

KEMİĞİN PRİMER KÜÇÜK HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE HİSTOPATOLOJİK AYIRICI TANI

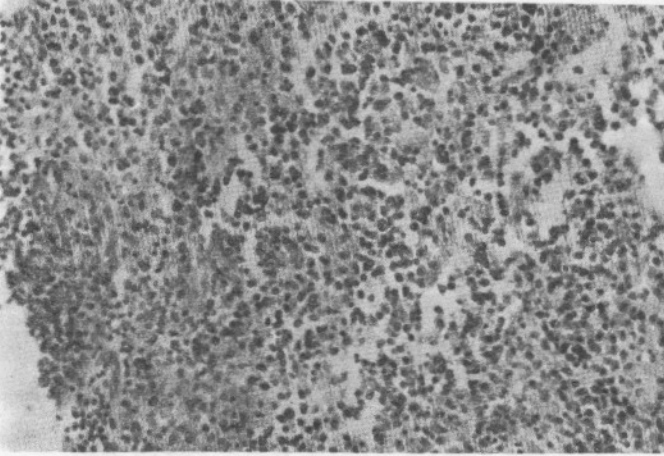
Öğ. Gr. Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU (*) • Prof. Dr. Günay GİRİŞKEN (*)

Kemiğin küçük hücreli tümörleri, birbirine benzer morfolojiye sahip, ayırıcı tanı güçlükleri doğurabilen bir tümör grubu olarak önem taşımaktadır.

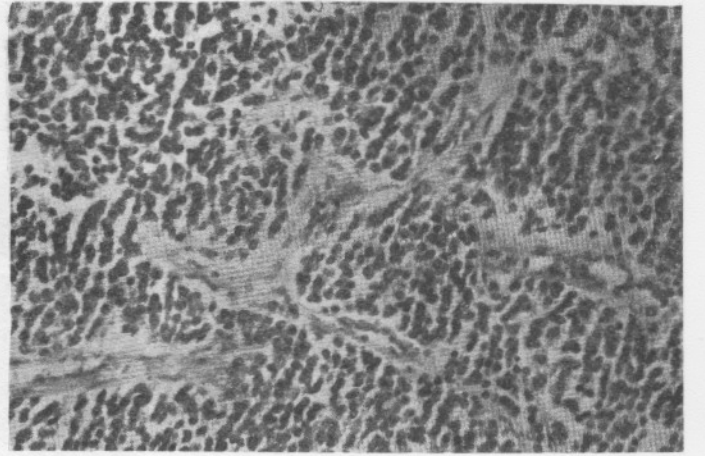
Bu tümör grubu içine Ewing sarkomu, küçük hücreli osteosarkom, mezenkimal kondrosarkom, lenfoma, primitif nöroektodermal tümör, metastatik nöroblastom girmektedir. Bazan, kronik osteomyelit bile yanıltıcı tanılara yol açabilmektedir (Resim 1).

Ewing Sarkomu: Malignitesi yüksek bir tümör olarak Ewing sarkomu histogenezi tam anlaşılamamış tümörler

* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: Kronik osteomyelit olgusunda mononükleer iltihap hücrelerinden oluşan yuvarlak hücreler ve endotelileri aktif kapillerler. (B-961/90, HEx200).



Resim 2: Ewing sarkomunda fibröz doku bantları ile bölünmüş tümöral hücre grupları. (B-3475/90, HEx200).

inde yer almaktadır. Elektron mikroskopik, immunohistokimyasal ve diğer çalışmalarla, tümörün primitif iskelet mezenkimi ya da destek retiküler hücrelerden köken aldığı bildirilmekle birlikte, son yıllarda yapılan deneysel bir çalışma nöral histogenezi gündeme getirmiş, primitif nöroektodermal tümörlerle sıkı ilişki belirtilmiştir (4, 16,19).

Tedavileri farklılık gösterdiği için bu tümörlerin, diğer küçük yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılması gereklidir.

Makroskopik olarak, genellikle kemik uzunluğunun yarısından azı tutuludur. Amputasyon piyesleri, genellikle tedavi sonrasında patoloğa geldiğinden, nekroz ve kanama gibi sekonder değişiklikler içerir. Bu alanlar dışında tümör, beyin dokusuna benzer nitelikte, yumuşak, gri-beyaz ve parlaktır. Stroma oluşturmayan tümör akıcı irin kıvamında olabileceğinden, makroskopik olarak osteomyelit ile karışabilir (16).

