaçlı kullandığımız HHV-8, CD31 ve CD117 belirteçleri için boyanma paterni 2 gruba kategorize edildi (0: boyanma yok-negatif; 1+: boyanma mevcut-pozitif). Emmprin/CD147 belirteçi için ise boyanma şiddeti 3 gruba kategorize edildi (0: boyanma yok; 1+: zayıf ve fokal boyanma; 2+: kuvvetli ve yaygın boyanma). İmmünohistokimyasal belirteçlerin boyanma paternleri Şekil 3.1 ve 3.2'de belirtilmiştir.



**Şekil 3.1.** HHV8 ve CD31 immünohistokimyasal belirteçlerinin boyanma paternleri: A) Nükleer HHV-8 ekspresyonu (immünohistokimya, 200x). B) Sitoplazmik CD31 ekspresyonu (immünohistokimya, 200x).



**Şekil 3.2.** Emmprin/CD147 immünohistokimyasal belirteçinin boyanma paterni: A) Sitoplazmik CD147 ekspresyonu, kontrol doku-karaciğer (immünohistokimya, 200x). B) CD147, negatif boyanma (immünohistokimya, 200x). C) CD147, zayıf/fokal sitoplazmik boyanma (immünohistokimya, 200x). D) CD147, kuvvetli/yaygın sitoplazmik boyanma (immünohistokimya, 200x).

### 3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Niteliksel ölçümler için ise sayı ve yüzde (%) kullanılmıştır.

Sayısal değerlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

İki grupta niteliksel özelliklerin karşılaştırmalarında ise çapraz tablo analizlerinden faydalanılmıştır. Çapraz tablo gözelerinde beklenen değerler 5'in üzeri olduğu durum için Perason Ki-kare analizi, 2x2'lik çapraz tabloda beklenen değerler 5'den küçük olduğu durumda Fisher'in Kesin testi ve RxC'lik çapraz tabloda beklenen değerler 5'den küçük olduğu durum için ise Fisher-Freeman-Halton kesin testi uygulanmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  ise anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel analizlerin tümünde SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanılmıştır.

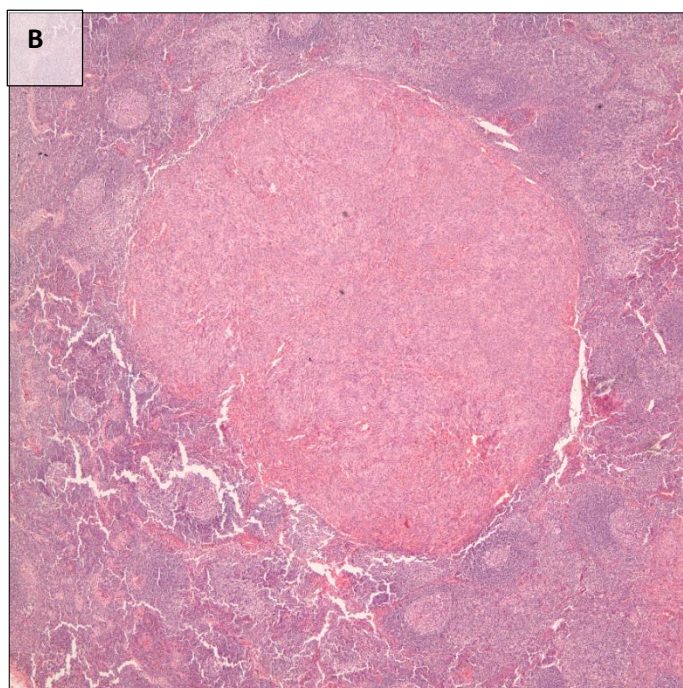
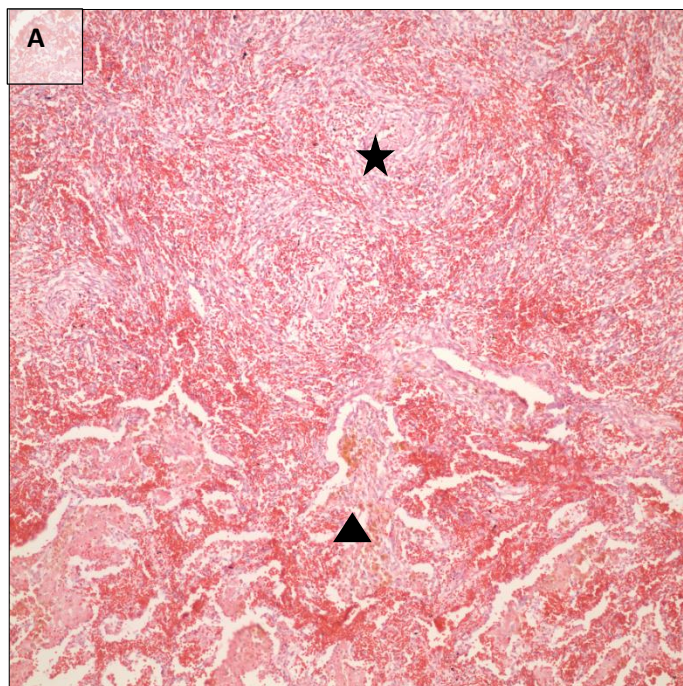
## 4 BULGULAR

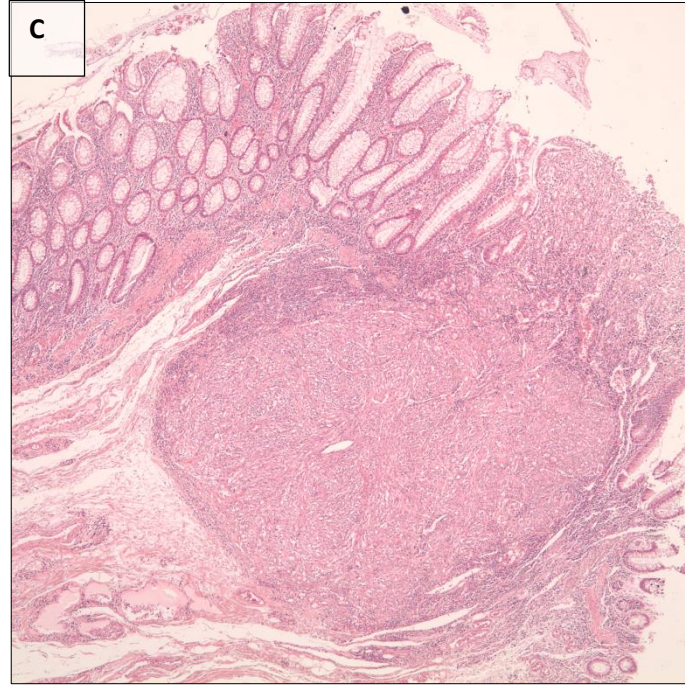
### 4.1. Klinik bulgular

Çalışmamızda incelediğimiz 79 olgunun 19'u (%24) kadın, 60'ı (%76) erkektir. Yaşları 10 ile 86 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 60'dır. Yaşları 10 ile 86 arasında değişen erkek olguların yaş ortalaması 59.28; yaşları 28 ile 86 arasında değişen kadın olguların yaş ortalaması ise 62.20 olarak saptanmıştır. 54 (%68,35) olgu HIV serolojisi açısından incelenmiş olup, 1 hasta HIV pozitifdir; 53 hastada negatif sonuçlar elde edilmiştir. 25 (%31,65) olguda serolojik testler yapılmamıştır.

Lokalizasyon açısından bakıldığında 40 (%50,6) olgunun ayak bölgesinde, 10 (%12,6) olgunun bacakta, 7 (%8,9) olgunun elde, 6 (%7,6) olgunun kolda, 3 (%3,8) olgunun peniste, 3 (%3,8) olgunun lenf nodunda, 3 (%3,8) olgunun baş-boyun bölgesi derisinde, 3 (%3,8) olgunun karın ve gövde derisinde, 1 (%1,3) olgunun akciğerde, 1 (%1,3) olgunun kolonda, 1 (%1,3) olgunun gluteal bölgede izlendiği görülmüştür. (Şekil 4.1)

Olguların 36'sı (%54,5) tek lezyon halinde, 30'u ise (%45,5) multipl odak halinde gelişim göstermiştir.





**Şekil 4.1:** İlginç lokalizasyonlarda KS olguları: A- Akciğerde KS olgusu: Yıldızlı alan KS lezyonuna ait iğsi proliferasyon alanlarını, üçgen ile işaretli alan konjesyone alveolleri göstermektedir (HE, 100x); B- Lenf nodülünde KS odağı (HE, 40x); C- Kolonda submukozal KS (HE, 40x)

Çalışmamızda incelenen olguların 6'sının (%9) takibine ulaşamamıştır. Takibine ulaşılan 66 olgunun 19'u (%28,8) rekürrens sergilemiştir. Rekürrens olgularımızda 2-132 ay sonrasında gözlenmiştir. Ortalama rekürrens süresi 40 ay (+/- 35 ay) olarak hesaplanmıştır. İncelenen örnekler 40 adet (%51,3) punch biyopsi, 5 adet (%6,4) insizyon materyali, 32 adet (%41) eksizyon materyali, 1 adet (%1,3) otopsi materyali ve 1 adet (%1,3) endoskopik biyopsiden oluşmaktadır.

Brenner B ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki olguların %19'una sekonder malignansilerin eşlik ettiği görülmüştür. Bunların çoğunluğu adenokarsinom ve lenfoproliferatif neoplazilerden oluşmaktadır.[173] Çalışmamızda incelenen 79 olgunun 16'sında (%20) ek malignensi saptanmıştır. Bunlar içerisinde lenfoproliferatif neoplaziler çoğunluk oluşturmakta olup, 2 olguda kronik myeloid lösemi (KML), 1 olguda diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), 1

olguda myeloproliferatif neoplazi (MDS) ve 1 olguda multisentrik Castleman hastalığı izlenmiştir. Diğerleri leiomyosarkom, adenoid kistik karsinom, medulloblastom, bazal hücreli karsinom, hipofiz adenomu, tiroid medüller ve papiller karsinomları, hemanjioperisitom, glioblastoma multiforme, skuamöz hücreli karsinom, prostat adenokarsinomudur.

Olgularımıza uygulanmış tedavi protokolleri Hacettepe Hastaneleri bilgisayar veri tabanından taranarak incelenmiştir. 10 olgu radyoterapi, 10 olgu kemoterapi ve 3 olgunun interferon alfa (immunoterapi) tedavisi almıştır. Olgularımızda kemoterapi protokolünde Etoposid ve antiemetik olarak Tropisetron, Granisetron, Ondansetron ve Palonasetron ilaçları kullanılmıştır; radyoterapide ise 6MEv elektron enerjisiyle tek dozda 600-800 CGY radyoterapi uygulanmıştır.

