

Nadir görülen histogenezi tartışmalı yumuşak doku tümörleri

Uncommon soft tissue tumors with controversial histogenesis

Misten DEMİRYONT

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bu makalede, nadir görülen ve histogenezi tartışmalı beş yumuşak doku sarkomunun klinikopatolojik özellikleri özetlendi. Bu tümörler, düşük grade'li fibromiksoid sarkom, akral miksoinflatuar fibroblastik sarkom, pleomorfik hiyalinize anjiyektatik tümör, yumuşak dokunun ossifiye fibromiksoid tümörü ve anjiyomatoid fibröz histiositomdur. Bu tümörlerin ortak özellikleri, yumuşak doku tümörleri içerisinde nadir görülmeleri, tanı zorluğu ve yanlış tanıları almaları nedeniyle tedavilerin gecikmesi ve belirsiz biyolojik potansiyel ve bilinmeyen hücre kökenine sahip tümörler olmalarıdır.

Anahtar sözcükler: Yumuşak doku sarkomu, belirsiz histogenez

ABSTRACT

In this report, five uncommon soft tissue tumors with controversial histogenesis were reviewed. These were the low grade fibromyxoid sarcoma, acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor, ossifying tumor of soft tissue and angiomatoid fibrous histiocytoma. These uncommon tumors often had been diagnosed incorrect, so their therapy delayed. All these tumors had an indistinct biological potential and unknown histogenesis

Key words: Soft tissue tumors, unknown histogenesis

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları içerisinde son yıllarda değişik adlandırmalar ve sınıflamalar içerisinde yer alan beş nadir yumuşak doku tümörü, klinikopatolojik özellikleri ile sunulmaktadır.

1-Düşük grade'li fibromiksoid sarkom, WHO 2002 sınıflamasında fibroblastik/miyofibroblastik habis tümörler içinde (ICD-8813/3) yer almıştır. Enzinger ise (2001) bu tümörü fibrosarkom varyantları içinde ele almıştır (1,2).

2-Akral miksoinflatuar fibroblastik sarkom WHO 2002 sınıflamasında fibroblastik/miyofibroblastik, nadiren metastaz yapan ara habasetteki tümörler (ICD-8811/3) içinde ta-

nımlanmıştır. Enzinger (2001) ise tümörü histogenezi belirsiz habis yumuşak doku tümörleri içerisinde ele almıştır (1,2).

3-Pleomorfik hiyalinize anjiyektatik tümör WHO 2002 sınıflamasında belirsiz diferansiyasyonlu tümörler içinde yer almakta ve ICD kodu verilmemektedir. Enzinger (2001) bu tümörü selim yumuşak doku tümörleri ve çeşitli tip psödotümörler grubu içinde ele almaktadır (1,2).

4-Yumuşak dokunun ossifiye fibromiksoid tümörü WHO 2002 sınıflamasında belirsiz diferansiyasyonlu, nadir metastaz yapan tümörler (ICD-8842/3, atipik/habis ICD-8842/3) içinde yer almaktadır. Enzinger (2001) ise selim yumuşak doku tümörleri ve çeşitli tip psödotümörler grubunda ele almaktadır (1,2).

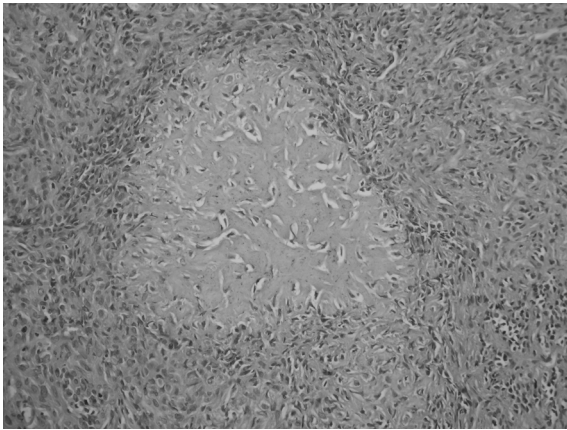
5-Anjiyomatoid fibröz histiositom WHO 2002 sınıflamasında belirsiz diferansiyasyonlu,

nadiren metastaz yapan, ara habasette tümörler (ICD-8836/1) arasında bulunmaktadır. Enzinger (2001) bu tümörü ara habasette fibrohistiyositik tümör grubunda ele almaktadır (1,2).