Histolojik olarak Ewing sarkomunun özellikleri tam anlamı ile patognomonik olmamakla birlikte oldukça spesifiktir. Karakteristik olarak, tümör, monoton görünüşlü, yuvarlak hücrelerin diffuz üreyişinden yapıldır. Hücreler normal lenfositten hafif büyük olup, ince ve dağınık kromatin ağına sahip, yuvarlak ya da hafif oval nüve içerirler. Nükleol genellikle küçük ya da yoktur. Mitoz boldur (16,19) (Resim 2).

Vakaların % 10'unda iri nükleol içeren, lobule çekirdekli, daha büyük tümöral hücreler gözlenir. Bu özellik atipik Ewing sarkomu ya da büyük hücreli Ewing sarkomu için tariflenmiştir. Bu türün, diğer klasik tipe göre farklı prognoz göstermediği bildirilmektedir (16,23). Özellikle, tedavi sonrasında Ewing sarkomuna ait tümör hücreleri artmış bir pleomorfizm ve dev hücre formasyonları gösterebilir. Bu tür vakalar osteosarkom, lenfoma ve histiositosis X grubu hastalıkların histolojik görüntüsü ile karışabilir (16).

Ewing Sarkomunda tümöral hücrelerin sitoplazma sınırları belirsizdir ve sitoplazmalarında ince köpüklü vakuoller ya da granüller vardır (10,19). Bu sitoplazma özelliği, nörojen tümörler, melanom ve myojen tümörlerden ayırma önem kazanır.

Hücre tabakaları, ince fibröz doku bantları ile bölünmüş olarak görülebilir. İskemik zondaki hücreler büzülüp, yuvarlaklaşarak, sitoplazma sınırları daha belirginleşip, bir lenfoma görüntüsü verebilir (16).

Vakaların % 5-10'unda, hücresel degenerasyonla bera-

ber, rozet benzeri yapılar görülebilir (1,10). Bazen ise, psödoalveoler patern ortaya çıkar ki, bu vakalarda metastatik nöroblastom ve alveoler rabdomyosarkom ile ayırıcı tanı gerekir.

Ewing sarkomunun tanısı sırasında PAS boyası, diastaz ile işleminden sonra kaybolan, hem intrasitoplazmik, hem matriks içi glikojeni gösterir (19,21,22). Ancak, formalin fiksyonunda glikojen ancak olguların % 50'sinde saptandığından, PAS negatif oluş, Ewing sarkomu tanısını reddettirmez. Vakaların % 12'sinde glikojenin saptanması çok güçtür. Ancak glikojenin tamamen yokluğu çok nadir olduğundan, özellikle tümörün periferik kısımlarından örneklemeye yapılıp araştırılmalıdır (16).

Retikulum boyasında, tümör hücre gruplarını kuşatan, ince bir retikulum ağı gözlenir (10,22).

İmunohistokimyasal analizde Ewing sarkomu vimentin ve kollagenin bazı tipleri için pozitif olup, bazan keratin için bile pozitif boyanabilmektedir. Ayrıca NSE + liği de bildirilmiştir (19).

Biokimyasal olarak, ölçülebilir kollagen yokluğu bu tümörü kondrosarkom ve osteosarkomdan ayırır (16).

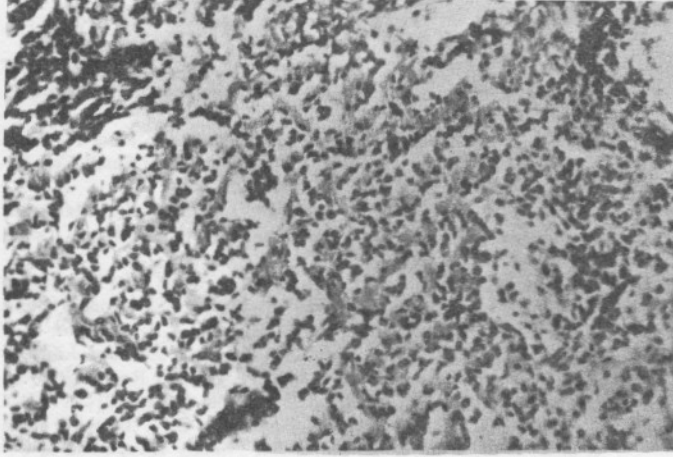
Kemiğin Küçük Hücreli Osteosarkomu: Kemiğin primer habis tümörleri içinde, ikinci sırayı alan osteosarkomlar arasında, histolojik olarak Ewing sarkomuna benzeyen, küçük hücreli osteosarkom nadir olup % 1'lik bir görülme sıklığı oluşturmaktadır (2,13).