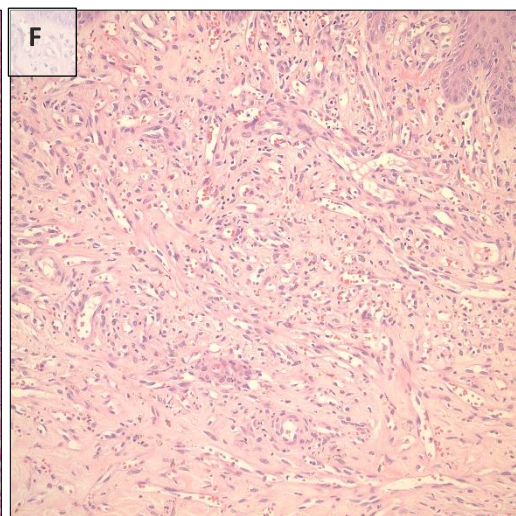
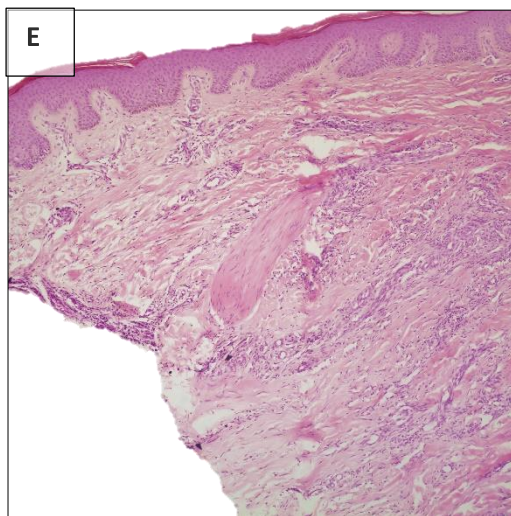
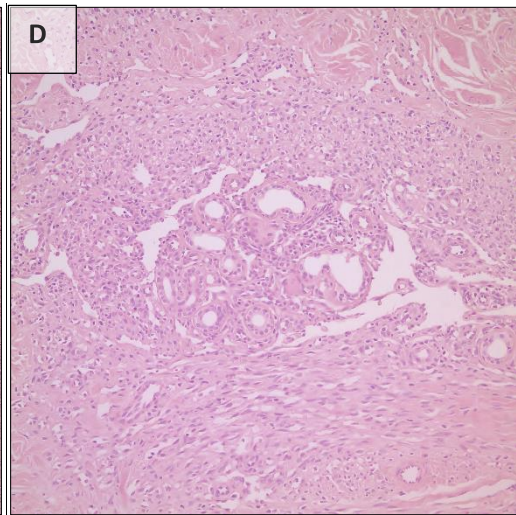
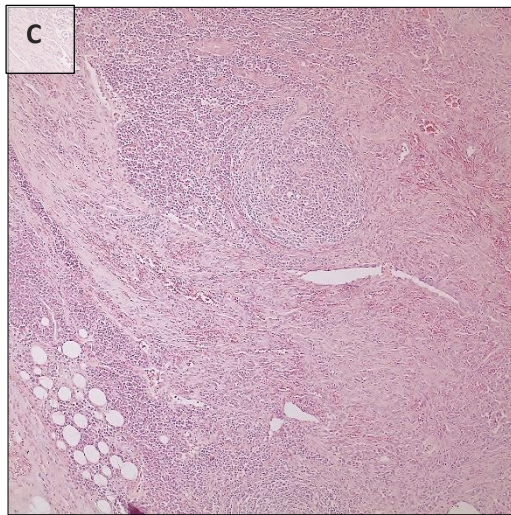
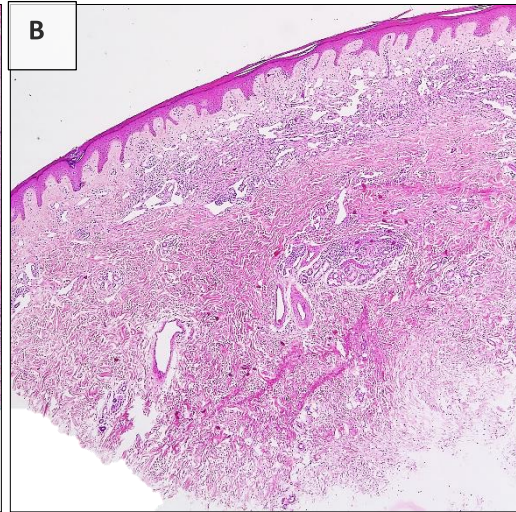
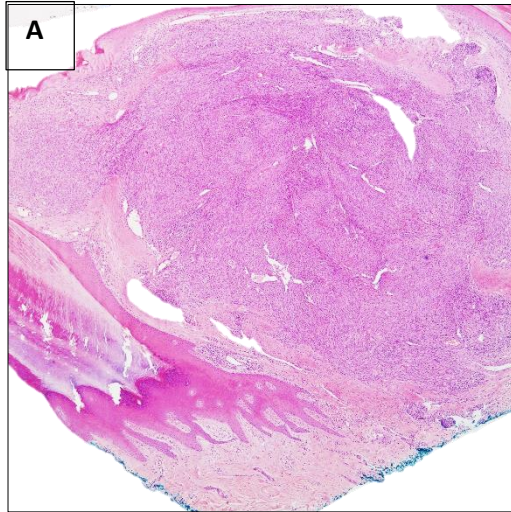
Çalışmamızdaki izlemine ulaşılan olguların 22'sinde 5 yılın üzerinde, 44'ünde ise 5 yılın altında takip mevcuttur; 6 olgunun takibine ulaşılamamıştır. Olgulardan 7'si vefat etmiştir; olgulardan 2'sinde hematolojik malignensi, 2'sinde DİC, diğerlerinde ise GBM, kardiyopulmoner arrest ve abondan hemoptizi ölüm nedeni olarak gösterilmektedir.

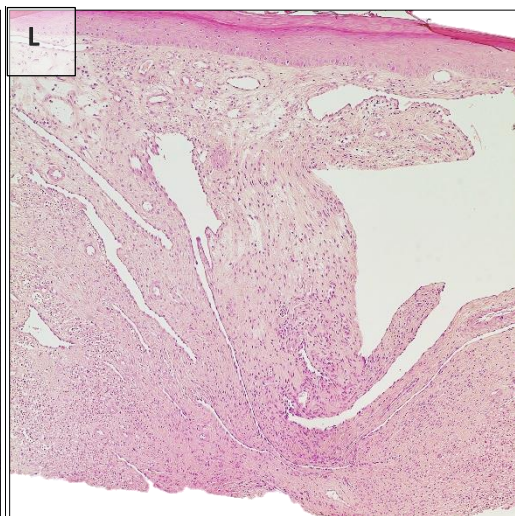
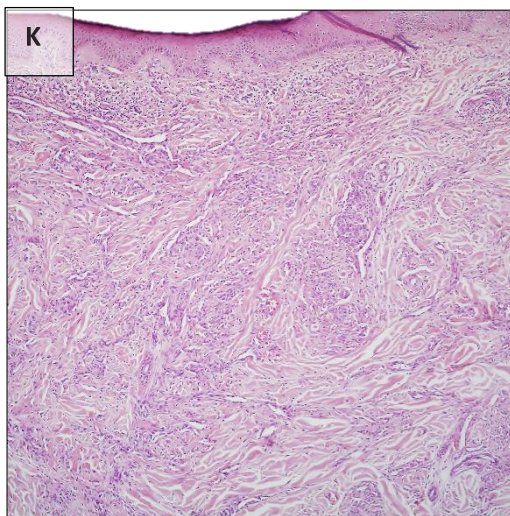
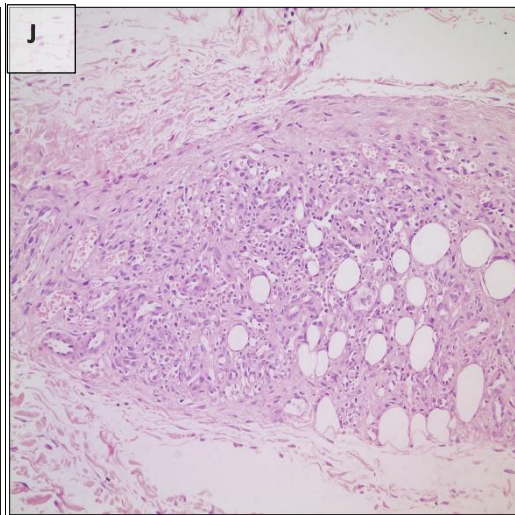
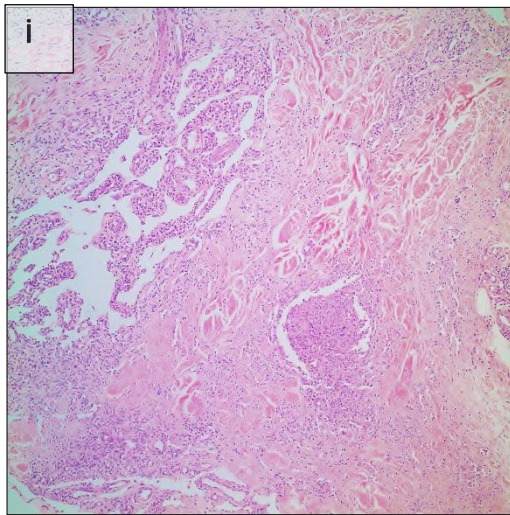
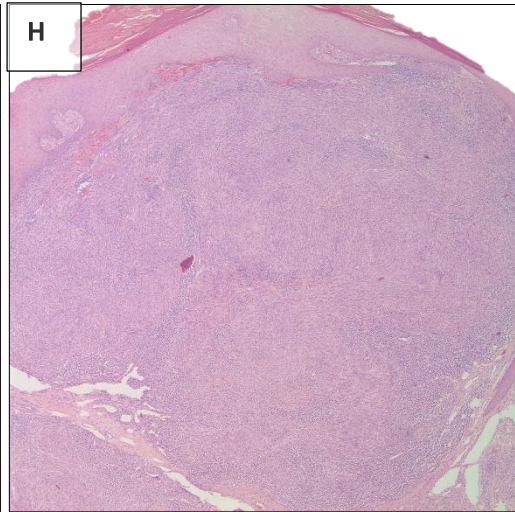
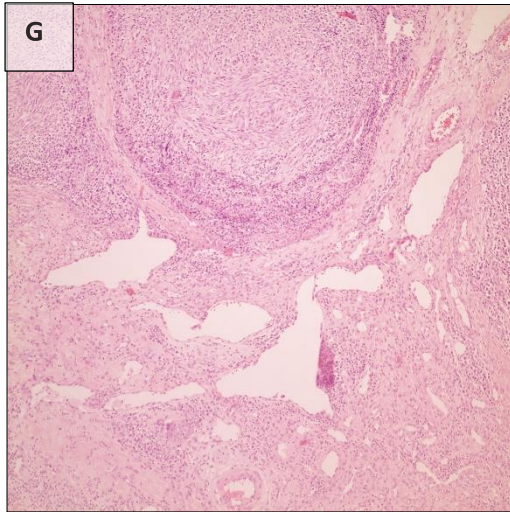
#### 4.2. Morfolojik bulgular

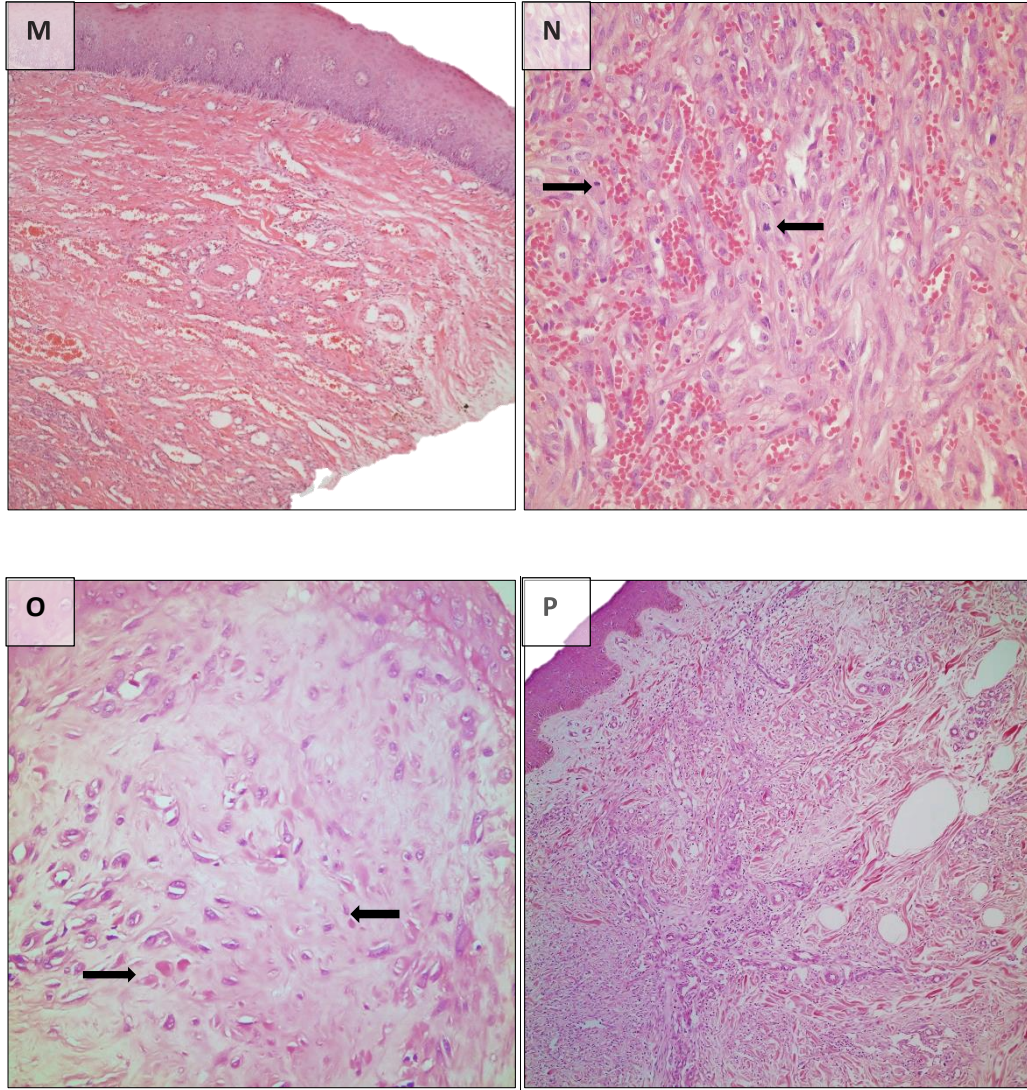
- 1- Örneklerden 32'si (%41) flat/yüzeyel, 47'si (%59) nodüler gelişim paterni sergilemektedir. (Şekil 4.2 A ve 4.2 B)
- 2- Değerlendirmeye alınan 70 olgunun 20'sinde (%28,6) subkütan tutulum mevcuttur. (Şekil 4.2 C)
- 3- Periadneksiyal tutulum açısından 7 olgu değerlendirilme dışı bırakılmış olup, 72 olgunun 38'inde (%52,8) periadneksiyal tutulum saptanmıştır. (Şekil 4.2 D ve 4.2 E)
- 4- 50 (%64,1) lezyonda ortada minyatür damarlar, 44 (%56,4) vakada ise çevrede ektatik damarlar gözlenmiştir. (Şekil 4.2 F ve 4.2 G)

