

BERRAK HÜCRELİ KONDROSARKOM

Dr. Zeynep ALGÜN*, Dr. Zeynep TATAR*, Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU**, Dr. Gülay AKALIN*

ÖZET: Berrak hücreli kondrosarkom histolojik görünümü, epifiz yerleşim göstermesi, yavaş ilerlemesi ve prognozunun iyi olması nedenleriyle klasik kondrosarkomdan ayrılmaktadır. Çalışmamızda 94 yaşındaki erkek hastada, tibia üst uç epifizde yerleşen ve kemik korteksini aşarak çevre yumuşak dokuya yayılan bir berrak hücreli kondrosarkom olgusu bildirilmektedir. Tümör, histolojik olarak S-100 ile (+) boyanan, sınırları belirgin, glikojenden zengin berrak sitoplazmalı ve büyük nüveli hücrelerden ve kondroblastom benzeri hücrelerin oluşturduğu tümör alanlarından oluşmaktadır. Literatürde oldukça nadir olarak bildirilen berrak hücreli kondrosarkom, olgunun klinik ve patolojik özellikleri gözden geçirilerek ve malign kondroblastom kavramı tartışılarak sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Kondrosarkom, kondroblastom, kıkırdak tümörleri.

SUMMARY: CLEAR CELL CHONDROSARCOMA: Clear cell chondrosarcoma is a separate entity from classic chondrosarcoma and characterized by its special histologic features, site of predilection, slow growth and better prognosis. We present a 94 years old man with clear cell chondrosarcoma at his tibia proximal epiphysis that exceed bone cortex and invaded soft tissue. Histologically the tumour is S 100 positive and composed of large cells with abundant clear cytoplasm, rich from glycogen. There are also some chondroblastom like cells. We looked over clinic and pathologic characteristics of this rare tumour and present with discussion of malign chondroblastom concept.

KEY WORDS: Chondrosarcoma, chondroblastoma, cartilaginous tumors.

GİRİŞ

İlk kez 1976 yılında Unni tarafından spesifik bir antite olarak tanımlanan berrak hücreli kondrosarkom (= BHK), klasik kondrosarkomun nadir görülen bir alt tipidir (1). Biyopsi yapılan primer kemik tümörlerinin %0.2'sini ve kondrosarkomların %2'sini oluşturur (2). Günümüze kadar bildirilen olgu sayısı yüz civarındadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1993 yılında yeniden gözden geçirdiği kemik tümörlerinin histolojik sınıflandırmasında, BHK kıkırdak yapan malign tümörler arasında yer almıştır. Tutulum yerleri ve radyolojik görünümü sıklıkla kondroblastomla benzerlik gösterir. Gerçekten bu tümörler bazan malign kondroblastom olarak da adlandırılmıştır (4). Çalışmamızda bir BHK olgusu sunulurken tümörün klinik ve histopatolojik özellikleri gözden geçirildi, histogenez, kondroblastomun malign transformasyonu ve malign kondroblastom ile ilgili son bilgiler tartışıldı.

OLGU

S.Ç., 94 yaşında erkek hasta. Sağ dizinde dokuz ay önce başlayan ağrı, hareket kısıtlılığı ve yürüyememe şikayetlerinin ilaç tedavisiyle geçmemesi üzerine hastanemize başvurdu. Ortopedik muayenede sağ dizde tibia medial platosu iç tarafında 4x5 cm çapında, lastik kıvamında ağırlı kitle tespit edildi. Diz fleksiyonu 140°, ekstansiyonu 50° idi ve nörovasküler defisit mevcut değildi. Ürogenital sistem konsültasyonunda prostat adenokarsinomundan şüphelenilerek transrektal US altında biyopsi önerildi. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Laboratuvar bulguları sedimantasyon yüksekliği dışında normaldi. Sağ diz grafisinde tibia proksimal bölge medialinde 4x5 cm boyutlarında kemikte destrüksiyon yapan osteolitik kitle görüldü. BT'de aynı bölgede diafiye uzanan, kortekste destrüksiyon ve medüller kavitede ekspansiyon oluşturan, yumuşak dokuya yayılan tümöral kitle izlendi (Resim 1). Tüm vücut sintigrafisinde sağ tibia proksimalindeki osteoblastik aktivite artışı dışında tutulum yoktu.