Bu tümör, kendine özgü bir histogeneze sahip olup, osteoid üreten küçük yuvarlak hücrelerden yapıldır. Tümör hücreleri uniform, kompakt, küçük hücreler olup, genellikle berrak sitoplazmalıdır. Nüve, ovoid ya da yuvarlak, ince kromatindir (Resim 3).

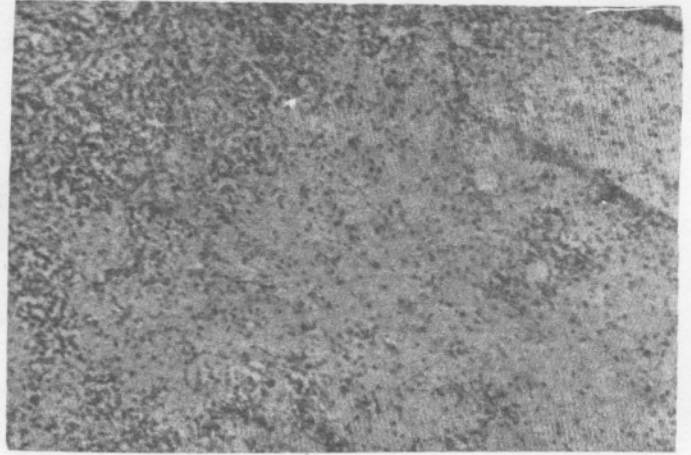
Nekroz, Ewing sarkomunda olduğu gibi yaygın değildir. Ewing sarkomundan farklı olarak, ince duvarlı bir kapiller ağı seçilir (12).

Tümör hücreleri arasında, değişik miktarlarda, ancak genellikle küçük bir odak halinde ince osteoid madde ya da primitif kemik oluşumu mevcuttur. Osteoid maddeyi bulmak zor olmakla birlikte, tümör hücreleri tarafından osteoid yapımı, osteosarkom tanısı için değişmez bir bulgudur (2,12,13,18).

Bazan osteoid maddeye eşlik eden kondroid madde mevcut olabilir. Bu tür kondrosarkomatöz alanlar, mezenki-



Resim 3: Küçük hücreli osteosarkom olgusunda ince osteoid madde etrafına dizilmiş, küçük, oldukça uniform atipik osteoblastlar. (B-8791/91, HEx200).



Resim 4: Mezenkimal kondrosarkomda, andiferansiye yuvarlak mezenkimal hücrelere komşu malign kıkırdak adacıkları. (B-14783/90, HEx80).

mal kondrosarkom ile karışabilirse de, mezenkimal kondrosarkomda tümöral kemik yapımı yoktur (13).

Bazı çalışmacılar, tümör hücrelerinde glikojen pozitifliği saptamışlardır. Tedaviye yanıtları farklı olduğundan, bu tür olgularda Ewing sarkomundan ayırım için ara matriks, yani osteoid mutlaka aranmalıdır (2,12,13).

Mezenkimal Kondrosarkom: Kemikğin nadir görülen primer tümörlerinden olup, andifferansiye mezenkimal hücreler, habis kıkırdak adacıkları ve hemangioperisitomaya benzer alanlardan yapılıdır (Resim 4).

Makroskobik olarak lobüle, yumuşak ya da sertçe, gri-pembe renkli olup, değişik oranlarda kalsifikasyon odakları ve nekroz içerir (8,18).

Histolojik olarak değişmez elemanlardan biri, farklılaşmamış mezenkimal hücrelerdir. Bunlar yuvarlak ya da ovo-iddir (8,18,20). Yuvarlak hücrelerin baskın olduğu tümörler, özellikle Ewing Sarkomu ya da diğer yuvarlak hücreli tümör-

lerle karışabilir (11). Bu özellikle tümöral kıkırdak üretimi küçük alanda ise ve kıkırdak farklılaşmasının görülmeyeceği durumlarda söz konusudur. Seyrek olarak ise kıkırdak adacıkları baskın olabilir. Ancak, tipik vakalarda kesit yüzeyinin yaklaşık % 50'si kıkırdaktan yapılıdır (14). Kıkırdak adacıklarının anaplazisi değişkendir (18). Bazan bu adacıklarda kalsifikasyon odakları ve metaplazik ossifikasyon görülebilir (8,20). Eğer bu odaklar küçük ise, osteosarkom ile karışabilir. Ancak buradaki osseöz elemanlar metaplazik olup, tümöral değildir ve matriks tümör hücreleri tarafından yapılmaz.