- 5- Solid/fibrosarkomatöz gelişim 36 (%45,6) lezyonda saptanmıştır. (Şekil 4.2 H)
- 6- Papiller glomeruloid patern 7 (%9) olguda, balpeteği görünümü ise 30 (%38,5) olguda gözlenmiştir. (Şekil 4.2 İ ve 4.2 J)
- 7- 12 (%15,4) vakada lenfanjiom benzeri alanlar lezyona eşlik etmektedir. (Şekil 4.2 L)
- 8- Kollajen lif diseksiyonu 57 (%76) vakada mevcuttur. (Şekil 4.2 K)
- 9- Epidermise paralel damarlar varlığı açısından 74 olgu incelenmiş olup, 37 (%50) olguda gözlenmiştir. (Şekil 4.2 M)
- 10- İncelenen örneklerin 27'si (%34,2) erken morfolojik gelişim evresi, 52'si (%65,8) morfolojik olarak iyi gelişmiş lezyon olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.2 P)
- 11- Mitotik aktivite 25 (%31,5) olguda 0/10BBA, 39 (%49,5) örnekte 1/10BBA, 15 (%19) örnekte 2 ve üzeri/10BBA olarak saptanmıştır. Bu olguları 0-1/10BBA (0) ve 2 ve üzeri/10BBA (1) diye gruplandırdığımızda 15 (%19) olgu "1"; 64 (%81) olgu "0" olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.2 N)
- 12- Hyalen globül varlığı nadir olarak izlenmiş olup, toplam 5 (%6,3) olguda gözlenmiştir. (Şekil 4.2 O)









**Şekil 4.2:** A- Nodüler gelişim paterni (HE, 40x); B- Yüzeysel gelişim paterni (HE, 40x); C- Subkütan tutulum (HE, 100x); D- Periadneksiyal tutulum (HE, 200x); E- Piloerektor kas tutulumu (HE, 100x); F- Lezyon santralinde miniatür damarlar (HE, 200x); G- Lezyon periferinde ektatik damarlar (HE, 100x); H- Solid fibrosarkomatöz gelişim paterni (HE, 100x); İ- Papiller-glomeruloid alanlar (HE, 100x); J- Bal peteği görünümü (HE, 200x); K- Kollajen lif diseksiyonu (HE, 100x); L- Lenfanjiom benzeri alanlar (HE, 100x); M- Epidermise paralel damarlar (HE, 100x); N- Mitotik figürler (HE, 400x); O- Hyalen globüller (HE, 400x); P- Erken morfolojik gelişim evresi (HE, 100x).

### 4.3 İmmünohistokimyasal bulgular

Kaposi sarkomu tanısının teyidi ve diğer iğsi hücreli neoplazilerden ayırıcı tanı amacıyla örneklere HHV8, CD31 ve CD117 immün belirteçleri uygulanmıştır. (Bkz:Tablo 4.1)

Olgularımızın %89,9'unda HHV 8 ile, %93,7'sinde ise CD31 ile pozitif reaksiyon gözlenmiştir. Çalışmamızdaki olgulara ayırıcı tanı amaçlı CD117 immünohistokimyasal belirteci uygulanmış olup, 79 olgunun 62'sinde (%78,5) negatif, 13'ünde (%16,5) pozitif boyanma gözlenmiştir; 4 olgu teknik nedenlerle sağlıklı değerlendirilememiştir. Pozitif sonuç elde ettiğimiz 13 olgu HHV8, CD31 ve CD117 ekspresyon durumu açısından araştırılmıştır. Bu olguların 12'sinde CD31 ile boyanma mevcut olup, 1 olgu sağlıklı değerlendirilememiştir. HHV-8 açısından bakıldığında bu olguların 10'nunda pozitif sonuç elde edilmiş olup, 2 olgu negatif değerlendirilmiştir, 1 olgu ise sağlıklı değerlendirilememiştir. CD117 pozitif ve HHV-8 negatif olan 2 olgunun CD31 ile ve CD 147 ile pozitif olduğu görülmüştür. Bu 13 olgunun 3'ünde kuvvetli/yaygın, 8'inde zayıf/fokal CD147 ekspresyonu izlenmiştir. 2 olguda CD147 ile negatif sonuç elde edilmiştir; bu olgularından birinde HHV-8 ve CD31 pozitifdir; diğeri ise hem HHV-8, hem de CD31 ile sağlıklı değerlendirilememiştir CD117 ile 62 olguda negatif, 13 olguda ise pozitif sonuç elde edilmiştir. CD117 ekspresyonu gösteren olgular solid fibrosarkomatöz alan varlığı açısından değerlendirildiğinde sadece 1 olguda bu gelişim paterni görülmüştür. Bu olgulardan 4'ü morfolojik olarak iyi gelişmiş lezyon, 9'u ise erken lezyon olarak değerlendirilmiştir. CD117 pozitif olgular mitotik aktivite açısından da değerlendirilmiş olup, 1 olguda 2/10BBA, 3 olguda ise 1/10BBA mitotik figür sayılmıştır; 9 olguda mitotik aktivite gözlenmemiştir.

**Tablo 4.1** HHV8, CD31 ve CD117 immünohistokimyasal boyama sonuçları

İmmün belirteçler	Boyama yok	Boyama mevcut	Teknik nedenlerle değerlendirilemedi
HHV8	5 (%6,3)	71 (%89,9)	3 (%3,8)
CD31	1 (%1,3)	74 (%93,7)	4 (%5)
CD117	62 (%78.5)	13 (%16,5)	4 (%5)

Çalışmamızda kullandığımız CD147 boyaması boyanma yok-0; zayıf ve fokal boyanma-1; kuvvetli ve yaygın boyanma-2 şeklinde değerlendirilmiş olup, 30 olguda-“2”, 34 olguda –“1” boyanma gözlenmiştir; 10 olguda boyanma mevcut değildir, 5 olgu teknik nedenlerle sağlıklı değerlendirilememiştir. Boyama sonuçları Tablo 4.2’de yer almaktadır.

**Tablo 4.2.** CD147/Emmprin immünohistokimyasal boyama sonuçları

CD147 boyanma paterni (Toplam 79 olgu)	Boyama yok	Zayıf/fokal boyanma	Kuvvetli/yaygın boyanma	Teknik nedenle değerlendirilemedi
	10 (%12,7)	34 (%43)	30 (%38)	5 (%6,3)

#### 4.4. İstatistiksel bulgular

36 olguda solid fibrosarkomatöz gelişim paterni gözlenmiştir. Bu olguların 31'i değerlendirilmiş olup, 19'unda (%61) kuvvetli yaygın, 12'sinde (%39) ise zayıf fokal CD147 ekspresyonu mevcuttur. Solid fibrosarkomatöz gelişim içermeyen 43 olgunun 11'inde (%25,6) kuvvetli/yaygın, 22'sinde (%51,1) zayıf/fokal pozitive saptanmıştır. 10 (%23,2) olguda boyanma gözlenmemiştir. Solid fibrosarkomatöz gelişim paterni ile CD147 ekspresyonu arasında istatistiksel ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,001). (Bkz Tablo 4.3)

**Tablo 4.3** CD147 ekspresyonu ve solid/fibrosarkomatöz alan ilişkisi

		Solidfibrosarkomatöz alan		Total
		yok	var	
yok	Sayı (n=10)	10	0	10
	%	100,0%	0,0%	100,0%
CD147 zayıf fokal boyanma	Sayı (n=34)	22	12	34
	%	64,7%	35,3%	100,0%
kuvvetli yaygın boyanma	Sayı (n=30)	11	19	30
	%	36,7%	63,3%	100,0%
Total	Sayı (n=74)	43	31	74
	%	58,1%	41,9%	100,0%

Nodüler gelişim gösteren olguların CD147 ekspresyonuna bakıldığında 27 (%62,8) olguda kuvvetli/yaygın, 15 (%34,9) olguda zayıf/fokal boyanma görülmüştür. Sadece 1 (%2,3) olguda boyanma mevcut değildir. Düz gelişim gösteren 31 olgudan ise 3'ünde (%9,7) kuvvetli/yaygın, 19'unda (%61,3) zayıf/fokal pozitif, 9'unda (%29) ise boyanma gözlenmemiştir. İstatistiksel çalışmalarda nodüler gelişim paterni ile CD147 ekspresyonu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ( $p=0,000$ ). (Bkz Tablo 4.4)

**Tablo 4.4** CD147 ekspresyonu ve nodüler gelişim paterni ilişkisi

		nodular		Total
		yok	var	
yok	Sayı ( <u>n=10</u> )	9	1	10
	%	90,0%	10,0%	100,0%
CD147 zayıf fokal boyanma	Sayı ( <u>n=34</u> )	19	15	34
	%	55,9%	44,1%	100,0%
kuvvetli yaygın boyanma	Sayı ( <u>n=30</u> )	3	27	30
	%	10,0%	90,0%	100,0%
Total	Sayı ( <u>n=74</u> )	31	43	74
	%	41,9%	58,1%	100,0%

Kuvvetli ve yaygın CD147 ekspresyonu sergileyen 30 olgudan 25'i ileri morfolojik gelişim evresi, 5'i erken morfolojik gelişim evresi olarak değerlendirilmiştir. CD147 ile zayıf/orta boyanan 34 olgunun ise 20'sinin ileri morfolojik gelişim evresinde, 14'ünün erken morfolojik gelişim evresinde olduğu görülmüştür. Boyanma olmayan grupta 10 olgu mevcut olup, bunların da 2'si ileri morfolojik gelişim evresi, 8'i erken morfolojik gelişim evresi olarak değerlendirilmiştir. İstatistik çalışmada CD147 ekspresyonu ile morfolojik evre arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Kuvvetli ve yaygın CD147 ekspresyonunun ileri morfolojik gelişim evresi ile korele olduğu görülmüştür. (Bkz Tablo 4.5)

**Tablo 4.5** CD147 ekspresyonu ve morfolojik gelişim evresi arasında ilişki

		Erken morfolojik gelişim evresi		Total
		yok	var	
yok	Sayı (n=10)	2	8	10
	%	20,0%	80,0%	100,0%
CD147 zayıf fokal boyanma	Sayı (n=34)	20	14	34
	%	58,8%	41,2%	100,0%
kuvvetli yaygın boyanma	Sayı (n=30)	25	5	30
	%	83,3%	16,7%	100,0%
Total	Sayı (n=74)	47	27	74
	%	63,5%	36,5%	100,0%



CD147 ekspresyonu ile mitotik aktivite arasındaki ilişki araştırıldığında kuvvetli ve yaygın CD147 ekspresyonu gösteren olguların %10'u 0/10BBA, %60'ı 1/10BBA, %30'u ise 2 ve üzeri/10BBA mitotik aktivite göstermiştir. CD147 ile negatif sonuç veren olguların ise %70'inde 0/10BBA, %30'unda 1/10BBA mitotik aktivite bulunmuştur. CD 147 ile boyanmayan olgular içinde 2 ve üzeri/10BBA mitotik aktivite gösteren olgu mevcut değildir. Böylece kuvvetli ve yaygın CD147 ekspresyonunun yüksek mitotik aktivite ile korele olduğu düşünülmüştür. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,03). (Bkz Tablo 4.6)

**Tablo 4.6.** CD147 ekspresyonu ve mitotik aktivite arasındaki ilişki

		mitoz_10BBA		
		0	1	2 ve üzeri
yok	Sayı (n=10)	7	3	0
	%	70,0%	30,0%	0,0%
CD147 zayıf fokal boyanma	Sayı (n=34)	14	15	5
	%	41,2%	44,1%	14,7%
kuvvetli yaygın boyanma	Sayı (n=30)	3	18	9
	%	10,0%	60,0%	30,0%
Total	Sayı (n=74)	24	36	14
	%	32,4%	48,6%	18,9%

Nodüler gelişim gösteren olguların 43'ü (%91,5) ileri morfolojik gelişim evresi, 4'ü (%8,5) erken morfolojik gelişim evresi olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel çalışmada nodüler gelişim paterni ile ileri morfolojik gelişim evresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p=0,000$ ) (Bkz Tablo 4.7)

**Tablo 4.7** Nodüler gelişim paterni ile morfolojik gelişim evresi arasında ilişki

		Erken morfolojik gelişim evresi		Total
		yok	var	
Nodüler gelişim paterni	Sayı ( <u><math>n=32</math></u> )	8	24	32
	yok %	25,0%	75,0%	100,0%
Nodüler gelişim paterni	Sayı ( <u><math>n=47</math></u> )	44	3	47
	var %	93,6%	6,4%	100,0%
Total	Sayı ( <u><math>n=79</math></u> )	52	27	79
	%	65,8%	34,2%	100,0%

Solid –fibrosarkom benzeri patern gösteren 36 olgudan 35'i (%97'2) ileri morfolojik gelişim evresi olarak değerlendirilmiştir. Solid-fibrosarkom benzeri alan içermeyen 43 olgudan 26'sı (%60,5) ise erken morfolojik gelişim evresinde olup solid-fibrosarkom benzeri patern ile histolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). (Bkz Tablo 4.8)

**Tablo 4.8.** Solid fibrosarkomatöz gelişim ve morfolojik gelişim evresi arasındaki ilişki

		Erken morfolojik gelişim evresi		Total
		yok	var	
solidfibrosarkom_like	Sayı (n=43)	17	26	43
	yok %	39,5%	60,5%	100,0%
solidfibrosarkom_like	Sayı (n=36)	35	1	36
	var %	97,2%	2,8%	100,0%
Total	Sayı (n=79)	52	27	79
	%	65,8%	34,2%	100,0%

Çalışmamızda incelenen ve takibine ulaşılan olgulardan 47'sinin rekürrens göstermediği, 19'nun ise rekürrens sergilediği saptanmıştır. Rekürrens gösteren olgulardan 10'u (%52,6) kuvvetli, 6'sı (%31,6) zayıf/fokal ve 3'ü (%15,8) negatif CD147 ekspresyonu göstermiştir. Rekürrens göstermeyen olgulardan ise 19'u (%40,5) CD147 ile kuvvetli, 24'ü (%51) zayıf/fokal pozitif ve 4'ü (%8,5) negatif sonuç vermiştir. Böylece CD147 ekspresyonu ile rekürrens arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcut olmadığı görüşmüştür (p=0,358).