1-DÜŞÜK GRADE'Lİ FİBROMİKSOİD SARKOM

İlk kez Evans “ düşük grade’li fibromiksoid sarkom “ adı ile, tümörün klinik ve morfolojik özelliklerini tanımlamıştır (3,4).

Tümör orta yaşlı erkeklerde daha sık izlenir. Sıklıkla proksimal ekstremitelerde, gövde, nadiren baş bölgesi ve retroperitonda, fasya ve kas içinde, ağrısız kitle şeklinde rastlanır. Makroskopik incelemede, tümör 8-10 cm çapında, iyi sınırlı, sarı-beyaz yer yer parlak miksoid alanlı olup, nekroz ve kanama içermez. Mikroskopik incelemede, tümör çevre dokuya mikroskopik infiltrasyon gösterir. Orta veya minimal hücre zenginliğinde, künt uçlu iğsi hücreler, ufak, oval bir nüve ve küçük nükleolus içerir. Küçük büyütmelerde tümörde, miksoid ve hiyalinize alanlar, ayrıca kıvrıntılı damar yapısı yanında, perivasküler sklerozis gösteren damarlar tipiktir. Atipik mitoz seyrek. Klasik tip düşük grade’li fibromiksoid sarkom dışında, %40 oranında dev rozet içeren tipi, tümörün tanımını kolaylaştırmaktadır. Bu tip 1997 yılında Lane ve ark.’ları (5) tarafından, “dev rozetli hiyalinize iğsi hücreli tümör” adı ile tanımlanmıştır. Dev hiyalinize



Resim 1. Dev rozet ve kollajen liflerinden zengin iğsi hücreli alanlar (HE)

alanlar çevresinde, ışınal dizilim gösteren, epiteloïd fibroblastlar gözlenir (Resim 1). Diğer alanlar klasik düşük gradeli fibromiksoïd sarkomun morfolojik özelliklerine benzer. İmmünohistokimyasal incelemede, vimentin tümör hücrelerinde diffüz pozitif ve düz kas aktini fokal pozitif boyanır. Diğer markerlar negatiftir.

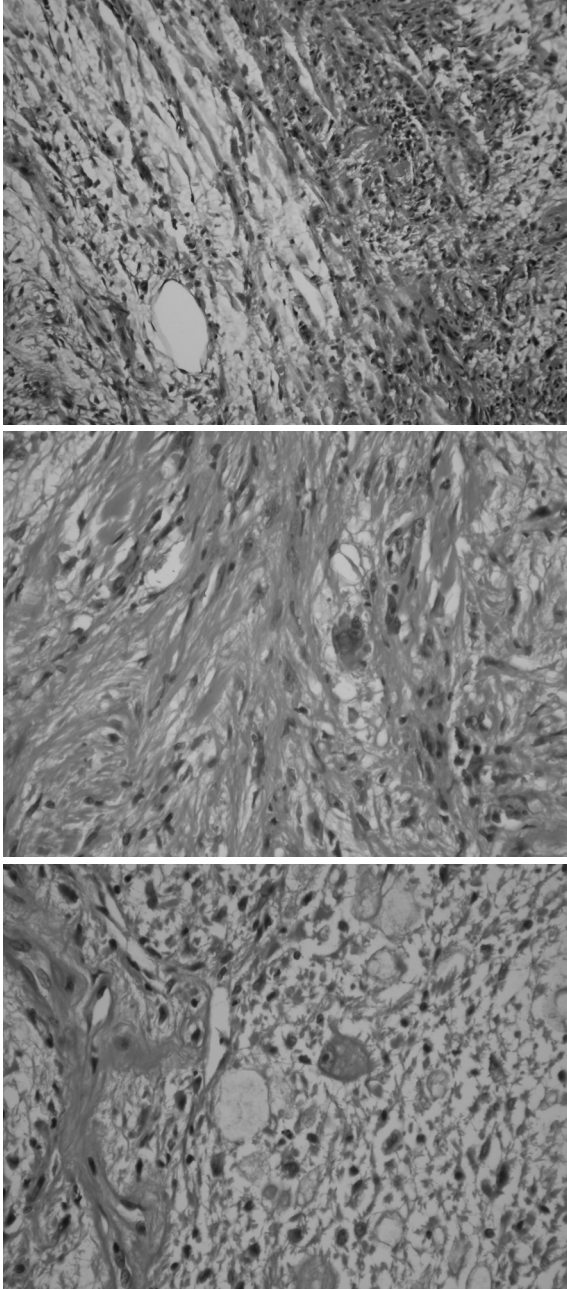
Prognoz, değişik serilerde farklılıklar göstermektedir. Evans (3,4) ve Goodlad ile ark.’nın (6) serilerine göre, tümör kötü prognozudur; %68 nüks, %41 metastaz ve tümör nedeniyle ölüm %18 olarak verilmektedir. Folpe ve ark.’ları (7) 73 vakalılık serisinde, 4 yıllık vaka takibi yapılmış olup, nüks %9, metastaz %6, tümör nedeniyle ölüm %2 olarak bulunmuştur. Lane ve ark.’nın serisinde (5) 12 vakanın 7’sinde lokal eksizyon, 5’inde ise geniş eksizyon yapılmıştır. Lokal eksizyon yapılan vakaların tümü, 20 ayda nüks etmiştir.