Bazan, hemangioperasitoma benzer alanlar gözlenebilir. Ancak, bu alanların ultrastrüktürel olarak, gerçek damarsal özellik taşımadığı saptanmıştır (14).

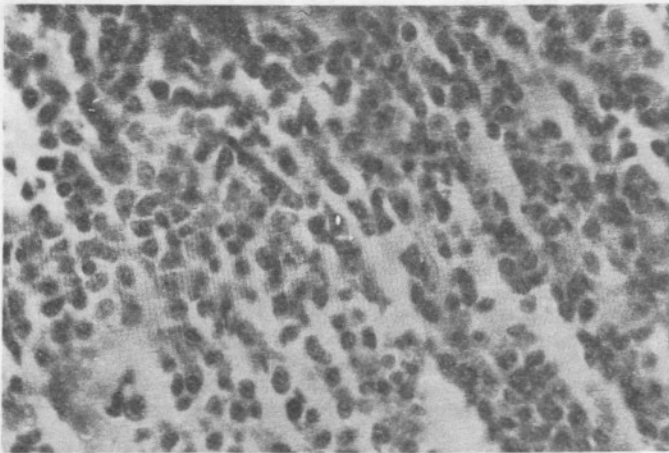
Diğer bir patern, fibrosarkoma benzer fusiform hücrelerin demet tarzında üreyişidir. Fakat, tümörün periferik kısımları lobüle olup, çevre dokuya itilme şeklinde büyüyerek kıkırdak genezini destekler (14,18).

Tümöral hücre gruplarını kuşatan retikulum ağı, kalın ve yoğundur. Bazı olgularda sitoplazmik PAS pozitifliği saptanabilir (18). Ewing Sarkomu gibi, mezenkimal kondrosarkomun da glikojen pozitifliği göstermesi ile, özellikle küçük biopsi materyalinde, kıkırdak yapımı da az ise karışıklıklara yol açabilir. Ancak, Ewing sarkomunda iğsi hücre ve tümöral kartilaj yoktur.

Primer Kemik Lenfoması: Kemikğin primer lenfoması seyrek görülen, klinikopatolojik açıdan kendine özgü bir tümördür (5,6,7,9,19).

Makroskobik olarak yumuşak, gri-pembe ve granüler görünümlüdür. Kemikğin trabeküler yapısını koruyarak, ilik kavitesi içine girer ve kemikte yama tarzında destrüksiyona yol açar (7,19).

Primer kemik lenfomalarının çoğu büyük hücrelidir. Bu hücreler, az ya da çok lenfoid seriye benzer atipik elemanlar olup, diffüz üremişlerdir (Resim 5). Ewing sarkomuna oranla, hücreler tek tek durur ve sitoplazma sınırları belirgindir. Nüveler daha koyu boyanır. Halbuki Ewing sarkomunda, hücreler daha koheziv ve sarkomatözdür (19). Ancak, tüm bu özellikler uygun olarak fikse edilip, boyanmış dokular için geçerlidir. Çeşitli artefaktlarla bozulmuş dokuda kronik osteomyelit, nöroblastom, lenfoma ya da Ewing



Resim 5: Primer kemik lenfomasında lenfoid seri hücrelerine benzer nükleoları belirgin, tek tek duran atipik mononükleer hücreler. (B-1933/89, HEx500).

sarkomu arasında ayırıcı tanı yapmak oldukça güçleşebilir. Ayrıca bazan tümöral lenfositler arasındaki yoğun fibrozis nedeni ile sarkomla karışabilir (9).

Lenfomanın diğer bir özelliği, kemik iliğinin total obliterasyonudur.

Nükleer özellikler anaplazinin derecesini belirlemekle birlikte, nodal lenfomalardan farklı olarak biyolojik ve morfolojik bir sınıflamaya tabi tutulmamış primer kemik lenfomalari, gerçekte heterogen bir grup oluşturlar (6).