Rekürrens yapan 19 olgunun 10'nunda solid fibrosarkomatöz gelişim paterni izlenmiştir. Rekürrens yapmış olgularla solid fibrosarkomatöz gelişim gösteren olgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmış, anlamlı sonuca varılmamıştır (p=0,731). Rekürrens ile mitotik aktivite arasında ilişki de istatistiksel olarak araştırılmıştır. Ancak istatistiksel farklılık gözlenmemiştir

( $p=0,257$ ). Ayrıca histomorfolojik olarak subkütan/ periadneksiyal tutulum gösteren olgularla rekürrens varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınamamıştır ( $p=0,095$ ).

Multipl odaksal lezyon olarak saptadığımız 30 olgunun 10'unda (%33,3) kuvvetli, 16'sında (%53,3) zayıf/fokal pozitif CD147 ekspresyonu görülmüştür. 4 (%13,3) olguda boyanma gözlenmemiştir. Unifokal olduğu bilinen 36 olguda ise CD147 ile 19 (%52,8) kuvvetli pozitif, 14 (%38,9) zayıf/fokal pozitif ve 3 (%8,3) negatif sonuç elde edilmiştir. İstatistiksel olarak CD147 ekspresyonu ile multifokalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,311$ ) Ayrıca multipl izlenen olgular rekürrens açısından araştırılmış, 12 olgunun rekürrens gösterdiği gözlenmiştir. İstatistiksel çalışmalarda bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. ( $p=0,061$ )

Tedavi alan olgular CD147 ekspresyonu açısından da araştırılmıştır. Radyoterapi alan olguların 4'ü kuvvetli, 5'i zayıf CD147 ekspresyonu sergilemiştir; 1 olguda boyanma mevcut değildir. Kemoterapi almış olgularımızdan ise 3'ünde kuvvetli yaygın, 5'inde zayıf boyanma gözlenmiştir; 2 olguda boyanma saptanmamıştır. İnterferon alfa alan 3 olgunun 1'inde kuvvetli, 2'sinde zayıf/fokal boyanma izlenmiştir.

Ayrıca radyoterapi alan olgulardan 3'ü ileri morfolojik gelişim evresi, 7'si erken morfolojik gelişim evresi olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların 4'ünde solid/fibrosarkomatöz alan mevcut iken 6'sında gözlenmemiştir. Kemoterapi alan olgulardan ise 6'sının ileri morfolojik gelişim evresi, 4'ünün ise erken morfolojik gelişim evresinde olduğu görülmüştür; 3'ünde solid/fibrosarkomatöz alan mevcuttur; 7 olguda solid/fibrosarkomatöz alan izlenmemiştir. İnterferon alfa tedavisi alan olgulardan 1'i ileri morfolojik gelişim evresinde ve solid/fibrosarkomatöz alan içermektedir; 2'si erken morfolojik gelişim evresindedir ve solid fibrosarkomatöz alan yoktur.

Mitotik aktivite ile morfolojik evre arasındaki ilişki araştırıldığında erken morfolojik gelişim evresinde olan olguların sadece %3,7'sinde 2 ve üzeri/10BBA mitotik figür görülürken, ileri morfolojik gelişim evresindeki

lezyonlarda bu rakam %27'ye ulaşmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve mitotik aktivitenin morfolojik olarak iyi gelişmiş lezyonlar ile korele olduğu görülmüştür. (p=0,00) (Bkz Tablo 4.9)

**Tablo 4.9** Morfolojik gelişim evresi ile mitotik aktivite arasındaki ilişki

		mitoz_10BBA			Total
		0	1	2 ve üzeri	
Erken morfolojik gelişim evresi	Sayı (n=52)	5	33	14	52
	yok %	9,6%	63,5%	26,9%	100,0%
	Sayı (n=27)	20	6	1	27
	var %	74,1%	22,2%	3,7%	100,0%
Total	Sayı (n=79)	25	39	15	79
	%	31,6%	49,4%	19,0%	100,0%

## 5. TARTIŞMA

Kaposi sarkomu düşük malignite potansiyeline sahip lokal agresif bir tümör olup, klasik, endemik (Afrika), epidemik (HİV ilişkili) ve iyatrojenik (transplantasyon ilişkili) 4 farklı klinik/epidemiolojik tipi bulunmaktadır. Chang ve ark.'nın 1994 yılında yaptıkları çalışmada tanımlanan Kaposi sarkoma ilişkili herpes virüs (KSHV) şu anda Kaposi sarkomu klinik/epidemiolojik formlarının hepsinin etkeni olarak kabul görmektedir. Tümörün gelişimi yama, plak ve nodül evrelerinde gerçekleşmektedir. Genellikle ekstremitelerin distal bölgelerinde mor renkli makül veya nodül şeklinde gözlenmektedir. Nadiren viseral organ tutulumu eşlik etmektedir.

Kaposi sarkomu etiopatogenezinde HHV-8 infeksiyonunun önemli etken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. HHV-8 Latent assosiyе nükleer antijen (LANA-1) ile %90 Kaposi sarkomu olgularında hem endotelyumda ve hem de iğsi hücre komponentinde kuvvetli nükleer pozitivite izlenmektedir. [132-134] Platelet endotelyal hücre adezyon molekülü olarak da (PECAM-1) bilinen CD31 panendotelyal belirteçtir. [177] Çalışmamızda tanı teyidi amacıyla kullandığımız HHV-8 ve CD31 boyamaları sonucunda %90 olguda HHV-8 ve %94 olguda CD31 kuvvetli pozitivitesi görülmüştür. Bu sonuçlar literatürle uyumlu şekilde HHV-8 ve CD31 immunhistokimyasal belirteçlerinin KS tanısında kullanılabilecek güvenilir, özgün ve duyarlı belirteçler olduğunu göstermektedir.

Kaposi sarkomu olgularında erkek/kadın oranı 3:1 ie 15:1 arasında değişmektedir. Brenner ve ark.'nın yaptığı çalışmada 248 klasik KS olgusu incelenmiş ve erkek/kadın oranı 2.3:1 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada yaş aralığı 20 ile 92 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 65 olarak saptanmıştır. [173] Çalışmamızda yer alan 79 KS olgusu içinde 19'u (%24) kadın, 60'ı (%76) erkektir. Yaşları 10 ile 86 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 60'dır. Yaşları 10 ile 86 arasında değişen erkek olguların yaş ortalaması 59.28; yaşları 28 ile 86 arasında değişen kadın olguların yaş ortalaması ise 62.20 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda mevcut KS

olgularındaki cinsiyet ve yaş ortalaması literatür verileri ile uyumlu olup, sıklıkla erkek hastalarda ve ileri yaşta izlenmektedir. [178]

Klasik Kaposi sarkomu çoğunlukla alt ekstremitenin distalinde lokalize multipl deri lezyonları ile karakterizedir. Nadiren üst ekstremitte ve visseral organ tutulumu şeklinde izlenebilir. Diğer klinik/epidemiolojik formlarında ise baş boyun, lenf nodu, mukozal yüzey tutulumu sıktır [179, 180]. Çalışmamızdaki olgular çoğunlukla alt ekstremitte yerleşimli olmakla birlikte oldukça heterojen dağılım göstermektedir. Olguların %50,6'sı ayak bölgesinde, %12,6'sı bacakta, %8,9'u elde, %7,6'sı kolda, %3,8'i peniste, %3,8'i lenf nodunda, %3,8'i baş-boyun bölgesinde, %3,8'i karın ve gövde derisinde, %1,3'ü akciğerde, %1,3'ü kolonda, %1,3'ü olgunun gluteal bölgede lokalizedir.

Emmprin (CD147; basign) insan kanser hücrelerinin yüzeyinde yer alarak, tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi stromal hücreleri tarafından yüksek miktarda sentezlenen, matriks metalloproteinazlarının üretimini stimüle eden, immunoglobulin ailesinin üyesi olan multifonksiyonel ağır glikolize transmembran glikoproteinidir. Emmprin bazı normal dokularda da eksprese edilerek kan-beyin bariyeri fonksiyonunda, T hücre aktivasyonunda, menstruasyon ve doku tamirinde etkilidir. Yapılan araştırmalarda Emmprin/CD147 proteinin viral tümör patogeneğinde hücre migrasyonu ve kemorezistans gelişiminde anahtar rol oynadığı, solid tümörlerde CD147 proteininin overekspresyonunun, ileri evre, malign progresyon, rekürrens ve kemorezistansle ilişkili olduğu düşünülmektedir. [87, 88] Bu nedendir ki literatürde çeşitli organ ve sistem kökenli malign neoplazmlarda CD147/Emmprin ekspresyon durumu araştırılmaktadır.

CD147 protein ekspresyonu Ali Özler ve ark. tarafından uterin düz kas tümörlerinde de araştırılmıştır. 22 leiomyom, 5 atipik leiomyom, 14 malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü (STUMP) ve 22 leiomyosarkomdan oluşan grup CD147 ekspresyonu açısından bakıldığında %81,8 leiomyosarkom olgusunda kuvvetli ekspresyon izlenmiştir. Buna karşın sadece 1 atipik leiomyom ve 1 STUMP olgusunda boyanma gözlenmiştir. Bu sonuçlar Ki-67 proliferasyon indeksi ile de korele bulunmuştur. Çalışma sonucunda CD147

ekspresyonunun hem ayırıcı tanıda, hem de prognostik parametre olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [181].

CD147'nin birçok solid tümörde overeksprese olduğu bilinmektedir. Japonyada Nagashima S ve ark. tarafından 156 meme kanser hastası non-invaziv ve invaziv neoplazmlı olarak iki grupta incelenmiştir. CD147 ekspresyonunun invaziv kanserli grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca CD147 pozitivitesi klinik evre, tümör boyutu ve metastatik lenf nodu sayısı ile kıyaslanmıştır. CD147'nin meme kanseri invazyonu sürecinde yeri olabileceği düşünülmüştür [182].

Literatürde mevcut, ekstrasellüler matriks metalloproteinaz uyarıcı (Emmprin/CD147) ile malign tümörlü hastaların prognozu arasındaki ilişki saptanması yönünde yapılan çalışmalardan biri de Futamura N ve ark.na aittir. Bu çalışmada 53 adet yüksek dereceli osteosarkom olgusu CD147 ekspresyonu açısından araştırılmış ve 7 olgu negatif, 17 olgu zayıf, 19 olgu orta şiddette, 10 olgu kuvvetli boyanma sergilemiştir. Yüksek emmprin ekspresyonu gösteren olguların genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım oranı daha düşük saptanmıştır. Emmprin ekspresyonunun ( $p=0,024$ ) istatistiksel olarak da hastaliksiz sağkalımda önemli prognostik belirteç olduğu görülmüştür. Bu da emmprinin bu hastalarda hedefe yönelik tedavide yeri olabileceğinin göstergesidir. [183]

Jin JS ve ark. 84 seröz adenokarsinom, 23 müsinöz adenokarsinom, 10 endometrioid adenokarsinom, 12 yolk sac tümörü, 12 şeffaf hücreli karsinom, 8 disgerminom, 8 granüloza hücreli tümör, 6 transizyonel hücreli karsinom, 6 Brenner tümörü olgusundaki emmprin ekspresyonunu normal over stroması ile kıyaslanmış, malign tümörlerde overekspresyon gözlenmiştir. Ayrıca seröz adenokarsinom seröz adenom ve seröz borderline tümör ile de karşılaştırılmış ve daha yüksek ekspresyon saptanmıştır. En yüksek ekspresyon sırasıyla seröz adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomda gözlenmiştir. [184]

Monteiro LS ve ark. yaptığı çalışmada ise 74 oral SCC olgusunda emmprin ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi incelenmiştir. İyi diferansiye tümörlere kıyasla, orta ve az diferansiye tümörlerde emmprin overekspresyonu



gözlenmiştir. Ayrıca emmprin/CD147 overekspresyonu, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile korele bulunmuştur [185].

Başka bir çalışmada RCC nedeniyle yapılmış 50 radikal nefrektomi spesmeni incelenmiş, CD147 ekspresyonu hastalığın progresyonu ve sunitinib terapisine karşı rezistansla karşılaştırılmıştır. Sonuçlar emmprinin invazyon, proliferasyon ve kemorezistansta önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu da emmprinin RCC tedavisinde çoktan beklenen hedefe yönelik tedavi olabileceği konusunda yeni ufuklar açmaktadır [186].