Klinik ve laboratuvar bulguları ışığında, tümöral kitleye biyopsi yapıldı. Biyopsi sırasında kemik korteksinin ortadan kalktığı, yerini yumuşak kahverengi kanamalı bir dokunun aldığı görüldü. Bu dokudan küretle biyopsi alındı. Biyopsi materyali makroskopik olarak 3 cc hacminde kahverengide kanamalı yumuşak kıvamda düzensiz doku parçalarından oluşuyordu. Rutin doku takibi uygulanan materyalin HE boyalı kesitlerinde, tümörün geniş alanlarda küçük belirgin nükleol ve gevşek kromatin yapısına sahip veziküler nüveli, iyi sınırlı şişkin berrak sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu izlendi (Resim 2). Bu hücrelerde hafif pleomorfizm ve nadir mitoz görüldü. Arada daha az sayıda koyu boyanan küçük nüveli, üniform şekil ve büyüklükte poligonal kondroblastom hücrelerine benzer hücreler mevcuttu. Fokal alanlarda osteoid oluşumu, kemik lamelleri ve osteoklast benzeri multinükleer dev hücrelere rastlandı. Büyük vakuollü berrak hücrelerin sitoplazmaları PAS ile kuvvetli boyanırken immunohistokimyasal olarak S-100 proteini ile (+), sitokeratin ile (-) reaksiyon gösterdi (Resim 3). Retikulum boyası ile tümör hücrelerinin tek tek retikulum lifleri ile çevrildiği görüldü (Resim 4). Hastanın klinik ve radyolojik bulguları ile histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde berrak hücreli kondrosarkom tanısı konuldu. Hasta, operasyon teklifini yaşının ileri olması ve sosyal nedenlerden dolayı reddetmesi üzerine kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

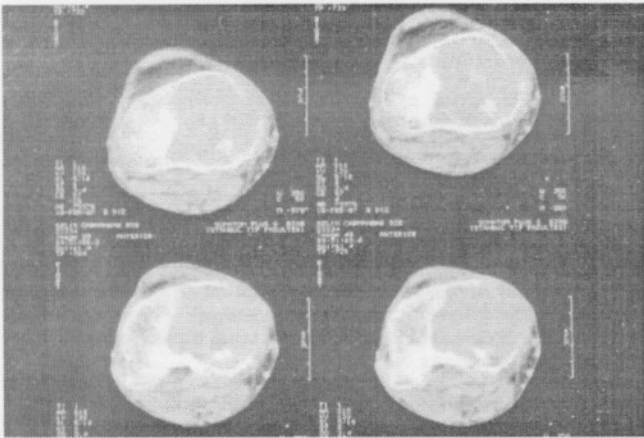
TARTIŞMA

Berrak hücreli kondrosarkom, üzerinde son yıllarda yoğun çalışılan ve tam olarak tanımlanamamış bir patolojik entitedir. Radyolojik ve histopatolojik olarak ortak karakteristikler gösterdiği kondroblastomdan ayırımı önemlidir. Çünkü bu tümör daha malign davranış gösterir ve daha agresiv tedavi gerektirir.

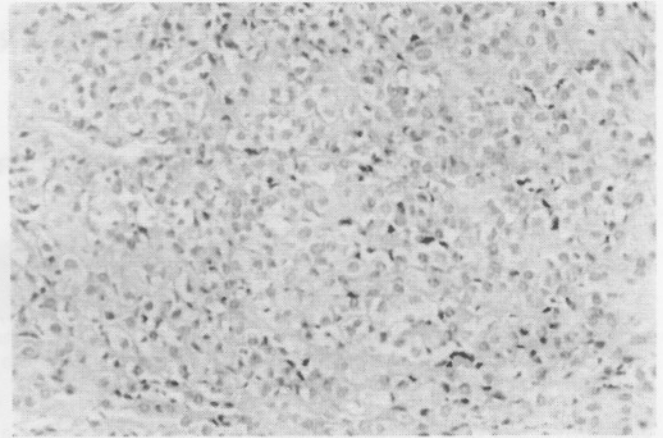
BHK, klinikopatolojik özellikleriyle farklı bir grup oluşturur. Bu lezyon erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülür ve çoğunlukla 3.-5. dekatlardaki adultlerde ortaya çıkar. En sık femur ve humerus proksimal epifiz ve komşu metafizlerini tutar, femur başı ve büyük trokanterdeki sekonder kemikleşme merkezlerine lokalize olur. Klasik kondrosarkom ise, yassı kemiklere ve uzun kemiklerin metafizlerine yerleştiğinden bu tümörlerin radyolojik tanısı zorlaşır. BHK'un epifiz yerleş-

* Haseki Hastanesi Patoloji Bölümü

** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1- BT’de sağ tibia proksimal bölge medialinde kortekste destrüktif yapıyı gösteren ve yumuşak dokuya yayılım gösteren tümör kitle.



