

# Ayak kemiklerinde çok odaklı tutulum gösteren bir anjiyosarkom: Olgu sunumu

## A multifocal angiosarcoma involving bones of foot: A case report

Başak DOĞAN AVŞARGİL<sup>1</sup>, Murat SEZAK<sup>1</sup>, Burçin KEÇECİ<sup>2</sup>, Gülşen KANDİLOĞLU<sup>1</sup>, Fikri ÖZTOP<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji<sup>1</sup>, Ortopedi ve Travmatoloji<sup>2</sup> Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Kemiğin anjiyosarkomları, primer malign kemik tümörlerinin %1'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Tek ya da çok odaklı olabilirler. Radyolojik olarak multipl miyelom ya da metastazla karışabilirler. Ayak kemiklerinde izlenen, klinik, radyolojik ve histolojik olarak tanı güçlüğü yaratan çok odaklı bir anjiyosarkom olgusu biyopsi ve amputasyon materyalindeki histolojik bulgular eşliğinde sunulmaktadır.

Sol ayağında ağrı ve şişlik yakınması ile başvuran, 56 yaşındaki erkek hastanın yakınlıklarının 3 ay önce geçirdiği koroner by-pass operasyonu ve safen ven cerrahisinden sonra başladığı öğrenilmiştir. Lezyonlar, radyolojik olarak atipik fungal enfeksiyon, lenfoma veya metastaz kuşku uyandırmaktadır. “Tru-cut” biyopsisinde, yaygın nekroz mevcut olup, önce yangısal ve reaktif bir süreç izlenimi alınmış, morfolojik olarak benzerliklerin izlendiği lenfoma, metastaz ve yuvarlak hücreli tümör olasılıkları immünohistokimyasal incelemeyle dışlanmıştır. Lezyon, hücreler arasında izlenen eritrositler, intrasitoplazmik lümen benzeri oluşumların varlığı, yüksek mitotik aktivite ve tümör hücrelerindeki CD-31 pozitifliği nedeniyle “malign vasküler tümör” olarak rapor edilmiştir. Diz altı amputasyon materyalinde, kalkaneusta 5 cm'lik kitle oluşturmuş, ancak talus, tibia distali ve aşil tendonunu da tutan, geniş kanama ve nekroz alanlarının izlendiği çok odaklı tümör izlenmiştir. “Anjiyosarkom” olarak yorumlanan olguya adjuvan kemoterapi önerilmiş, ancak kardiyak sorunlar nedeniyle uygulanamamıştır.

Olgu, tüm kemik tümörleri içerisinde oldukça nadir rastlanan, ayak kemiklerinde daha da seyrek görülen ve sınıflaması tartışmalı bu antiteye dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Anjiyosarkom, epitelioid hemanjiyoendotelom, kemik doku

### SUMMARY

Angiosarcomas of bone are rare tumors constituting 1% of all malignant bone tumors. They can be either solitary or multifocal and can easily be misinterpreted as multiple myeloma or metastasis radiologically. We present a case of multifocal angiosarcoma arising in foot bones, the diagnosis of which was difficult clinically, radiologically and pathologically. The histologic findings observed in both biptic and amputation specimens were provided.

The patient was a 56 years-old man who has undergone coronary by-pass and saphenous vein surgery 3 months ago. He has been suffering from pain and swelling on left foot since then. The lesion was suspicious for atypical fungal infection, metastasis or lymphoma radiologically. “Tru-cut” biopsy revealed extensive necrosis and the lesion resembled an inflammatory and reactive process at first glance. Morphologic mimickers of the lesion like lymphoma, metastasis and small round cell tumors were excluded immunohistochemically and the diagnosis of “malignant vascular tumor” was made upon CD-31 positivity of tumor cells, presence of erythrocytes, cells with intracytoplasmic lumina and increased mitotic activity. In amputation specimen a multifocal tumor having areas of necrosis and hemorrhages was observed involving predominantly calcaneus but also infiltrating talus, distal tibia and achilles tendon. The maximum diameter of tumor was 5 cm in calcaneus. Adjuvant chemotherapy could not be given because of cardiac problems.

The case was presented to increase awareness on this rare, diagnostically problematic issue, the classification of which is controversial.