Çalışmamızdaki olgular CD147 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde 30 (%38) olguda yaygın kuvvetli boyanma, 34 (%43) olguda zayıf/fokal boyanma gözlenmiştir. 10 (%12,7) vakada boyanma görülmemiştir; 5 (%6,3) olgu ise sağlıklı değerlendirilememiştir. Çalışmamızda değerlendirilen histopatolojik parametrelerden nodüler gelişim paterni ve solid fibrosarkomatöz alanlar varlığı progresyon lehine bulgular olduğu düşünülmüştür. Olgularımızdan 47'sinde nodüler gelişim paterni ve 36'sında solid fibrosarkomatöz alanlar görülmüştür. Solid fibrosarkomatöz gelişim paterni gösteren olguların 19'unda (%61) kuvvetli yaygın, 12'sinde (%39) ise zayıf fokal CD147 ekspresyonu saptanmıştır. İstatistiksel olarak da bakıldığında solid fibrosarkomatöz gelişim paterni ile CD147 ekspresyonu arasında istatistiksel ilişki olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). Nodüler gelişim gösteren olguların CD147 ekspresyonuna bakıldığında 27 (%62,8) olguda kuvvetli/yaygın, 15 (%34,9) olguda zayıf/fokal boyanma görülmüştür. İstatistiksel çalışmalarda nodüler gelişim paterni ile CD147 ekspresyonu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ( $p=0,000$ ).

Olgularımızdaki CD147 ekspresyonunu rekürrens ile karşılaştırdığımızda 19 rekürrens gösteren olgunun 10'nunda kuvvetli ve yaygın, 6'sında ise zayıf boyanma saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır ( $p=0,358$ ).

Çalışmamızdaki olguların 30'unda multifokal gelişim mevcuttur. Bu olguların 10'unda (%33,3) kuvvetli, 16'sında (%53,3) zayıf/fokal pozitif CD147 ekspresyonu görülmüştür; 4 (%13,3) olguda boyanma gözlenmemiştir.

İstatistiksel olarak CD147 ekspresyonu ile multifokalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,311$ ).

Ayrıca kuvvetli ve yaygın CD147 ekspresyonu sergileyen olguların çoğunlukla ileri morfolojik gelişim evresi, boyanma gözlenmeyen olguların ise çoğunlukla erken morfolojik gelişim evresindeki lezyonlar olduğu saptanmıştır. İstatistik çalışmada CD147 ekspresyonu ile morfolojik evre arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ).

CD117 pozitif hastaların büyük bir kısmında hem HHV-8, hem de CD147 kuvvetli pozitif saptanmıştır. CD117'nin ayırıcı tanıda faydalı olabileceği düşünülmüştür. CD117'nin ve buna yönelik tedavilerin rolü olup olmayacağını anlayabilmek için daha geniş olgu gruplarına gereksinim vardır.

Kaposi sarkomu 2014 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre malign vasküler tümör olarak değerlendirilse de yapılan çalışmalar düşük malignite potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle lokalize nodüler lezyonların oldukça iyi prognozlu olduğu söylenmektedir. HAART tedavisi sonrası genel ve hastaliksız sağkalım oranları ciddi oranda yükselmiştir. Hastalar tanı sonrası ortalama 10-15 yıl yaşar ve genellikle hastalıkla ilişkisiz nedenlerle kaybedilirler [187]

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1982 - Eylül 2013 arasında tanı alan 79 Kaposi sarkomuna ait hematoksilen-eozin kesitlerin detaylı histopatolojik analizi gerçekleştirildi. Klinik ve patolojik parametrelerin hastalık seyri ve evresi ile ilişkisi araştırıldı. Bu örneklerde Emprin/CD147, HHV-8/LNA, CD117 ve CD31 proteinlerinin ekspresyonuna immünohistokimyasal teknikle bakıldı. Solid tümörlerde virüs ilişkili patogenezele ilişkisi olduğu düşünülen ve ekspresyonu progresyon lehine yorumlanan CD147 ile Kaposi sarkomlarının prognostik ilişkisi araştırıldı. Rekürrens gösteren 19 hastanın 4 'ü kemoterapi, 7'si radyoterapi ve 15'i cerrahi yöntemle tedavi edilmiştir. Bazı hastalar birden fazla yöntemle tedavi ediliği için sayı 19'dan fazladır. Çalışmamızda CD147 overekspresyonu ile rekürrens arasında ilişki olmadığı ortaya konuldu, ancak tedavi gruplarının

homojen olmaması ve sayısal verilerin az olması da dikkat çekicidir. Çalışmamızdaki detaylı histopatolojik analiz sonucunda CD147 overekspresyonunun nodüler gelişim paterni ve solid fibrosarkomatöz alanlarla karakterize daha ileri morfolojik gelişim evresi ile korele olduğu görüldü. Bu bulguların KS patogenetik süreci hakkında ve ileride KS olgularında olası hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde fikir verici olabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda incelediğimiz 79 olgunun 19'u (%24) kadın, 60'ı (%76) erkektir. Yaşları 10 ile 86 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 60'dır.
2. Çalışmamızda incelenen KS lezyonları çoğunlukla alt ekstremitelerde yerleşimlidir.
3. Takibine ulaşılan olguların 1'inde HIV serolojisi pozitif, 53'ünde HIV serolojisi negatiftir.
4. CD147/Emmprin proteinin çeşitli tümörlerde olduğu gibi KS patogenezinde de rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda CD147 immun belirteci kullanılmış olup, aşırı ekspresyonunun ileri morfolojik gelişim evresi lehine bir bulgu olduğu görülmüştür.
5. Kuvvetli ve yaygın CD147 ekspresyonunun yüksek mitotik aktivite ile korele olduğu düşünülmüştür. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.
6. Histopatolojik olarak değerlendirilen özelliklerden nodüler gelişim paterni, solid fibrosarkomatöz alan varlığı ve mitotik aktivitenin ileri morfolojik gelişim evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu görülmüştür.
7. Solid fibrosarkomatöz alan varlığı ve nodüler gelişim paterni ile CD147 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.
8. Lezyonların multifokal gelişim özelliği ile rekürrens riski arasında ilişki olmadığı görülmüştür.
9. Çalışmamızdaki olguların 19'u rekürrens göstermiştir. Bunların 16'sında CD147 ekspresyonu izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuca varılmasa da aşırı ekspresyonun rekürrens riski ile ilişkili olabileceği, bunun için daha geniş hasta grubunun incelenmesi gerektiği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Arruda, E., A.A. dos Anjos Jacome, A.L. de Castro Conde Toscano, A.A. Silvestrini, A.S. Rego, E.G. Wiermann, G.F. da Cunha, Jr., H.R. de Melo, K.M. Morejon, L.Z. Goldani, L.C. Pereira, Jr., M.H. Silva, M.S. Treistman, M.C. Pereira, P.M. Romero, R.A. Schmerling, R.A. Guedes, and V.P. de Camargo, Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's sarcoma. *Braz J Infect Dis*, 2014. 18(3): p. 315-26.
2. Haubrich, W.S., Kaposi of Kaposi's sarcoma. *Gastroenterology*, 2003. 125(2): p. 327.
3. Sternbach, G. and J. Varon, Moritz Kaposi: idiopathic pigmented sarcoma of the skin. *J Emerg Med*, 1995. 13(5): p. 671-4.
4. Taylor, J.F., A.C. Templeton, C.L. Vogel, J.L. Ziegler, and S.K. Kyalwazi, Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinico-pathological study. *Int J Cancer*, 1971. 8(1): p. 122-35.
5. Penn, I., Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*, 1997. 64(5): p. 669-73.
6. Friedman-Kien, A.E., B.R. Saltzman, Y.Z. Cao, M.S. Nestor, M. Mirabile, J.J. Li, and T.A. Peterman, Kaposi's sarcoma in HIV-negative homosexual men. *Lancet*, 1990. 335(8682): p. 168-9.
7. Chang, Y., E. Cesarman, M.S. Pessin, F. Lee, J. Culpepper, D.M. Knowles, and P.S. Moore, Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994. 266(5192): p. 1865-9.
8. Ganem, D., KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest*, 2010. 120(4): p. 939-49.
9. Moore, P.S., S.J. Gao, G. Dominguez, E. Cesarman, O. Lungu, D.M. Knowles, R. Garber, P.E. Pellett, D.J. McGeoch, and Y. Chang, Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcomae. *J Virol*, 1996. 70(1): p. 549-58.

10. Dourmishev, L.A., A.L. Dourmishev, D. Palmeri, R.A. Schwartz, and D.M. Lukac, Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003. 67(2): p. 175-212, table of contents.
11. Pantanowitz, L. and B.J. Dezube, Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 2004. 16(5): p. 443-9.
12. Flore, O., S. Rafii, S. Ely, J.J. O'Leary, E.M. Hyjek, and E. Cesarman, Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nature*, 1998. 394(6693): p. 588-92.
13. Gramolelli, S. and T.F. Schulz, The role of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *J Pathol*, 2015. 235(2): p. 368-80.
14. Weiss's, E.a., *Soft Tissue Tumors Sixth Edition*. 6 ed. Vol. 1. 2014: Elsevier. 723-725.
15. Templeton, A.C. and D. Bhana, Prognosis in Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst*, 1975. 55(6): p. 1301-4.
16. Uldrick, T.S. and D. Whitby, Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett*, 2011. 305(2): p. 150-62.
17. Mbulaiteye, S.M., R.M. Pfeiffer, E.A. Engels, V. Marshall, P.M. Bakaki, A.M. Owor, C.M. Ndugwa, E. Katongole-Mbidde, J.J. Goedert, R.J. Biggar, and D. Whitby, Detection of kaposi sarcoma-associated herpesvirus DNA in saliva and buffy-coat samples from children with sickle cell disease in Uganda. *J Infect Dis*, 2004. 190(8): p. 1382-6.
18. Martin, J.N., D.E. Ganem, D.H. Osmond, K.A. Page-Shafer, D. Macrae, and D.H. Kedes, Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med*, 1998. 338(14): p. 948-54.
19. Smith, N.A., C.A. Sabin, R. Gopal, D. Bourboulia, W. Labbet, C. Boshoff, D. Barlow, B. Band, B.S. Peters, A. de Ruiter, D.W. Brown, R.A. Weiss, J.M. Best, and D. Whitby, Serologic evidence of human

- herpesvirus 8 transmission by homosexual but not heterosexual sex. *J Infect Dis*, 1999. 180(3): p. 600-6.
20. Martro, E., A. Esteve, T.F. Schulz, J. Sheldon, G. Gambus, R. Munoz, D. Whitby, and J. Casabona, Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer*, 2007. 120(5): p. 1129-35.
  21. Whitby, D., M.R. Howard, M. Tenant-Flowers, N.S. Brink, A. Copas, C. Boshoff, T. Hatzioannou, F.E. Suggett, D.M. Aldam, A.S. Denton, and et al., Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1995. 346(8978): p. 799-802.
  22. Marcelin, A.G., V. Calvez, and E. Dussaix, KSHV after an organ transplant: should we screen? *Curr Top Microbiol Immunol*, 2007. 312: p. 245-62.
  23. Frances, C., A.G. Marcelin, C. Legendre, S. Chevret, E. Dussaix, J. Lejeune, S. Euvrard, A. Bigorie, T.F. Schulz, F. Agbalika, and C. Lebbe, The impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *Am J Transplant*, 2009. 9(11): p. 2580-6.
  24. Renwick, N., N.H. Dukers, G.J. Weverling, J.A. Sheldon, T.F. Schulz, M. Prins, R.A. Coutinho, and J. Goudsmit, Risk factors for human herpesvirus 8 infection in a cohort of drug users in the Netherlands, 1985-1996. *J Infect Dis*, 2002. 185(12): p. 1808-12.
  25. Bernstein, K.T., L.P. Jacobson, F.J. Jenkins, D. Vlahov, and H.K. Armenian, Factors associated with human herpesvirus type 8 infection in an injecting drug user cohort. *Sex Transm Dis*, 2003. 30(3): p. 199-204.
  26. Cannon, M.J., S.C. Dollard, D.K. Smith, R.S. Klein, P. Schuman, J.D. Rich, D. Vlahov, and P.E. Pellett, Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for

- human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2001. 344(9): p. 637-43.
27. Atkinson, J., B.R. Edlin, E.A. Engels, A.H. Kral, K. Seal, C.J. Gamache, D. Whitby, and T.R. O'Brien, Seroprevalence of human herpesvirus 8 among injection drug users in San Francisco. *J Infect Dis*, 2003. 187(6): p. 974-81.
  28. Minhas, V., K.L. Crabtree, A. Chao, J. M'Soka T, C. Kankasa, M. Bulterys, C.D. Mitchell, and C. Wood, Early childhood infection by human herpesvirus 8 in Zambia and the role of human immunodeficiency virus type 1 coinfection in a highly endemic area. *Am J Epidemiol*, 2008. 168(3): p. 311-20.
  29. Mbulaiteye, S.M.B., R.J. & Pfeiffer, R.M. & Bakaki, P.M. & Gamache, C. & Owor, A.M. & Katongole-Mbidde, E. & Ndugwa, C.M. & Goedert, J.J. & Whitby, D. & Engels, E.A., Water, socioeconomic factors, and human herpesvirus 8 infection in Ugandan children and their mothers *J. Acq. Immune Def. Synd.*, 2005. 38: p. 474-479
  30. Wang, H.W., M.W. Trotter, D. Lagos, D. Bourboulia, S. Henderson, T. Makinen, S. Elliman, A.M. Flanagan, K. Alitalo, and C. Boshoff, Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nat Genet*, 2004. 36(7): p. 687-93.
  31. Grayson, W. and L. Pantanowitz, Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol*, 2008. 3: p. 31.
  32. Moore, P.S. and Y. Chang, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded oncogenes and oncogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1998(23): p. 65-71.
  33. Wen, K.W. and B. Damania, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): molecular biology and oncogenesis. *Cancer Lett*, 2010. 289(2): p. 140-50.
  34. Cheng, F., P. Pekkonen, S. Laurinavicius, N. Sugiyama, S. Henderson, T. Gunther, V. Rantanen, E. Kaivanto, M. Aavikko, G. Sarek, S. Hautaniemi, P. Biberfeld, L. Aaltonen, A. Grundhoff, C.