Resim 2- Küçük belirgin nükleol ve veziküler nüve yapısına sahip, şişkin berrak sitoplazmalı tümör hücreleri (HE X 200).

mi, kemikleşme merkezleri dışında çok nadir gelişen kondroblastom ile karışıklığa yol açar (1,2,5). Bununla birlikte BHK ulnar metafiz, vertebra, pubis, talus ve kosta gibi atipik lokalizasyonlarda da meydana gelebilir (6).

Kemik tümörlerinin çoğunda olduğu gibi klinik semptomlar spesifik değildir. Bazen patolojik kırık ilk belirtidir. Semptomların, tanıdan 5-10 yıl öncesinde başladığı olgular bildirilmiştir. Bu durum tümörün yavaş büyüdüğü ve metastaz potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir (1,7).

Hastamızda tümörün literatürde bildirilene göre ileri yaşta ortaya çıkmış olması, nonspesifik semptomların uzun süredir var olduğunu ancak tümörün yavaş ve sessiz gidişi nedeniyle tanının geciktiğini düşündürmüştür.

Radyolojik olarak, sıklıkla uzun kemiklerin epifizinde kemiği değişen derecelerde şişiren radyolusen lezyonlar şeklindedir. Olguların üçte birinde mineralizasyon odakları, yaklaşık %20’sinde de sklerotik sınır görülür. Kortikal yıkım ve yumuşak doku yayılımı nadiren meydana gelir. Radyolojik görünüm ile lezyonun benign yada malign olduğuna karar vermek ve özellikle çarpıcı benzerlikler nedeniyle benign kondroblastomdan ayırmak imkansız olabilir (1,2). Hastamızda tümör tibia üst uç epifizinde yerleşim göstermekle birlikte kemik yıkımı ve yumuşak doku yayılımı yapmış olması radyolojik tanıyı kolaylaştırmıştır.

Makroskopik incelemede tümör tuttuğu bölgede spongios kemiğin yerini alır ve kemik korteksini kısmen aşındırır, çoğunlukla korteks ya da eklem kıkırdığını penetre etmez. Genellikle yumuşak ve pürüklüdür, kemik metaplasiasının derecesine göre sert olabilir. Bu lezyonlar kondrosarkomlarda görülen mavi kıkırdak görünümü göstermezler (2,7).

Mikroskopik olarak tümörü oluşturan hücreler iyi sınırlı, belirgin berrak sitoplazma ve santral nüve içerirler. Lobüllerin periferindeki hücreler zayıf asidofilik sitoplazmalıdır. Klasik kondrosarkomlarda görülmeyen benign multinükleer dev hücreler sıkça izlenir. Bu hücrelerin reaktif mi yoksa tümörün bir komponenti mi olduğu açık değildir. Ancak nüvelerinin berrak hücrelerin nüvelerine benzememesi nedeniyle daha çok reaktif olduğu düşünülmektedir (1). BHK anaplastik hücreler içermez ve mitotik figürler nadirdir. Bir kısım tümör hücreleri kondroblastomda görülene benzer ince kalsifikasyon alanları ile çevrilir. Daha yaygın olarak da tümör hücreleri arasında osteoid ve kemik üretimi görülür. Bu durum yaygın olduğunda küçük büyümeye osteoblastom izlenimi verir (2). Kıkırdak matriks içinde orta derecede pleomorfik hücrelerin

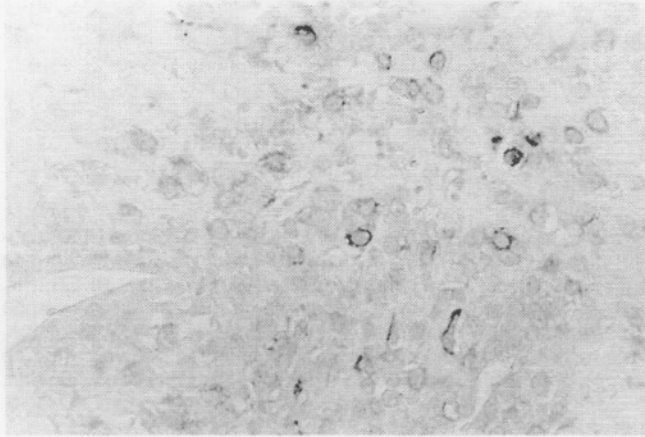
oluşturduğu klasik kondrosarkom alanları olguların çoğunda bulunabilir, ancak bu alanlar tümörün asla büyük kısmını oluşturmaz. Pek çok lezyonda görülen kondroblastom benzeri hücre odakları tümörün tecrübeli patologlar tarafından bile kondroblastom ile karıştırılmasına yol açar (7).