**Key words:** Angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, bone tissue

Geliş tarihi: 16.1.2008

Kabul tarihi: 26.2.2008

Yazışma adresi: Başak Doğan, Avşargil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

### GİRİŞ

Kemiğin malign vasküler tümörleri oldukça

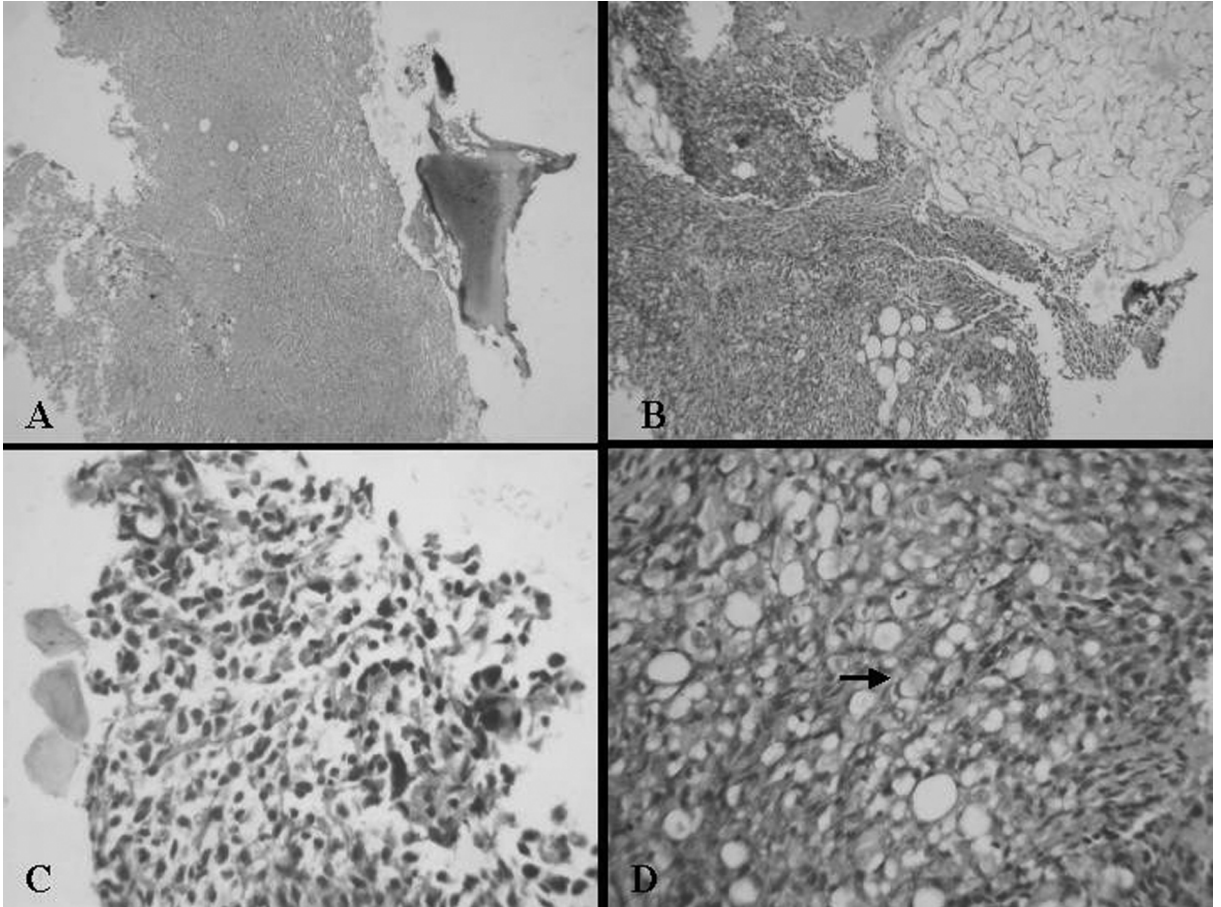
ça nadir olup, tüm malign kemik tümörlerinin yaklaşık olarak %1'ini oluştururlar (1). Kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak aynı oranda görülürler. Kitlenin de eşlik edebildiği ağrı en sık rastlanılan başvuru yakınmasıdır. Görülme yaşı değişkendir, 2-8. dekadlar arasında yaklaşık olarak eşit dağılım gösterirler. Tüm iskelet sistemi tutulabilmekle birlikte genellikle ekstremitelerin uzun tübüler kemiklerinde ve aksiyel iskelette görülürler ve çok odaklı olma eğilimindedirler (1). Radyolojik görünimleri özgün değildir. Multipl miyelom ya da metastazla sıklıkla karıştırılırlar. El ve ayak kemiklerinde nadiren tanımlanmışlardır.