- Boshoff, K. Alitalo, K. Lehti, and P.M. Ojala, KSHV-initiated notch activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Host Microbe*, 2011. 10(6): p. 577-90.
35. Gasperini, P., G. Espigol-Frigole, P.J. McCormick, O. Salvucci, D. Maric, T.S. Uldrick, M.N. Polizzotto, R. Yarchoan, and G. Tosato, Kaposi sarcoma herpesvirus promotes endothelial-to-mesenchymal transition through Notch-dependent signaling. *Cancer Res*, 2012. 72(5): p. 1157-69.
36. Orenstein, J.M., Ultrastructure of Kaposi sarcoma. *Ultrastruct Pathol*, 2008. 32(5): p. 211-20.
37. Friborg, J., Jr., W. Kong, M.O. Hottiger, and G.J. Nabel, p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature*, 1999. 402(6764): p. 889-94.
38. Sharma-Walia, N., A.G. Paul, V. Bottero, S. Sadagopan, M.V. Veetil, N. Kerur, and B. Chandran, Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV) induced COX-2: a key factor in latency, inflammation, angiogenesis, cell survival and invasion. *PLoS Pathog*, 2010. 6(2): p. e1000777.
39. Sharma-Walia, N., K. Patel, K. Chandran, A. Marginean, V. Bottero, N. Kerur, and A.G. Paul, COX-2/PGE2: molecular ambassadors of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus oncoprotein-v-FLIP. *Oncogenesis*, 2012. 1: p. e5.
40. Wang, L., D.P. Dittmer, C.C. Tomlinson, F.D. Fakhari, and B. Damania, Immortalization of primary endothelial cells by the K1 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Cancer Res*, 2006. 66(7): p. 3658-66.
41. Parravicini, C., B. Chandran, M. Corbellino, E. Berti, M. Paulli, P.S. Moore, and Y. Chang, Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases: Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Am J Pathol*, 2000. 156(3): p. 743-9.

42. Yaich, S., K. Charfeddine, S. Zaghdane, N. El Aoud, F. Jarraya, M. Kharrat, and J. Hachicha, Sirolimus for the treatment of Kaposi sarcoma after renal transplantation: a series of 10 cases. *Transplant Proc*, 2012. 44(9): p. 2824-6.
43. Aoki, Y., E.S. Jaffe, Y. Chang, K. Jones, J. Teruya-Feldstein, P.S. Moore, and G. Tosato, Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood*, 1999. 93(12): p. 4034-43.
44. Murahwa, A.T., F.C. Muchemwa, K. Duri, M.Z. Borok, R.B. Kanyera, M.T. Manhanzva, M.P. Mapingure, and B. Stray-Pedersen, Presence of Betapapillomavirus in Kaposi sarcoma lesions. *J Med Virol*, 2014. 86(9): p. 1556-9.
45. Masood, R., J. Cai, T. Zheng, D.L. Smith, Y. Naidu, and P.S. Gill, Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is an autocrine growth factor for AIDS-Kaposi sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(3): p. 979-84.
46. Ensoli, B., C. Sgadari, G. Barillari, M.C. Sirianni, M. Sturzl, and P. Monini, Biology of Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer*, 2001. 37(10): p. 1251-69.
47. Ensoli, B., S. Nakamura, S.Z. Salahuddin, P. Biberfeld, L. Larsson, B. Beaver, F. Wong-Staal, and R.C. Gallo, AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. *Science*, 1989. 243(4888): p. 223-6.
48. Nakamura, S., K. Murakami-Mori, N. Rao, H.A. Weich, and B. Rajeev, Vascular endothelial growth factor is a potent angiogenic factor in AIDS-associated Kaposi's sarcoma-derived spindle cells. *J Immunol*, 1997. 158(10): p. 4992-5001.
49. Brown, L.F., K. Tognazzi, H.F. Dvorak, and T.J. Harrist, Strong expression of kinase insert domain-containing receptor, a vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptor in AIDS-associated Kaposi's sarcoma and cutaneous angiosarcoma. *Am J Pathol*, 1996. 148(4): p. 1065-74.

50. Masood, R., E. Cesarman, D.L. Smith, P.S. Gill, and O. Flore, Human herpesvirus-8-transformed endothelial cells have functionally activated vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor. *Am J Pathol*, 2002. 160(1): p. 23-9.
51. Engels, E.A., R.J. Biggar, V.A. Marshall, M.A. Walters, C.J. Gamache, D. Whitby, and J.J. Goedert, Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Aids*, 2003. 17(12): p. 1847-51.
52. Martin, D.F., B.D. Kuppermann, R.A. Wolitz, A.G. Palestine, H. Li, and C.A. Robinson, Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(14): p. 1063-70.
53. Nidimusili, A.J., N. Eisa, and K. Shaheen, Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma Presenting as Ileocolic Intussusception. *N Am J Med Sci*, 2013. 5(11): p. 666-8.
54. Pantanowitz, L. and B.J. Dezube, Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer*, 2008. 8: p. 190.
55. Krigel, R.L., L.J. Laubenstein, and F.M. Muggia, Kaposi's sarcoma: a new staging classification. *Cancer Treat Rep*, 1983. 67(6): p. 531-4.
56. Gill, P.S., B. Akil, P. Colletti, M. Rarick, C. Loureiro, M. Bernstein-Singer, M. Krailo, and A.M. Levine, Pulmonary Kaposi's sarcoma: clinical findings and results of therapy. *Am J Med*, 1989. 87(1): p. 57-61.
57. Dezube, B.J., Clinical presentation and natural history of AIDS--related Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1996. 10(5): p. 1023-9.
58. Ioachim, H.L., V. Adsay, F.R. Giancotti, B. Dorsett, and J. Melamed, Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer*, 1995. 75(6): p. 1376-85.
59. Falk, S., H.L. Schmidts, H. Muller, K. Berger, M. Schneider, W. Schlote, E.B. Helm, W. Stille, K. Hubner, and H.J. Stutte, Autopsy

- findings in AIDS--a histopathological analysis of fifty cases. *Klin Wochenschr*, 1987. 65(14): p. 654-63.
60. Cossu, S., R. Satta, F. Cottoni, and G. Massarelli, Lymphangioma-like variant of Kaposi's sarcoma: clinicopathologic study of seven cases with review of the literature. *Am J Dermatopathol*, 1997. 19(1): p. 16-22.
  61. Raeisi, D., M. Payandeh, S.H. Madani, M.E. Zare, A.N. Kansestani, and A.H. Hashemian, Kaposi's Sarcoma after Kidney Transplantation: a 21-Years Experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2013. 7(4): p. 29-33.
  62. Huwait, H., A. Meneghetti, and T.O. Nielsen, Kaposi sarcoma of the adrenal gland resembling epithelioid angiosarcoma: a case report. *Sarcoma*, 2011. 2011: p. 898257.
  63. Yu, Y., M.F. Demierre, and M. Mahalingam, Anaplastic Kaposi's sarcoma: an uncommon histologic phenotype with an aggressive clinical course. *J Cutan Pathol*, 2010. 37(10): p. 1088-91.
  64. Cox FH, H.E., Kaposi's sarcoma. *Cancer Lett*, 1959. 12: p. 289-298.
  65. Grayson, W., The HIV-positive skin biopsy. *J Clin Pathol*, 2008. 61(7): p. 802-17.
  66. Satta, R., S. Cossu, G. Massarelli, and F. Cottoni, Anaplastic transformation of classic Kaposi's sarcoma: clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol*, 2001. 145(5): p. 847-9.
  67. Craddock, K.J., S. Labonte, and D. Ghazarian, Anaplastic Kaposi sarcoma resembling epithelioid angiosarcoma in an HIV-positive man. *Eur J Dermatol*, 2008. 18(3): p. 358-9.
  68. Sutton, A.M., M. Tarbox, and N.M. Burkemper, Cavernous hemangioma-like Kaposi sarcoma: a unique histopathologic variant. *Am J Dermatopathol*, 2014. 36(5): p. 440-2.
  69. Davis, D.A. and D.M. Scott, Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma: etiology and literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2000. 43(1 Pt 1): p. 123-7.

70. Ramdial, P.K., R. Chetty, B. Singh, R. Singh, and J. Aboobaker, Lymphedematous HIV-associated Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol*, 2006. 33(7): p. 474-81.
71. Pantanowitz, L. and W.H. Duke, Lymphoedematous variants of Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. 22(1): p. 118-20.
72. Borroni, G., V. Brazzelli, G.P. Vignoli, and M.R. Gaviglio, Bullous lesions in Kaposi's sarcoma: case report. *Am J Dermatopathol*, 1997. 19(4): p. 379-83.
73. Ramirez, J.A., W.B. Laskin, and J. Guitart, Lymphangioma-like Kaposi sarcoma. *J Cutan Pathol*, 2005. 32(4): p. 286-92.
74. Snyder, R.A. and R.A. Schwartz, Telangiectatic Kaposi's sarcoma. Occurrence in a patient with thymoma and myasthenia gravis receiving long-term immunosuppressive therapy. *Arch Dermatol*, 1982. 118(12): p. 1020-1.
75. Luzar, B., F. Antony, P.K. Ramdial, and E. Calonje, Intravascular Kaposi's sarcoma - a hitherto unrecognized phenomenon. *J Cutan Pathol*, 2007. 34(11): p. 861-4.
76. Hengge, U.R., K. Stocks, and M. Goos, Acquired immune deficiency syndrome-related hyperkeratotic Kaposi's sarcoma with severe lymphoedema: report of five cases. *Br J Dermatol*, 2000. 142(3): p. 501-5.
77. Caputo, R., R. Gianotti, R. Grimalt, M. Monti, and E. Alessi, Soft fibroma-like lesions on the legs of a patient with Kaposi's sarcoma and lymphedema. *Am J Dermatopathol*, 1991. 13(5): p. 493-6.
78. Schwartz, R.A., M.S. Spicer, C.K. Janniger, P.J. Cohen, M.M. Melczer, and W.C. Lambert, Keloidal Kaposi's sarcoma: report of three patients. *Dermatology*, 1994. 189(3): p. 271-4.
79. Kempf, W., G. Cathomas, G. Burg, and R.M. Trueb, Micronodular Kaposi's sarcoma - a new variant of classic-sporadic Kaposi's sarcoma. *Dermatology*, 2004. 208(3): p. 255-8.

80. Urquhart, J.L., A. Uzieblo, and S. Kohler, Detection of HHV-8 in pyogenic granuloma-like Kaposi sarcoma. *Am J Dermatopathol*, 2006. 28(4): p. 317-21.
81. Schwartz, R.A., M.S. Spicer, I. Thomas, C.K. Janniger, and W.C. Lambert, Ecchymotic Kaposi's sarcoma. *Cutis*, 1995. 56(2): p. 104-6.
82. Bassioukas, K., A. Zioga, M. Hantschke, G. Klouvas, and J. Hatzis, Hemorrhagic Kaposi sarcoma. Successful treatment with IFN-alpha. *Eur J Dermatol*, 2004. 14(1): p. 37-40.
83. Pantanowitz L, D.B., Kaposi's sarcoma : progression, exacerbation and regression. *Canser Research Journal* in press.
84. Eng, W. and C.J. Cockerell, Histological features of kaposi sarcoma in a patient receiving highly active antiviral therapy. *Am J Dermatopathol*, 2004. 26(2): p. 127-32.
85. Pantanowitz, L., B.J. Dezube, G.S. Pinkus, and S.R. Tahan, Histological characterization of regression in acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol*, 2004. 31(1): p. 26-34.
86. Pantanowitz, L., B.J. Dezube, S. Hernandez-Barrantes, S.R. Tahan, and M.K. Dabbous, Matrix metalloproteinases in the progression and regression of Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol*, 2006. 33(12): p. 793-8.
87. Nabeshima, K., H. Iwasaki, K. Koga, H. Hojo, J. Suzumiya, and M. Kikuchi, Emmprin (basigin/CD147): matrix metalloproteinase modulator and multifunctional cell recognition molecule that plays a critical role in cancer progression. *Pathol Int*, 2006. 56(7): p. 359-67.
88. Yan, L., S. Zucker, and B.P. Toole, Roles of the multifunctional glycoprotein, emmprin (basigin; CD147), in tumour progression. *Thromb Haemost*, 2005. 93(2): p. 199-204.
89. Iacono, K.T., A.L. Brown, M.I. Greene, and S.J. Saouaf, CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol*, 2007. 83(3): p. 283-95.