2-MİKSOİNFLAMATUAR FİBROBLASTİK SARKOM

Miksoinflamatuar fibroblastik sarkom, ilk kez “distal ekstremitelerin iltihabi miksohiyalen tümörü” adı altında tanımlanmıştır (8). 1998 yılında, “el ve ayakların düşük grade’li akrall miksoinflamatuar fibroblastik sarkomu”(9) ve “yumuşak dokunun, acayip dev hücreli iltihabi miksoïd tümörü”(10) adı altında, tümörle ilişkili iki önemli makale yayınlanmıştır.

Tümör 40-50 yaşlarında, kadın ve erkekte eşit oranda, distal ekstremitelerde, özellikle el ve parmaklarda, ayak ve başparmakta sık izlenir. Makroskopik incelemede tümör, tendon ve sinoviyayı infiltre eden, multinodüler, 3-4 cm çapında jelatinöz ve miksoïd görünümündedir. Mikroskopik incelemede, hiyalen ve miksoïd alanlar birbirinden keskin sınırla ayrılır. Mikst iltihabi infiltrasyon, hiposellüler alanlar ve miksoïd alanlar içinde dikkatli bir incelemede atipik iğsi, epiteloïd ve histiyositik hücreler dikkati çeker. İğsi hücrelerde nüve atipisi izlenirken geniş epiteloïd hücrelerde, geniş veziküler nüve ve büyük eozinofilik nükleus, viroisit veya Reed-

Sternberg hücrelerine benzer acayip hücreler görülür. Atipik mitoz seyrek olup, 2-15/BBA civarındadır. Ayrıca gangliyon hücrelerine benzer hücreler ve miksoid alanlarda belirgin multivakuoler psödotipblast benzeri iri hücreler, Touton dev hücrelerine benzer multinükleer dev hücreler mevcuttur (Resim 2a,b,c).



Resim 2 a,b,c. Miksoid ve kollajenden zengin alanlar, inklüzyon içeren virosit veya gangliyon hücrelerine benzer hücreler, multivakuollü psödotipblastlar (HE).

İmmünohistokimyasal incelemede, vimentin (+), CD68, CD34, SMA değişken, nadiren SK (+) EBV negatifdir. Bu tümörde, genetik incelemeye ait bir yayın bulunmaktadır (11).

Ayırıcı tanı:

Dev hücreli tendon tümörü özellikle iltihabi hücreler, Touton benzeri dev hücre ve hemosiderin baskın vakalarda karışabilir. Fakat “acayip” hücreler, tendon tümöründe izlenmez.