Ayak kemiklerinde çok odaklı tutulum gösteren ve biyopsi materyalinde tanı güçlüğü çekilen bir anjiyosarkom olgusu, biyopsi mater-

yali yanı sıra amputasyon materyalinde izlenen makroskopik ve mikroskopik bulguları eşliğinde sunulmuş, malign vasküler tümör alt tipleri açısından son sınıflandırma bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

Hastanemize ileri tetkik ve tedavi amacıyla başvuran 56 yaşındaki erkek hastanın, 3 ay önce koroner “by-pass” operasyonu geçirdiği, o tarihten beri safen ven greftinin alındığı sol ayakta ağrı ve şişlik yakınmasının mevcut olduğu, ağrılarının artması üzerine başvurduğu ilk merkezde çekilen direkt grafisinde, kalkaneus başta olmak üzere ayak ve bilek kemiklerini tutan şüpheli litik lezyonların izlendiği, yapılan

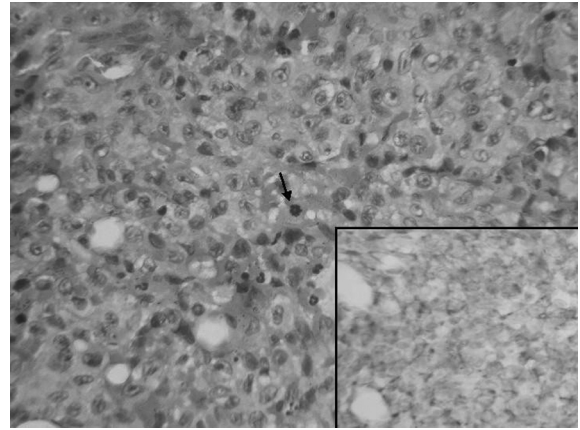


Resim 1a. “Tru-cut” biyopside yaygın nekroz (HE x4), b. Yağ dokuyu tabakalar halinde infiltrate eden lenfositler ve polimorfonükleer lökositleri de içeren infiltrasyon (HE x10), c. Hücrelerin bazıları daha iri (eritrositin 2-3 katı büyüklükte), geniş sitoplazmalı ve hiperkromatik görünüşlü (HE x20), d. Birkaç alanda göze çarpan “taşlı yüzük benzeri” hücreler (ok) (HE x40).

magnetik rezonans incelemede (MRİ) lezyonların atipik bir fungal enfeksiyonla uyumlu bulunması üzerine bu yönde tedavi edildiği, ancak yakınlıklarının geçmemesi, hatta daha da şiddetlenmesi üzerine tekrarlanan MRİ’de enfeksiyon yanı sıra lenfoma veya metastaz kuşkusuna da duyulduğu öğrenildi. Bu aşamadan sonra merkezimizce takip edilen olgu, klinik ve radyolojik bulguları ile değerlendirildikten sonra “tru-cut” biyopsi yapılmasına karar verildi.

İncelediğimiz biyopsi örneği büyük oranda nekrotik görünümdeydi (Resim 1a). İlk dikkatimizi çeken yağ dokuyu tabakalar halinde infiltrate eden, lenfositler ve polimorfonükleer lökositleri de içeren bir infiltrasyon oldu (Resim 1b). Arada ayrıca, yer yer nükleol belirginliği gösteren, dar sitoplazmalı yuvarlak hücreler de izlenmekteydi. Hücrelerin bazı alanlarda işçi karakterde, bazı alanlarda ise daha iri (eritrositin 2-3 katı büyüklükte), geniş sitoplazmalı ve hiperkromatik görünüşlü olduğu dikkati çekti (Resim 1c). Birkaç alanda “taşlı yüzük benzeri” hücreler de göze çarpmaktaydı (Resim 1d). Metastaz olasılığını dışlamak ve klinik ön tanıları uyarınca yangısal ve reaktif bir süreç ile hematolojik bir malignitenin ayrımını yapmak amacıyla immünohistokimyasal inceleme (Pansitokeratin, EMA, CD3, CD20, CD 79a, kappa, lambda) yapıldı ancak tümör hücrelerinde pozitiflik izlenmedi. Enfeksiyonunun dışlanmasına yönelik yapılan histokimyasal boyalar (Gram, PAS, DPAS, “Gomori methanamine silver”) ile bir etken ayırt edilemedi. Ancak bu süreçte yapılan detaylı incelemede hücreler infiltrasyonun difüz tabakalar halinde olduğu, birçok alanda iri nükleuslu ancak monoton bir morfoloji sergilediği ve yer yer atipik mitozlar da gösterecek şekilde mitotik olarak aktif olduğu (10 büyük büyütme alanında ortalama 5 mitoz) dikkati çekti (Resim 2). Çarpıcı bir sitolojik ya da histolojik pleomorfizm izlenmedi. Hücreler arasında izlenen eritrositler ve psödotümör görünümünden hareketle lezyonun, malign ya da “orta derecede malign potansiyele sahip” vasküler bir tümör olabileceği düşünüldü. Yapılan immünohisto-