BHK’da hücreler arası matriks koloidal demir ile, berrak hücrelerin sitoplazmaları PAS ile kuvvetli boyanma gösterirler (8). İmmunohistokimyasal olarak tümörde matriks mineralizasyon alanlarına komşu vakuollü hücrelerde yoğun S-100 immün reaktivitesi mevcuttur (9). Kondroblastom ve klasik kondrosarkoma benzer olarak tümör hücrelerinin vimentin, alfa 1-antikimotripsin (AACT) ve lizozim (Lyso) ile pozitif reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Bu da tümörün kıkırdak orijinli olduğunu desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda wheat germ aglütinin (WGA) ve concanavalin A (Con A) için immün reaktivite tesbit edilmiştir (10).

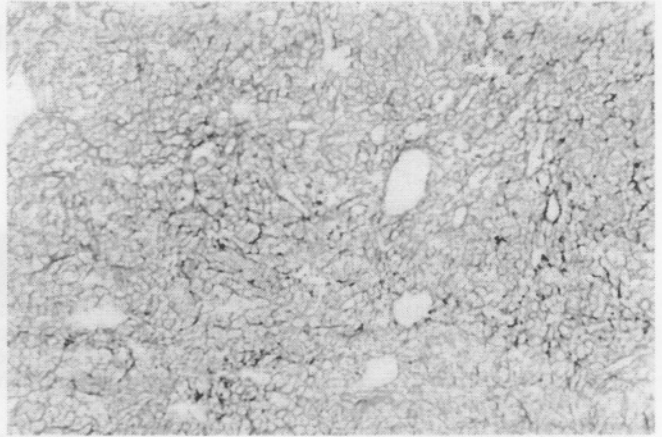
Ultrastrüktürel olarak berrak hücreler çok sayıda mikrovillus içeren düzensiz sitoplazmik membran ile çevrilidir. Sitoplazmada izole partiküller veya kümeler halinde çok sayıda golgi kompleksi ve abondan glikojen granülleri izlenir. Hücrelerin çoğunda derin indentasyonlar ile düzensiz nüve, dilate endoplazmik retikulum sisternaları, aktin benzeri filament demetleri, lipid damlacıkları görülür. İntersellüler madde matür kollagen lifleri içermeyen gevşek bir matriksten oluşur ve bu ara madde immatür kıkırdak ile uyumludur (2,7,8). Multinükleer dev hücreler elektron mikroskopik olarak osteoklastlara benzerler. Bu nedenle bunların reaktif olduğu düşünülür ve makrofajlardan geliştiğine inanılır (8,10).

BHK’ un histogenezi açık değildir. Tümörde tipik berrak hücreli alanlar dışında metaplastik kemik üretimi görülmesi nedeniyle yeni kemik oluşumunda rol alan osteonektin ile çalışılmıştır. Osteonektin kondrosarkomun diğer varyantlarının aksine berrak hücreler, ossöz ve kondroid tümör alanlarında kuvvetli reaksiyon vermiştir. Osteonektin ekspresyonu tümörün osteoblastik orijinli olduğunun göstergesi olduğundan histogenez konusunda daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır (11). Uzun yıllar süren tekrarlayıcı küçük travmaların tümör gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir. Burada olası mekanizma kemik trabeküllerindeki tekrarlayıcı mikrofraktürlerin yeni kemik yapımını arttırmasıdır. Radyasyon ya da Paget hastalığına bağlı kondrosarkomda da kemik nekrozu ve kemiğin artmış rezorbsiyonu ile birlikte yeni kemik yapımındaki artma tümör gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (12).

BHK düşük grade’li malign bir tümör olmakla birlikte me-



Resim 3- S-100 (+) boyanan tümör hücreleri (HEX400).



Resim 4- Hücreleri tek tek saran retikülüm lifleri (RetikulumX100)

tastatik potansiyel taşımaktadır. Bu nedenle en iyi tedavi tümörün geniş sınırlar ile radikal eksizyonudur (1,2,3,7). Tümörün basit küretajı ile tedavi edilen olgular daima rekürrens göstermiştir (1,7). Radikal eksizyon uygulanan hastalarda rekürrens ve metastaz daha az görülür. Rekürrenslerde histolojik görünüm kondrosarkomlarda olduğu gibi daha anaplastiktir (1).