Distal ekstremitelerde yer alanlar epitelioid sarkomla karışabilir. Harita-benzeri nekroz ve hücre morfolojisi, immünohistokimyasal panel ayırımında yardımcıdır.

Tümörde lokal nüks değişken olup %20-70 oranındadır; metastaz %2 gibi seyrek vakada bölgesel lenf gangliyonu ve akciğerde görülmüştür.

3-PLEOMORFİK HİYALİNİZE ANJİYEKTATİK TÜMÖR (PHAT)

Tümör, ilk kez 1966 yılında, Smith ve ark.’ları (12) tarafından tanımlanmıştır. PHAT, erişkinde her iki cinste eşit, sıklıkla alt ekstremitelerde, subkutan dokuda 3-4 cm çapında izlenir.

Çok yavaş büyümesi, klinikte bir hematoma ya da damar tümörünü düşündürmektedir.

Makroskopik incelemede, PHAT lobüle, kesiti beyaz-esmer renkte, bazen kistik ve miksoid alanlı, iyi sınırlı fakat kapsülsüz ve yer yer infiltratiftir.

Mikroskopik incelemede kısmen tromboze orta ve geniş çaplı, ince duvarlı ektazik damarlar, damar duvarında kalın, fibrin benzeri hiyalen madde izlenmektedir.

Stromada atipik, değişken işsi hücreler, pleomorfik ve multinükleer hücreler dikkati çeker. Ayrıca intranükleer psödo-inklüzyonlar sıktır. Mitotik aktivite seyrek. Lenfoplazmasiter, eozinofil polimorf nüveli hücreler ve mast hücrelerinden oluşan değişken iltihabi infiltrasyon sıktır (13) (Resim 3a,b).

İmmünohistokimyasal incelemede, vimentin (+), VEGF %70 (+), CD 34, Faktör XIIIa,

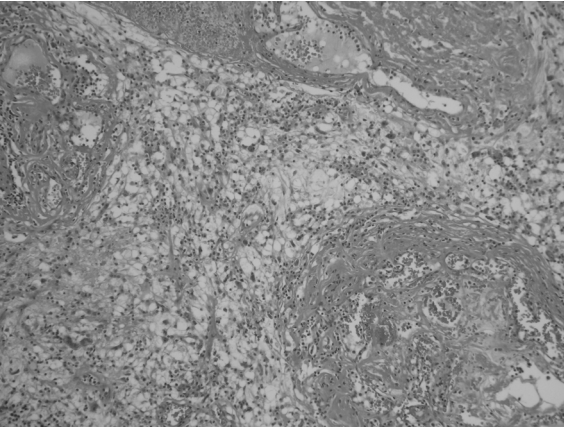
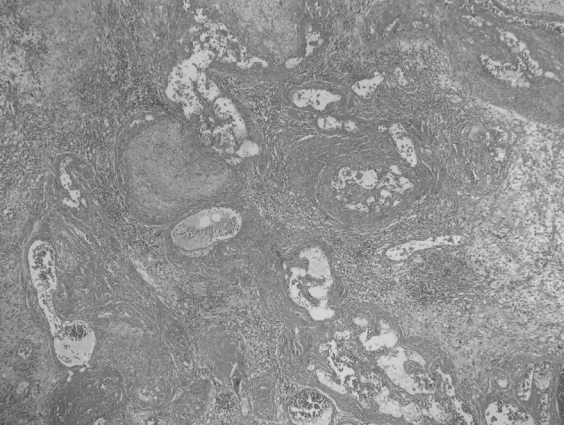
4-YUMUŞAK DOKUNUN OSSİFİYE FİBROMİKSOİD TÜMÖRÜ (OFMT)

Tümör ilk kez 1989 yılında Enzinger ve ark.'ları (16) tarafından tanımlanmış, nadir bir yumuşak doku tümörüdür.

Erişkin yaşta erkeklerde, ekstremitelerde, subkutan ağrısız kitle şeklinde olup, sıklıkla alttaki tendon, fasya ve kasa infiltridir.