kimyasal incelemede neoplastik hücrelerin CD-31 ile boyanması üzerine olgu bu yönde rapor edildi (Resim 2, küçük resim). Tanı anında akciğer metastazı ya da bir başka odakta tutulum mevcut değildi. İskelet sistemi tümörleri konusunda tüm yönleriyle değerlendirilen olguda kardiyak sorunlar nedeniyle neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi planlanamadı ve lezyonların yerleşim yerleri ve çok odaklı olmaları göz önüne alınarak amputasyon önerildi. Olgunun diz altı amputasyon materyalinde büyük oranda kalkaneusa yerleşmiş ve bu bölgede 5x4 cm’lik bir alanı kaplayan, ancak talus ve tibia’yı da tut-

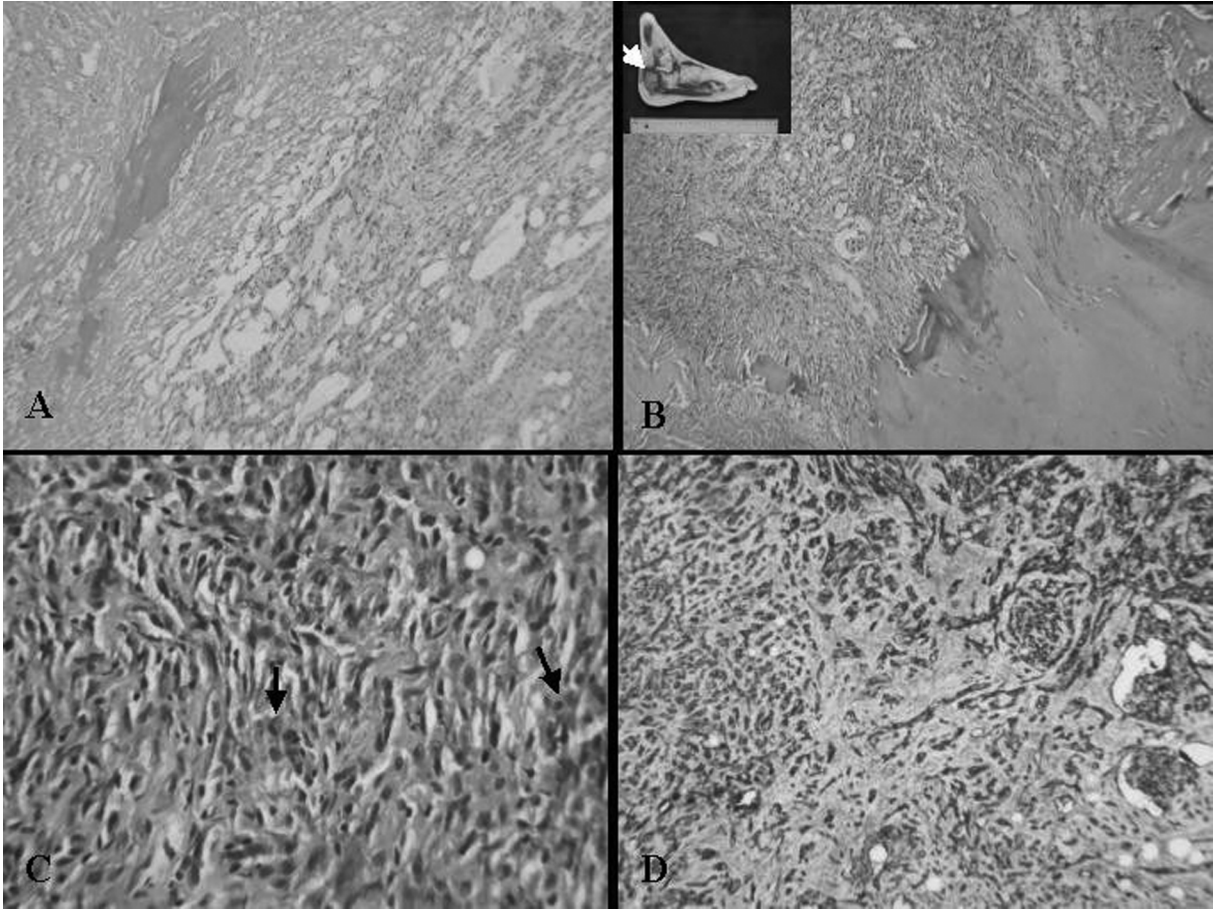


Resim 2. Eritrosit içeren boşlukları döşeyen, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücreler. Mitotik aktivite (ok) ve hücrelerin geniş pembe sitoplazmalarının yarattığı “epiteloid” görünüm dikkat çekici (Hematoxilen-eozin, x20). Küçük resim: İmmünohistokimyasal incelemede CD-31 pozitifliği (CD-31, x20).



Resim 3. Tümör kalkaneusta 5x4 cm boyutlarında ancak kalkaneusun arka yarısı, talus, aşil tendonu ve tibia da 2,5 cm çapında bir alan tutulu (ok).





Resim 4a. Geniş nekroz alanları içerisinde izlenen tutsak kemik trabekülleri (HE x10), b. Tümörün yumuşak dokuya çıktığı (küçük resim), aşıl tendonunu infiltrate ettiği alanlar (HE x4), c. Solid, tabakalar halinde gelişim gösteren tümör alanları (HE x20), d. Tümörün, immünohistokimyasal incelemede daha belirgin hale gelen, kordonlar yapan ya da vasküler boşlukların içerisine doğru yumaklar veya küçük nodüller şeklinde büyüme gösteren alanları (CD-31 x10).