BHK ile kondroblastom bazı benzer özellikler gösterirler. Her ikisi de uzun kemiklerin epifizlerindeki sekonder kemikleşme merkezlerine lokalize olurlar, benign radyolojik görünümlere sahiptirler ve histolojik olarak BHK'ların çoğunda kondroblastom benzeri hücreler mevcuttur. Bununla birlikte kondroblastom genç yaş gruplarında, BHK ise daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. BHK'un yaşlılarda görülmesi bu lezyonların malign değişikliğe uğrayan kondroblastomlar olduğunu düşündürmüştür. Gerçekte BHK'lu hastalarda uzun süren semptomların varlığı da bu görüşü desteklemektedir. Sırsat ve ark. başlangıçta klinik, radyolojik ve patolojik olarak tipik bir kondroblastomun tekrarlayıcı rekürrensler sonunda malign indifferansiye sarkoma ilerlediği ve metastazlarla kaybedilen bir olgu bildirmişlerdir (13). Literatürde metastaz yapan kondroblastomdan da bahsedilmektedir (1). DSÖ'nün son kemik tümörleri sınıflamasında malign kondroblastoma yer verilmiş, malign değişikliklerin daha önceki benign bir tümörden gelişebileceği ve bazı kondroblastomların akciğer metastazları yaparak ölümcül olabileceği vurgulanmıştır. Aynı yazıda BHK'ların bazen malign kondroblastom olarak tanımlandığı da bildirilmektedir (4).

DSÖ'nün sınıflamasında BHK ve malign kondroblastom tanımlanmış olmasına rağmen bu konuda henüz kesin görüş birliğine varılmış değildir. Hastaların izlenmesi ve daha geniş çalışmaların yapılmasıyla bilgi birikiminin artmasına gerek vardır. BHK'un, kondroblastomun malign varyantı olabileceği düşüncesi tümüyle reddedilmiş olmamakla birlikte kond-

rosarkomun bir varyantı olarak kabul etmek daha uygundur. Rekürrens ve metastaz potansiyeli nedeniyle daha agresif tedavi gerektiğinden kondroblastomdan ayrılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Chondrosarcoma: Clear cell variant. A report of sixteen cases. J Bone Joint Surg 1976; 58: 676-683
2. Mirra JM. Intramedullary cartilage and chondroid producing tumors. In: Bone Tumors: Clinical, radiologic, and pathologic correlations, Vol 1. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989; 439-690
3. Welkerling H, Dreyer T, Hermann B, Steiner D, Dellling G. Clear cell chondrosarcoma. Clinicopathological report of an additional case. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1990; 128: 657-660
4. Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The world health organization's histologic classification of bone tumors. Cancer 1995; 75:1208-1214
5. Welkerling H, Dreyer T, Dellling G. Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991; 418: 419-425
6. Ogose A, Motoyama T, Hotta T, Emura I. Clear cell chondrosarcoma arising from rare sites. Pathol Int 1995; 45: 684-690
7. Charpentier Y, Forest M, Postel M, Tomeno B, Abelanet R. Clear cell chondrosarcoma. A report of five cases including ultrastructural study. Cancer 1979; 44: 622-629
8. Faraggiana T, Sender B, Glicksman P. Light and electron microscopic study of clear cell chondrosarcoma. AJPP 1981;75:117-121
9. Weiss AC, Dorfman HD. S-100 protein in human cartilage lesions. J Bone Joint Surg 1986; 68 A: 521-526
10. Wang LT, Liu TC. Clear cell chondrosarcoma of bone. A report of three cases with immunohistochemical and affinity histochemical observations. Pathol Res Pract 1993; 189: 411-415
11. Bosse A, Ueda Y, Wuisman P, Jones DB, Vollmer E. Histogenesis of clear cell chondrosarcoma. An immunohistochemical study with osteonectin, a noncollagenous structure protein. J Cancer Res Clin Oncol 1991; 117: 43-49
12. Ron IG, Amir G, Inbar MJ, Chaitchik S. Clear cell chondrosarcoma of rib following repetitive law impact trauma. Am J Clin Oncol 1995; 18: 87-89
13. Sırsat MV, Vatsala. Benign chondroblastoma of bone. Report of a case of malign transformation. J Bone Joint Surg 1970; 52 B:741-745