Makroskopik incelemede, tümör 3-4 cm, iyi sınırlı ve fibröz kapsüllüdür; periferde tam ya da kesintili halka şeklinde kemik gelişimi izlenir. Kesiti beyaz-esmer yumuşak ve sert alanlıdır.

Mikroskopik incelemede tümör lobüle yapıda, uniform yuvarlak ve kısmen iğsi hücrelerin yaptığı kordon ve yuvalardan oluşmaktadır. Hücrelerin nüveleri soluk ve nükleolusları belirsizdir. Stroma miksoid ve hiyalinize görünüm-



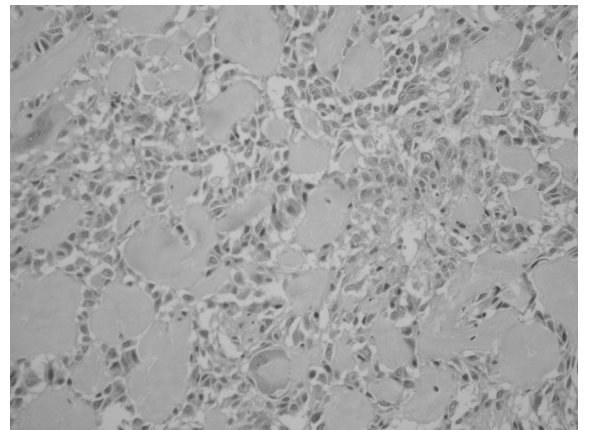
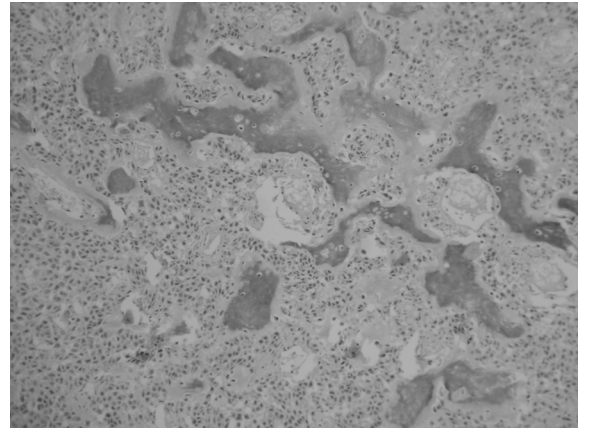
Resim 3 a,b. Ektazik damar kesitleri, çevrelerinde fibrine benzer madde, stromada pleomorfik hücreler (HE).

CD 99 fokal (+), Ki-67 %3.5 civarındadır.

Ayrıcı tanıda yer alan, eski Schwanom'da ektazik damarlar belirgindir. S100 pozitivitesi kuvvetli ve diffüzdür. Yüksek grade'li pleomorfik sarkomlarla karışabilir. Fakat yüzeysel yerleşimi, atipik mitozların seyrek olması ile ayrılır.

PHAT'da lokal nüks %50'dir; metastazlı vakalar görülmemiştir. Bazı yazarlar tümörün lokal nükslerinin miksofibrosarkom şeklinde olduğunu vurgulamaktadır (14).

Silverman ve ark.'ları Faktör XIIIa (+), stromal dendrofaj ve mikrovasküler CD34 (+) dendritik hücrelerden kökenlenen, fibrohistiyositik bir tümör olduğunu belirtmiştir (15).



Resim 4 a,b. Kemik trabekülleri, osteoid benzeri madde çevresinde epiteloid görünümdeki tümör hücreleri (HE).

dedir. Tümörün periferinde halka şeklinde kemik lamelleri izlenmektedir (17) (Resim 4a,b).

İmmünohistokimyasal incelemede, vimentin ve S100 pozitif (Schwannoma kıyasla daha zayıf boyanma), diğer markerlar ise negatiftir (18).