muş, geniş kanama ve nekroz alanları içeren çok odaklı tümör izlendi (Resim 3). Tümör hücrelerinin ılımlı pleomorfizm gösterdiği, bazı alanlarda daha epitelioid görünümde ve geniş sitoplazmalı olduğu, ancak genel olarak iç hücreli bir morfoloji sergilediği görüldü. Tümör, içerisinde tutsak kemik trabekülleri bırakacak şekilde, agresif bir büyüme paterni göstermiş (Resim 4a), aşıl tendonunu da infiltrate etmişti (Resim 4b). Hiçbir alanda bir matriks varlığı ya da anjiosentrisite izlenmedi. Gelişim paterni solid, tabakalar halindeydi (Resim 4c). Ancak tümör hücrelerinin yer yer kordonlar yaptığı, yer yer de vasküler boşlukların içerisine doğru yumaklar ya da küçük nodüller şeklinde büyüme gösterdiği dikkati çekti (Resim 4d).

“Anjiyosarkom” olarak yorumlanan olgu poliklinik gözlem altındayken akciğerde kuşku-lu kitleler tespit edildi, ancak bu aşamadan sonra takibimizden çıktı.

## TARTIŞMA

Kemiğin vasküler tümörlerinin biyolojik davranışları ve sınıflaması konusu tartışmalıdır (2-5). Anjiyosarkomlar literatürde, hemanjiyosarkom, hemanjiyoendotelyom, hemanjiyoendotelyal sarkom ve epitelioid anjiyosarkom olarak da yer almaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün son sınıflamasında, kemiğin tüm malign vasküler tümörleri “anjiyosarkom” olarak tanımlanmıştır. Kemik anjiyosarkomu, his-