90. Toole, B.P. and M.G. Slomiany, Hyaluronan, CD44 and Emmprin: partners in cancer cell chemoresistance. *Drug Resist Updat*, 2008. 11(3): p. 110-21.
91. Dai, L., L. Bai, Y. Lu, Z. Xu, K. Reiss, L. Del Valle, J. Kaleeba, B.P. Toole, C. Parsons, and Z. Qin, Emmprin and KSHV: new partners in viral cancer pathogenesis. *Cancer Lett*, 2013. 337(2): p. 161-6.
92. Pushkarsky, T., G. Zybarth, L. Dubrovsky, V. Yurchenko, H. Tang, H. Guo, B. Toole, B. Sherry, and M. Bukrinsky, CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(11): p. 6360-5.
93. Watanabe, A., M. Yoneda, F. Ikeda, Y. Terao-Muto, H. Sato, and C. Kai, CD147/EMMPRIN acts as a functional entry receptor for measles virus on epithelial cells. *J Virol*, 2010. 84(9): p. 4183-93.
94. Chen, Z., L. Mi, J. Xu, J. Yu, X. Wang, J. Jiang, J. Xing, P. Shang, A. Qian, Y. Li, P.X. Shaw, J. Wang, S. Duan, J. Ding, C. Fan, Y. Zhang, Y. Yang, X. Yu, Q. Feng, B. Li, X. Yao, Z. Zhang, L. Li, X. Xue, and P. Zhu, Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis*, 2005. 191(5): p. 755-60.
95. Tian, X., C. Zhao, H. Zhu, W. She, J. Zhang, J. Liu, L. Li, S. Zheng, Y.M. Wen, and Y. Xie, Hepatitis B virus (HBV) surface antigen interacts with and promotes cyclophilin a secretion: possible link to pathogenesis of HBV infection. *J Virol*, 2010. 84(7): p. 3373-81.
96. Feng, X., B. Xiu, L. Xu, X. Yang, J. He, D. Leong, F. He, and H. Zhang, Hepatitis C virus core protein promotes the migration and invasion of hepatocyte via activating transcription of extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Virus Res*, 2011. 158(1-2): p. 146-53.
97. Shackel, N.A., P.H. McGuinness, C.A. Abbott, M.D. Gorrell, and G.W. McCaughan, Insights into the pathobiology of hepatitis C virus-associated cirrhosis: analysis of intrahepatic differential gene expression. *Am J Pathol*, 2002. 160(2): p. 641-54.

98. Qin, Z., L. Dai, B. Toole, E. Robertson, and C. Parsons, Regulation of Nm23-H1 and cell invasiveness by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol*, 2011. 85(7): p. 3596-606.
99. Qian, L.W., J. Xie, F. Ye, and S.J. Gao, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection promotes invasion of primary human umbilical vein endothelial cells by inducing matrix metalloproteinases. *J Virol*, 2007. 81(13): p. 7001-10.
100. Sun, Q., H. Matta, G. Lu, and P.M. Chaudhary, Induction of IL-8 expression by human herpesvirus 8 encoded vFLIP K13 via NF-kappaB activation. *Oncogene*, 2006. 25(19): p. 2717-26.
101. Montaner, S., A. Sodhi, J.M. Servitja, A.K. Ramsdell, A. Barac, E.T. Sawai, and J.S. Gutkind, The small GTPase Rac1 links the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus vGPCR to cytokine secretion and paracrine neoplasia. *Blood*, 2004. 104(9): p. 2903-11.
102. Pati, S., M. Cavrois, H.G. Guo, J.S. Foulke, Jr., J. Kim, R.A. Feldman, and M. Reitz, Activation of NF-kappaB by the human herpesvirus 8 chemokine receptor ORF74: evidence for a paracrine model of Kaposi's sarcoma pathogenesis. *J Virol*, 2001. 75(18): p. 8660-73.
103. Sadagopan, S., N. Sharma-Walia, M.V. Veetil, V. Bottero, R. Levine, R.J. Vart, and B. Chandran, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates angiogenin during infection of human dermal microvascular endothelial cells, which induces 45S rRNA synthesis, antiapoptosis, cell proliferation, migration, and angiogenesis. *J Virol*, 2009. 83(7): p. 3342-64.
104. DiMaio, T.A., K.D. Gutierrez, and M. Lagunoff, Latent KSHV infection of endothelial cells induces integrin beta3 to activate angiogenic phenotypes. *PLoS Pathog*, 2011. 7(12): p. e1002424.
105. Dai, L., M. Bratoeva, B.P. Toole, Z. Qin, and C. Parsons, KSHV activation of VEGF secretion and invasion for endothelial cells is mediated through viral upregulation of emmprin-induced signal transduction. *Int J Cancer*, 2012. 131(4): p. 834-43.



106. Qin, Z., L. Dai, M.G. Slomiany, B.P. Toole, and C. Parsons, Direct activation of emmprin and associated pathogenesis by an oncogenic herpesvirus. *Cancer Res*, 2010. 70(10): p. 3884-9.
107. Dai, L., Z. Qin, M. Defee, B.P. Toole, K.L. Kirkwood, and C. Parsons, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) induces a functional tumor-associated phenotype for oral fibroblasts. *Cancer Lett*, 2012. 318(2): p. 214-20.
108. Miller, C.S., J.R. Berger, Y. Mootoor, S.A. Avdiushko, H. Zhu, and R.J. Kryscio, High prevalence of multiple human herpesviruses in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*, 2006. 44(7): p. 2409-15.
109. Casper, C., M. Redman, M.L. Huang, J. Pauk, T.M. Lampinen, S.E. Hawes, C.W. Critchlow, R.A. Morrow, L. Corey, N. Kiviat, and A. Wald, HIV infection and human herpesvirus-8 oral shedding among men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(3): p. 233-8.
110. Campbell, T.B., M. Borok, L. Gwanzura, S. MaWhinney, I.E. White, B. Ndemera, I. Gudza, L. Fitzpatrick, and R.T. Schooley, Relationship of human herpesvirus 8 peripheral blood virus load and Kaposi's sarcoma clinical stage. *Aids*, 2000. 14(14): p. 2109-16.
111. Rohrmus, B., E.M. Thoma-Greber, J.R. Bogner, and M. Rocken, Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 2000. 356(9248): p. 2160.
112. Gorsky, M. and J.B. Epstein, A case series of acquired immunodeficiency syndrome patients with initial neoplastic diagnoses of intraoral Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000. 90(5): p. 612-7.
113. Lee, J., S.K. Banu, T. Subbarao, A. Starzinski-Powitz, and J.A. Arosh, Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 inhibits invasion of human immortalized endometriotic epithelial and

- stromal cells through suppression of metalloproteinases. *Mol Cell Endocrinol*, 2011. 332(1-2): p. 306-13.
114. Dai, J.Y., K.F. Dou, C.H. Wang, P. Zhao, W.B. Lau, L. Tao, Y.M. Wu, J. Tang, J.L. Jiang, and Z.N. Chen, The interaction of HAb18G/CD147 with integrin alpha6beta1 and its implications for the invasion potential of human hepatoma cells. *BMC Cancer*, 2009. 9: p. 337.
115. Tang, J., Y.M. Wu, P. Zhao, X.M. Yang, J.L. Jiang, and Z.N. Chen, Overexpression of HAb18G/CD147 promotes invasion and metastasis via alpha3beta1 integrin mediated FAK-paxillin and FAK-PI3K-Ca2+ pathways. *Cell Mol Life Sci*, 2008. 65(18): p. 2933-42.
116. Berditchevski, F., S. Chang, J. Bodorova, and M.E. Hemler, Generation of monoclonal antibodies to integrin-associated proteins. Evidence that alpha3beta1 complexes with EMMPRIN/basigin/OX47/M6. *J Biol Chem*, 1997. 272(46): p. 29174-80.
117. Sharma-Walia, N., H. Raghu, S. Sadagopan, R. Sivakumar, M.V. Veettil, P.P. Naranatt, M.M. Smith, and B. Chandran, Cyclooxygenase 2 induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus early during in vitro infection of target cells plays a role in the maintenance of latent viral gene expression. *J Virol*, 2006. 80(13): p. 6534-52.
118. Kerur, N., M.V. Veettil, N. Sharma-Walia, S. Sadagopan, V. Bottero, A.G. Paul, and B. Chandran, Characterization of entry and infection of monocytic THP-1 cells by Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV): role of heparan sulfate, DC-SIGN, integrins and signaling. *Virology*, 2010. 406(1): p. 103-16.
119. Veettil, M.V., S. Sadagopan, N. Sharma-Walia, F.Z. Wang, H. Raghu, L. Varga, and B. Chandran, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus forms a multimolecular complex of integrins (alphaVbeta5, alphaVbeta3, and alpha3beta1) and CD98-xCT during infection of human dermal microvascular endothelial cells, and CD98-xCT is essential for the postentry stage of infection. *J Virol*, 2008. 82(24): p. 12126-44.

120. Garrigues, H.J., Y.E. Rubinchikova, C.M. Dipersio, and T.M. Rose, Integrin  $\alpha$  $\nu$  $\beta$ 3 Binds to the RGD motif of glycoprotein B of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and functions as an RGD-dependent entry receptor. *J Virol*, 2008. 82(3): p. 1570-80.
121. Sharma-Walia, N., P.P. Naranatt, H.H. Krishnan, L. Zeng, and B. Chandran, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 envelope glycoprotein gB induces the integrin-dependent focal adhesion kinase-Src-phosphatidylinositol 3-kinase-rho GTPase signal pathways and cytoskeletal rearrangements. *J Virol*, 2004. 78(8): p. 4207-23.
122. Akula, S.M., N.P. Pramod, F.Z. Wang, and B. Chandran, Integrin  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 (CD 49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. *Cell*, 2002. 108(3): p. 407-19.
123. Wu, J., N.Y. Ru, Y. Zhang, Y. Li, D. Wei, Z. Ren, X.F. Huang, Z.N. Chen, and H. Bian, HAb18G/CD147 promotes epithelial-mesenchymal transition through TGF-beta signaling and is transcriptionally regulated by Slug. *Oncogene*, 2011. 30(43): p. 4410-27.
124. Wang, J., L. Fu, F. Gu, and Y. Ma, Notch1 is involved in migration and invasion of human breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2011. 26(5): p. 1295-303.
125. Petre, C.E., S.H. Sin, and D.P. Dittmer, Functional p53 signaling in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lymphomas: implications for therapy. *J Virol*, 2007. 81(4): p. 1912-22.
126. Munoz-Fontela, C., L. Marcos-Villar, F. Hernandez, P. Gallego, E. Rodriguez, J. Arroyo, S.J. Gao, J. Avila, and C. Rivas, Induction of paclitaxel resistance by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latent protein LANA2. *J Virol*, 2008. 82(3): p. 1518-25.
127. Qin, Z., L. Dai, M. Bratoeva, M.G. Slomiany, B.P. Toole, and C. Parsons, Cooperative roles for emmprin and LYVE-1 in the regulation of chemoresistance for primary effusion lymphoma. *Leukemia*, 2011. 25(10): p. 1598-609.

128. Zoller, M., CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? *Nat Rev Cancer*, 2011. 11(4): p. 254-67.
129. Krown, S.E., C. Metroka, and J.C. Wernz, Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*, 1989. 7(9): p. 1201-7.
130. Mitsuyasu, R.T., Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*, 1987. 14(2 Suppl 3): p. 13-8.
131. Brambilla, L., V. Boneschi, M. Taglioni, and S. Ferrucci, Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol*, 2003. 13(1): p. 83-6.
132. Cheuk, W., K.O. Wong, C.S. Wong, J.E. Dinkel, D. Ben-Dor, and J.K. Chan, Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol*, 2004. 121(3): p. 335-42.
133. Patel, R.M., J.R. Goldblum, and E.D. Hsi, Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. *Mod Pathol*, 2004. 17(4): p. 456-60.
134. Hammock, L., A. Reisenauer, W. Wang, C. Cohen, G. Birdsong, and A.L. Folpe, Latency-associated nuclear antigen expression and human herpesvirus-8 polymerase chain reaction in the evaluation of Kaposi sarcoma and other vascular tumors in HIV-positive patients. *Mod Pathol*, 2005. 18(4): p. 463-8.
135. Weninger, W., T.A. Partanen, S. Breiteneder-Geleff, C. Mayer, H. Kowalski, M. Mildner, J. Pammer, M. Sturzl, D. Kerjaschki, K. Alitalo, and E. Tschachler, Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest*, 1999. 79(2): p. 243-51.
136. Folpe, A.L., T. Veikkola, R. Valtola, and S.W. Weiss, Vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3): a marker of vascular tumors with presumed lymphatic differentiation, including Kaposi's