Tümör genel olarak selim davranışlı olup, lokal nüks %27'dir (19). Metastaz 1 vakada, 20 yıl sonra saptanmıştır. Nadiren daha sellüler, atipi oranı yüksek 10 BBA/2den fazla, periferde kemik yapısı az, buna karşın, tümörün santralinde osteoid madde birikimi fazla olan vakalara "atipik/habis ossifiye fibromiksoid tümör" adı kullanılmaktadır (19,20).

Ayrıcı Tanı:

1-Sinir kılıf miksomunda periferik kemik yapımı izlenmemektedir.

2-Ekstraosseöz osteosarkom büyük çapta, derin dokuda ve daha pleomorfiktir.

3-Malign periferik sinir kılıf tümörü, daha agresiftir, NF-1 ilişkisi ossifiye fibromiksoid tümörde izlenmemektedir.

5-ANJİYOMATOİD FİBRÖZ HİSTİYOSİTOM (AFH)

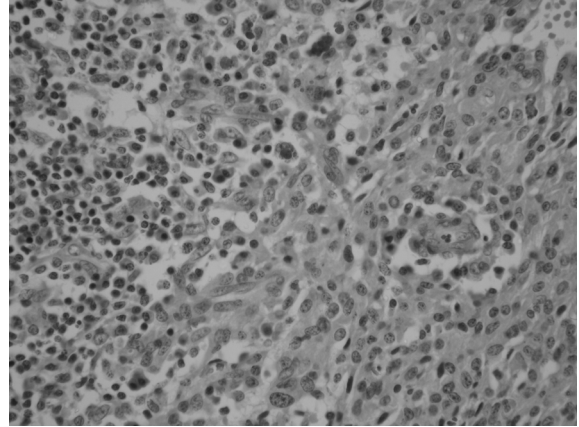
Çocuk ve gençlerde, her iki cinsten eşit oranda izlenen, histogenezi tartışmalı, nadir bir yumuşak doku tümörüdür. Tümör sıklıkla ekstremitelerin derin yumuşak dokularında ya da subkutan yerleşimlidir. Daha nadiren gövde, baş-boyun bölgesinde izlenir.

Tümör, çoğu kez bir travma sonucu gelişen hematoma zannedilir. Normal lenf ganglionlarının bulunduğu bölgelerde popliteal, inguinal ve aksiller bölgelerde görülür. Klinikte, ateş, anemi, kilo kaybı tümörün sitokeratin salınımına bağlanır (21).

Makroskopik incelemede, 3-4 cm, iyi sınırlı, sert kıvamda, kesiti multinodüler, düzensiz kanamalı, kistik alanlı, lenf ganglionuna benzer görünümündedir.

Mikroskopik incelemede, eozinofilik histiyositik veya miyoid hücreler belirgindir. Bu

hücreler içsi veya epiteloid, oldukça uniform, oval veziküler nüve içerir. Psödoanjyomatoid alanlar, çevrede kalın fibröz kapsül ve bir lenf gangliyonu izlenimi veren perikapsüler yoğun lenfoplazmasiter infiltrasyon izlenir (Resim 5).



Resim 5. Miyoid benzeri hücre toplulukları, odaksal lenfosit infiltrasyonu (HE).

İmmünohistokimyasal incelemede desmin %50 oranında (+), EMA %40 (+), CD 68 ve CD 99 vakaların yarısında pozitifdir.

Anjyomatoid fibröz histiyositomda lokal nüks %10-15 civarındadır. Metastaz nadir olup, yaklaşık %1 oranında görülür. Özellikle baş-boyun bölgesinde yer alan vakalarda, sınırları infiltratif olan tümörlerde geniş eksizyon önerilir.

Ayrıcı tanı:

Anjyomatoid selim fibröz histiyositom daha yüzeysel, hücre morfolojisi daha polimorfiktir. İmmünohistokimyasal incelemede desmin pozitif olarak saptanır.

Tümörün histogenezi tartışmalıdır. Lenf ganglionunda bulunan miyoid hücrelerin fibroblastik retikulum hücreleri yönünde diferansiyeye olduğu ve tümörün bu hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir (22,23). Son yıllarda, kısıtlı vaka serilerinde genetik incelemeler yapılmıştır (24,25).