tolojik olarak hemanjiyomu andırır iyi diferansiye görünümde olabileceği gibi “damar tümörü” olarak dahi adlandırmakta güçlük çekilecek denli kötü diferansiye morfolojide olabilir (1). Olgumuzda tümör hücrelerinde belirgin bir pleomorfizm izlenmemiştir. Mitoz sayısı da 10 büyük büyütme alanında 4-5’i nadiren geçmektedir. Bu bulgularla kötü diferansiye bir tümör olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak sınırlı bazı alanlarda tümör hücrelerinin daha geniş sitoplazmalı olduğu ve immünohistokimyasal incelemede daha belirgin hale gelen epiteloid bir morfoloji gösterdiği dikkati çekmektedir. Anjiyosarkomların ve genel olarak damar tümörlerinin bu şekilde epiteloid bir morfoloji gösterebildiği uzun bir süredir bilinmektedir. İlk olarak Rosai ve ark.’ları (6) tarafından 1979 yılında tanımlanan, ancak başlangıçta “histiyositoid” olarak adlandırılan bu morfoloji, epiteloid hemanjiyom, epiteloid hemanjiyoendotelyom ve epiteloid anjiyosarkomlarda tanımlanmaktadır. Epiteloid hemanjiyomlar, iyi sınırlı, lobüler lezyonlardır (5,7). Epiteloid endotelial hücrelerin döşediği düzenli ve belirgin damar yarıkları gösterirler (2,5). Stroma gevşek fibröz bir bağ doku görünümündedir. Atipi, hiperkromazi izlenmez. Mitoz, 10 BBA’da 5’in altındadır (5). Ancak malign formlarından ayırmada en önemli özellik, lobüler büyüme paterni göstermesidir. Tümör nadir de olsa korteksi erode edip yumuşak dokuya çıkabilir, bu nedenle bu gelişim malignite lehine güçlü bir kanıt olarak kullanılmamalıdır (2). Epiteloid hemanjiyoendotelyom ise davranışı kestirilemeyen bu nedenle de birçok araştırmacı tarafından “intermediyer grade” ya da “sınır malignite” olarak kabul edilen bir tümördür (8,9,10). Tümör, taşlı yüzüğe benzer geniş vakuoller içeren tombul, poligonal hücrelerden oluşan, ancak içi hücreler de içerebilen bir tümör olarak tanımlanmıştır (8). Tümör hücreleri, bazıları birbiriyle bağlantılı vasküler lümenler oluşturabilir, kordonlar ve kümeler yapabilir ya da solid büyüme paterni gösterebilir (8). Tümörde belirgin ve ayırt ettirici bir özellik; hiyalinize, bazofilik, miksoid ya da kondromiksoid izle-

nimi veren bir stromanın bulunması (5) ve tümör hücrelerinin tipik olarak bir damarın etrafında büyüme göstermeleridir (anjiyosentrisite). Olguların %50’sinde çok odaklı tümör izlenir, ancak bunun gerçek bir çok odaklılık mı yoksa metastatik bir gelişim mi olduğu açık değildir (9). “Epiteloid hemanjiyoendotelyom”lar, son DSÖ sınıflamasında anjiyosarkom başlığı altında tartışılmaktadır (1). Anjiyosarkomlarda ise hücresellik artışı, içi hücreli alanlar ve nekroz ön plandadır (4,5,10). Daha önce de belirtildiği gibi hücresel pleomorfizm değişkendir (1). Epiteloid morfoloji gösteren her üç vasküler lezyonun da tanı kriterleri ve aralarındaki sınırlar oldukça tartışmalıdır (5,10). Lezyonun “Epiteloid” olarak tanımlanması için ne oranda “epiteloid” hücre içermesi gerektiği açık değildir. Epiteloid komponentin %90’nın üzerinde olması gerektiğini öneren yayınlar mevcuttur (11). Sunulan olguda tanımlanan morfolojiye sahip alanların çok sınırlı olması nedeniyle böyle bir ayrıma gidilmemiştir. Anjiyosarkom olguları, klinik olarak genellikle künt başlangıçlı, lokal bir ağrı ve şişlik ile başvururlar. Ancak tanınal düzeyi geçtikten sonra seyir sıklıkla agresiftir ve hızlı gelişen metastazlar görülür (12). Lezyonların vasküler tümörler içerisindeki sınıflandırmasının güçlüğü yanısıra lenfoid ve epitelial malignitelerden ayrımları da güç olabilmektedir. Hem “epiteloid hemanjiyoendotelyom”ların hem de anjiyosarkomların multifokal olabilmesi, özellikle metastaz açısından ayırıcı tanı güçlüğü yaratır (5,13,14). Ne yazık ki bu tümörlerin tansında radyolojik bulgular da pek yardımcı değildir (11). Lezyonlar saf osteolitik bir görüntüde olabilirler. Soliter olgularda lezyon üzerindeki korteks kısmen ya da tamamen erode olabilir, ancak periostal reaksiyon minimaldir. İlerlemiş olgularda korteks destrüksiyonu ve yumuşak doku kitlesi görülebilir. Tanımlanan bu radyolojik görünümüler tamamen nonspesifik olup soliter plazmositom, fibrosarkom ya da metastazlarda da görülebilirler (11). Çok odaklı lezyonların aynı kemiği, aynı ekstremitayı ya da omuz, kalça gibi aynı anatomik bölgenin kemiklerini tut-