- sarcoma, kaposiform and Dabska-type hemangioendotheliomas, and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*, 2000. 13(2): p. 180-5.
137. Kahn, H.J., D. Bailey, and A. Marks, Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*, 2002. 15(4): p. 434-40.
138. Fukunaga, M., Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology*, 2005. 46(4): p. 396-402.
139. Schwartz, R.A., G. Micali, M.R. Nasca, and L. Scuderi, Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 59(2): p. 179-206; quiz 207-8.
140. Karrer, S., R.M. Szeimies, U. Hohenleutner, and M. Landthaler, Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. *Am J Clin Dermatol*, 2001. 2(4): p. 229-37.
141. Caccialanza, M., S. Marca, R. Piccinno, and G. Eulisse, Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. 22(3): p. 297-302.
142. Yildiz, F., M. Genc, S. Akyurek, M. Cengiz, E. Ozyar, U. Selek, and I.L. Atahan, Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma: comparison of 8 Gy versus 6 Gy. *J Natl Med Assoc*, 2006. 98(7): p. 1136-9.
143. Di Lorenzo, G., R. Di Trollo, V. Montesarchio, G. Palmieri, P. Nappa, M. Delfino, S. De Placido, and B.J. Dezube, Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. *Cancer*, 2008. 112(5): p. 1147-52.
144. Aldenhoven, M., N.P. Barlo, and C.J. Sanders, Therapeutic strategies for epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J STD AIDS*, 2006. 17(9): p. 571-8.
145. Krown, S.E., Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in

- patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2004. 22(3): p. 399-402.
146. Brambilla, L., A. Miedico, S. Ferrucci, A. Romanelli, M. Brambati, M. Vinci, L. Tedeschi, and V. Boneschi, Combination of vinblastine and bleomycin as first line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20(9): p. 1090-4.
  147. Kirkwood, J., Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol*, 2002. 29(3 Suppl 7): p. 18-26.
  148. Krown, S.E., P. Li, J.H. Von Roenn, J. Paredes, J. Huang, and M.A. Testa, Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res*, 2002. 22(3): p. 295-303.
  149. Butler, S.A. and R.K. Iles, Ectopic human chorionic gonadotropin beta secretion by epithelial tumors and human chorionic gonadotropin beta-induced apoptosis in Kaposi's sarcoma: is there a connection? *Clin Cancer Res*, 2003. 9(13): p. 4666-73.
  150. Paghdal, K.V. and R.A. Schwartz, Sirolimus (rapamycin): from the soil of Easter Island to a bright future. *J Am Acad Dermatol*, 2007. 57(6): p. 1046-50.
  151. Guenova, E., G. Metzler, W. Hoetzenecker, M. Berneburg, and M. Rocken, Classic Mediterranean Kaposi's sarcoma regression with sirolimus treatment. *Arch Dermatol*, 2008. 144(5): p. 692-3.
  152. Krown, S.E., Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol*, 2001. 13(5): p. 374-81.
  153. Dezube, B.J., S.E. Krown, J.Y. Lee, K.S. Bauer, and D.M. Aboulafia, Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol*, 2006. 24(9): p. 1389-94.
  154. Konstantinopoulos, P.A., R.J. Sullivan, M.V. Karamouzis, and B.J. Dezube, Investigational agents for treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007. 16(4): p. 495-504.

155. Yarchoan, R., J.M. Pluda, K.M. Wyvill, K. Aleman, I.R. Rodriguez-Chavez, G. Tosato, A.T. Catanzaro, S.M. Steinberg, and R.F. Little, Treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma with interleukin-12: rationale and preliminary evidence of clinical activity. *Crit Rev Immunol*, 2007. 27(5): p. 401-14.
156. Bodsworth, N.J., M. Bloch, M. Bower, D. Donnell, and R. Yocum, Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol*, 2001. 2(2): p. 77-87.
157. Aboulafia, D.M., D. Norris, D. Henry, R.J. Grossman, J. Thommes, D. Bundow, R.C. Yocum, and V. Stevens, 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Arch Dermatol*, 2003. 139(2): p. 178-86.
158. Coras, B., C. Hafner, A. Reichle, U. Hohenleutner, R.M. Szeimies, M. Landthaler, and T. Vogt, Antiangiogenic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and trofosfamide in a patient with endemic kaposi sarcoma. *Arch Dermatol*, 2004. 140(12): p. 1504-7.
159. Little, R.F., F. Merced-Galindez, K. Staskus, D. Whitby, Y. Aoki, R. Humphrey, J.M. Pluda, V. Marshall, M. Walters, L. Welles, I.R. Rodriguez-Chavez, S. Pittaluga, G. Tosato, and R. Yarchoan, A pilot study of cidofovir in patients with kaposi sarcoma. *J Infect Dis*, 2003. 187(1): p. 149-53.
160. Noy, A., D.T. Scadden, J. Lee, B.J. Dezube, D. Aboulafia, A. Tulpule, S. Walmsley, and P. Gill, Angiogenesis inhibitor IM862 is ineffective against AIDS-Kaposi's sarcoma in a phase III trial, but demonstrates sustained, potent effect of highly active antiretroviral therapy: from the AIDS Malignancy Consortium and IM862 Study Team. *J Clin Oncol*, 2005. 23(5): p. 990-8.
161. Bower, M., M. Nelson, A.M. Young, C. Thirlwell, T. Newsom-Davis, S. Mandalia, T. Dhillon, P. Holmes, B.G. Gazzard, and J. Stebbing, Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 5224-8.

162. Nasti, G., F. Martellotta, M. Berretta, M. Mena, M. Fasan, G. Di Perri, R. Talamini, G. Pagano, M. Montroni, R. Cinelli, E. Vaccher, A. D'Arminio Monforte, and U. Tirelli, Impact of highly active antiretroviral therapy on the presenting features and outcome of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*, 2003. 98(11): p. 2440-6.
163. Leidner, R.S. and D.M. Aboulafia, Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS*, 2005. 19(10): p. 635-44.
164. Crispo, A., M. Tamburini, M.R. De Marco, P. Ascierio, P. Silvestro, D. Ronga, V. Tridente, S. Desicato, S. Carbone, G. Fabbrocini, D. Spiteri, and M. Montella, HHV-8 prevalence, immunosuppression and Kaposi's sarcoma in South Italy. *Int J Mol Med*, 2001. 7(5): p. 535-8.
165. Cottoni, F., M.V. Masala, P. Piras, M.A. Montesu, and D. Cerimele, Mucosal involvement in classic Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol*, 2003. 148(6): p. 1273-4.
166. Acharya, S. and J.D. Ross, Kaposi's sarcoma of the recto sigmoid colon in a patient with HIV infection and a high CD4 count. *Int J STD AIDS*, 2007. 18(7): p. 499-500.
167. Wheeler, D.W. and R.J. Baigrie, Palliative surgery for acute bowel obstruction caused by Kaposi's sarcoma in a patient with AIDS. *Int J Clin Pract*, 2003. 57(4): p. 347-8.
168. Meyer-Rochow, G.Y., K.M. Lee, I.W. Smeeton, and J.H. Shaw, Primary Kaposi's sarcoma of the appendix: a rare cause of appendicitis. *ANZ J Surg*, 2007. 77(5): p. 402-3.
169. Marais, B.J., J. Pienaar, and R.P. Gie, Kaposi sarcoma with upper airway obstruction and bilateral chylothoraces. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(10): p. 926-8.
170. Katano, H., T. Hishima, M. Mochizuki, Y. Kodama, N. Oyaizu, Y. Ota, S. Mine, T. Igari, A. Ajisawa, K. Teruya, J. Tanuma, Y. Kikuchi, T. Uehira, T. Shirasaka, T. Koibuchi, A. Iwamoto, S. Oka, H. Hasegawa, S. Okada, and A. Yasuoka, The prevalence of opportunistic infections



- and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis*, 2014. 14: p. 229.
171. Morgan, D., S.S. Malamba, J. Orem, B. Mayanja, M. Okongo, and J.A. Whitworth, Survival by AIDS defining condition in rural Uganda. *Sex Transm Infect*, 2000. 76(3): p. 193-7.
  172. Sapienza, G., M.R. Nasca, F. Dinotta, and G. Micali, Guess what. Classic Kaposi's sarcoma. *Eur J Dermatol*, 2001. 11(2): p. 157-8.
  173. Brenner, B., A. Weissmann-Brenner, E. Rakowsky, S. Weltfriend, E. Fenig, R. Friedman-Birnbaum, A. Sulkes, and S. Linn, Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer*, 2002. 95(9): p. 1982-7.
  174. Spano, J.P., Y. Salhi, D. Costagliola, W. Rozenbaum, and P.M. Girard, Factors predictive of disease progression and death in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *HIV Med*, 2000. 1(4): p. 232-7.
  175. Leitch, H., M. Trudeau, and J.P. Routy, Effect of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-associated advanced Kaposi's sarcoma patients treated with chemotherapy. *HIV Clin Trials*, 2003. 4(2): p. 107-14.
  176. Nguyen, H.Q., A.S. Magaret, M.M. Kitahata, S.E. Van Rompaey, A. Wald, and C. Casper, Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *Aids*, 2008. 22(8): p. 937-45.
  177. Pantanowitz, L., A.V. Moses, and K. Fruh, CD31 immunohistochemical staining in Kaposi Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2012. 136(11): p. 1329; author reply 1330.
  178. Luu, H.N., E.S. Amirian, E.Y. Chiao, and M.E. Scheurer, Age patterns of Kaposi's sarcoma incidence in a cohort of HIV-infected men. *Cancer Med*, 2014. 3(6): p. 1635-43.
  179. Wu, X.J., X.M. Pu, X.J. Kang, Y. Halifu, C.X. An, D.Z. Zhang, B. Yakeya, and J. Mijit, One hundred and five Kaposi sarcoma patients: a clinical study in Xinjiang, Northwest of China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. 28(11): p. 1545-52.

180. Errihani, H., N. Berrada, S. Raissouni, F. Rais, H. Mrabti, and G. Rais, Classic Kaposi's sarcoma in Morocco: clinico-epidemiological study at the National Institute of Oncology. *BMC Dermatol*, 2011. 11: p. 15.
181. Ozler, A., M.S. Evsen, A. Turgut, M.E. Sak, S.Y. Tunc, E. Agacayak, U. Alabalik, S. Basaranoglu, A.N. Keles, and T. Gul, CD147 expression in uterine smooth muscle tumors, and its potential role as a diagnostic and prognostic marker in patients with leiomyosarcoma. *J Exp Ther Oncol*, 2014. 10(4): p. 325-30.
182. Nagashima, S., K. Sakurai, S. Suzuki, Y. Hara, T. Maeda, T. Hirano, K. Enomoto, S. Amano, and T. Koshinaga, [CD147 expression in non-invasive and invasive breast carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014. 41(10): p. 1267-9.
183. Futamura, N., Y. Nishida, H. Urakawa, E. Kozawa, K. Ikuta, S. Hamada, and N. Ishiguro, EMMPRIN co-expressed with matrix metalloproteinases predicts poor prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol*, 2014. 35(6): p. 5159-65.
184. Jin, J.S., C.W. Yao, S.H. Loh, M.F. Cheng, D.S. Hsieh, and C.Y. Bai, Increasing expression of extracellular matrix metalloprotease inducer in ovary tumors: tissue microarray analysis of immunostaining score with clinicopathological parameters. *Int J Gynecol Pathol*, 2006. 25(2): p. 140-6.
185. Monteiro, L.S., M.L. Delgado, S. Ricardo, F. Garcez, B. do Amaral, J.J. Pacheco, C. Lopes, and H. Bousbaa, EMMPRIN expression in oral squamous cell carcinomas: correlation with tumor proliferation and patient survival. 2014. 2014: p. 905680.
186. Sato, M., Y. Nakai, W. Nakata, T. Yoshida, K. Hatano, A. Kawashima, K. Fujita, M. Uemura, H. Takayama, and N. Nonomura, EMMPRIN promotes angiogenesis, proliferation, invasion and resistance to sunitinib in renal cell carcinoma, and its level predicts patient outcome. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e74313.
187. Radu, O. and L. Pantanowitz, Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2013. 137(2): p. 289-94.

**EKLER****Ek 1. Hasta Biyopsi Numaraları**

Sıra No	Biyopsi Numarası
1.	7060-82
2.	4135-83
3.	4475-83
4.	8583-84
5.	744-85
6.	3220-85
7.	387-86
8.	4413-86
9.	6753-86
10.	9869-00
11.	9602-01
12.	12242-01
13.	14287-01
14.	1206-02
15.	5612-02
16.	5867-02
17.	6408-02
18.	8914-02
19.	12263-02
20.	6340-03
21.	12504-03
22.	554-04
23.	6127-04
24.	6748-04
25.	7819-04
26.	9911-04
27.	11688-04
28.	14222-04
29.	16534-04
30.	8214-05
31.	9283-05
32.	14653-05
33.	17024-05
34.	6643-06
35.	11417-06
36.	13873-06
37.	10406-07
38.	13138-07
39.	14970-07
40.	15806-07

41.	16187-07
42.	17300-08
43.	20658-08
44.	2520-09
45.	4050-09
46.	5128-09
47.	5137-09
48.	10235-09
49.	17415-09
50.	19350-09
51.	19894-09
52.	3968-10
53.	8792-10
54.	9755-10
55.	16519-10
56.	16953-10
57.	18300-10
58.	19474-10
59.	3972-11
60.	4220-11
61.	7936-11
62.	8016-11
63.	11028-11
64.	13522-11
65.	14591-11
66.	180-12
67.	2814-12
68.	6785-12
69.	11920-12
70.	13400-12
71.	15889-12
72.	16439-12
73.	21419-12
74.	221-13
75.	3822-13
76.	5217-13
77.	5664-13
78.	11192-13
79.	OT- 7 -95