KAYNAKLAR

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Tumors of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumors. Lyon 2002.
2. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger's and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th ed. Mosby, 2001.
3. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987;88:615-619.
4. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:595-600.
5. Lane KL, Shannon RJ, Weiss SW. Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: A distinctive tumor closely resembling low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1481-1488.
6. Goodlad JR, Mentzel T, Fletcher CD. Low-grade fibromyxoid sarcoma: Clinico-pathological analysis of eleven new cases in support of a distinct entity. *Histopathology* 1995;26:229-237.
7. Folpe AL, Lane KL, Paull G, Weiss SW. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes. A clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high grade areas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1353-1360.
8. Montgomery EA, Devaney KO, Giordano TJ, Weiss SW. Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with vircocyte or Reed-Sternberg-like cells; a distinctive lesion with features simulating inflammatory conditions, Hodgkin disease and various sarcoma. *Mod Pathol* 1998;11:384-391.
9. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a low-grade tumor of hands and feet. *Am J Surg Pathol* 1998;22:911-924.
10. Michal M. Inflammatory myxoid tumor of the soft parts with bizarre giant cells. *Pathol Res Pract* 1998;194:529-533.
11. Lambert I, Debiec-Rychter M, Guelin CKXP, Hage-meijer A, Sciort R. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with unique clonal chromosomal changes. *Virchows Arch* 2001;438:509-512.
12. Smith MEF, Fisher C, Weiss SW. Hyalinizing angiectatic tumor of soft parts. A low-grade neoplasm resembling neurilemmoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:21-22.
13. Folpe AL, Weiss SW. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor: analysis of 41 cases supporting evolution from a distinctive precursor lesion. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1417-1415.
14. Mitsuhashi T, Barr R, Machtiger IA, Cassarino DS. Primary cutaneous myxofibrosarcoma mimicking pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor: a potential diagnostic pitfall. *Am Dermatopathol* 2005;27:322-326.
15. Silverman JS, Dana MM. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts: immunohistochemical case study shows cellular composition by CD34 fibroblasts and factor X111a + dendrophages. *J Cutan Pathol* 1997;24:377-383.
16. Enzinger FM, Weiss SW, Liang CY. Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts: a clinicopathological analysis of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:817-827.
17. Miettinen M. Ossifying fibromyxoid tumour of soft parts. Additional observations of a distinctive soft tissue tumours. *Am J Clin Pathol* 1991;95:142-149.
18. Min KW, Seo IS, Pitka J. Ossifying fibromyxoid tumor: modified myoepithelial cell tumor? Report of three cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Ultrastructural Pathol* 2005;29:535-548.
19. Folpe AL, Weiss SW. Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts. A clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on atypical and malignant variants. *Am J Surg Pathol* 2003;27:421-431.
20. Kilpatrick SE, Ward WG, Mozes M, Miettinen M, Fukunaga M, Fletcher CD. Atypical and malignant variants of ossifying fibromyxoid tumor. clinicopathologic analysis of six cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1039-1046.
21. Enzinger FM. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. a distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. *Cancer* 1979;44:2147-2157.
22. Fanburg-Smith JC, Miettinen M. Angiomatoid "malignant" fibrous histiocytoma: a clinicopathologic study of 158 cases and further exploration of the myoid phenotype. *Hum Pathol* 1999;30:1336-1343.
23. Fletcher CDM. Angiomatoid fibrous histiocytoma. An immunohistochemical study indicative of myoid differentiation. *Hum Pathol* 1991;22:563-568.
24. Hallor KH, Mertens F, Jin Y, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Behrendtz M, et al. Fusion of the EWSRI and ATF-I genes without expression of MTF-M transcript in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Genes Chromos Cancer* 2005;44:97-102.
25. Waters BL, Panagopoulos I, Allen EF. Genetic characterization of angiomatoid fibrous histiocytoma identifies fusion of the FUS and ATF-1 genes induced by a chromosomal translocation involving bands 12q13 and 16p11. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121:109-116.