ması tanıda yardımcıdır (11). Bu tümörlere el ve ayakların kemiklerinde daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Wehrli ve ark.'ları (15) radiusu ve elin küçük kemiklerini tutan ve diyaliz için açılan arteriovenöz fistül zemininde gelişmiş, çok odaklı bir anjiyosarkom olgusu bildirmiştir. Bizim de tümörü epitelioid anjiyosarkom morfolojisinde olan ve böbrek nakli öyküsü bulunan benzer bir vakamız bulunmaktadır (yayınlanmamış veri). İlginçtir sunulan olguda da tümör, koroner "by-pass" operasyonu sırasında safen ven greftinin alındığı bacakta gelişmiştir. Ancak tümör gelişimi ile operasyon arasındaki süre oldukça kısadır. Bu nedenle etiyolojik bir ilişki kurmak güçtür. Buna rağmen damar cerrahisi ve anjiyosarkom gelişimi arasındaki ilişki araştırılmaya değer görülmektedir.

Klinik, radyolojik ve histolojik olarak tanı güçlüğü yaşanan multifokal bir anjiyosarkom olgusu tanımlanmıştır. Olgu, tüm kemik tümörleri içerisinde oldukça nadir rastlanan, ayak kemiklerinde daha da seyrek görülen ve sınıflaması tartışmalı bu antiteye dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press; Lyon 2002, p. 313-315.
2. Mirra JM. Angiosarcoma of bone: Solitary and multifocal variants. In: Mirra JM, Picci P, Gold RH (eds). Bone Tumors, Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989, p. 1382-1417.
3. Huvos AG. Bone Tumors. Diagnosis, Treatment and Prognosis. 2nd ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p. 579-598.

4. Fechner RE, Mills SE. Tumors of the Bones and Joints. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 8, AFIP, Washington, 1993, p. 129-144.
5. O'Connell JX, Nielsen GP, Rosenberg AE. Epithelioid vascular tumors of bone: a review and proposal of a classification scheme. Adv Anat Pathol 2001;8:74-82.
6. Rosai J, Gold J, Landy R. The histiocytoid hemangiomas. A unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone and heart. Hum Pathol 1979;10:707-730.
7. Sung MS, Kim YS, Resnick D. Epithelioid hemangioma of bone. Skeletal Radiol 2000; 29:530-534.
8. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma Cancer 1982;50:970-981.
9. Kleer CG, Unni KK, McLeod RA. Epithelioid hemangioendothelioma of bone. Am J Surg Pathol 1996; 20:1301-1311.
10. Evans HL, Raymond K, Ayala AG. Vascular tumors of bone: A study of 17 cases other than ordinary hemangioma, hemangioendothelioma of bone to epithelioid hemangioma, epithelioid hemangioendothelioma, and high-grade angiosarcoma. Hum Pathol 2003;7:680-689.
11. Deshpande V, Rosenberg AE, O'Connell JX, Nielsen GP. Epithelioid angiosarcoma of the bone a series of 10 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:709-716.
12. Balicki D, Buhrmann R, Maclean J, Cooper B, Minasian H, Wang NS, Hüttner I. Multicentric epithelioid angiosarcoma of the bone. Pitfalls in clinical and morphological diagnosis. Blood Cells Mol Dis 1996; 22:205-213.
13. Kabukcuoglu F, Kabukcuoglu Y, Livaoglu A, Ozagari A, Armagan R, Kuzgun U. Epithelioid hemangioendothelioma of bone. Acta Orthop Traumatol Turc 2006;40:324-328.
14. Santeusano G, Bombonati A, Tarantino U, Craboleda P, Marino B, Birbe R, Ortenzi A, Villaschi S. Multifocal epithelioid angiosarcoma of bone: a potential pitfall in the differential diagnosis with metastatic carcinomaAppl Immunohistochem Mol Morphol 2003; 11:359-363.
15. Wehrli BM, Janzen DL, Shokeir O, Masri BA, Byrne SK, O'Connell JX. Epithelioid angiosarcoma arising in a surgically constructed arteriovenous fistula: a rare complication of chronic immunosuppression in the setting of renal transplantation. Am J Surg Pathol 1998; 22:1154-1159.