Nodal lenfomalarda uygulanan çeşitli sınıflamaların, herhangi bir modifikasyon yapılmaksızın primer kemik lenfomasında uygulanıp uygulanamayacağı henüz tam olarak bilinmemektedir. Hücre tipini belirleyen immunolojik veriler henüz tam kesinleşmemiştir, ancak hakim olan tip B fenotipidir (7,9,19). Ultrastrüktürel özelliklerin nodal ya da ektranodal lenfomalarla aynı olduğu bildirilmekle birlikte henüz anlamlı ve kullanılabilir bir sınıflama yoktur ve bunun yapılabilmesinin güçlüğü vakaların azlığından kaynaklanmaktadır (9,19).

Özel boya yöntemlerinden PAS ve diastazlı PAS genelde negatiftir (7). Retikulum boyasında özellikle pleomorfik nükleer özellikler gösteren, eski adı ile retikulosarkomda tek tek hücreleri kuşatan retikulum ağı görülür (3,6,7).

Immunolojik belirleyicilerden LCA pozitifliği ya da B ve T hücre işaretleyicileri ile lenfoid orijin gösterilebilir. Ancak dekalsifikasyon, ya da yaygın nekroz nedeni ile immunohistokimya güvenilir sonuçlar vermeyebilir (19).

Primer kemik lenfomasında birbiri ile ilişkili prognostik sonuçlar veren ve ortak kullanımı henüz oluşmamış sınıflamalar ve vaka azlığı nedeni ile, hastalık hakkında bilgilerimizin artması için daha çok vakaya, daha çok deneyime ihtiyacımız olduğu açıktır (5,9).

Kemiğin Primitif Nöroektodermal Tümörü: Çok seyrek olan bu tümör nöral crest orijinli malign tümörlerin (periferik nöroblastom. Askin tümörü gibi) kemik yerleşimli eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Metastik nöroblastomdan farklı olarak tek bir kemik tutuludur. Bu tümörün Ewing sarkomundan ayrı bir tümör olarak ele alınması gerektiği hâlâ tartışmalıdır (15,19).

Mikroskobik olarak tümör, Ewing sarkomuna benzer özellikler taşır.

Histolojik incelemede tümörün küçük, hiperkromatik nüveli, sitoplazma sınırları belirsiz, yuvarlak hücrelerin diffüz üreyişinden yapıldığı olduğu görülür. Arada nöroblastomdakine benzer ince nörofibriller seçilebilir. Bazı hücrelerde sitoplazmik uzantı mevcut olup, hücreler daha şişkince ovoid şekildedir. Homer-Wright tipi rozetlerin varlığı ayırıcı tanıda önem taşır.

Retikulum boyasında tümör gruplarını kuşatan bir lif paterni görülür. PAS boyasında glikojen hücrelerin çoğunluğunda negatiftir. Hücreler immunohistokimyasal olarak NSE ve Leu-7 pozitifliği gösterir (15).

Morfolojik olarak birbirine benzer özellikler taşıyan bu tümörlerin ayırıcı tanısı için biopsi alırken ve patolojik inceleme sırasında bazı hususlara dikkat etmek gereklidir. Ewing sarkomu yönünde klinik ön tanı kuvvetli ise, ya da herhangi bir yuvarlak hücreli sarkom ön tanısı varsa elektron mikroskobu için örnek ayrılmalıdır. Ayrıca lenfoma belirleyicilerinin çalışmasına ve ince sitolojik ayrımının incelenebilmesine olanak verecek dokundurma preparatları yapılmalı ve bir miktar doku glikojen boyası uygulanabilmesi için % 80-90'lık alkolde tesbit edilmelidir (16).

KAYNAKLAR

1. Akhtar M., Ali M.A., Sabbah R.: Aspiration Cytology of Ewing's Sarcoma. Light and Electron Microscopic Correlations. *Cancer* 56: 2051-2060, (1985).
2. Bertoni, F., Present D., Bacchini H., Pignatti G., Picci P., Campanacci M.: The Istituto Rizzoli Experience With Small Cell Osteosarcoma. *Cancer* 64: 2591-2599, (1989).
3. Boston H.C., Dahlin D.C., Ivins J.C., Cupps R.E.: Malignant Lymphoma (So-called Reticulum Cell Sarcoma) of Bone. *Cancer* 34: 1131-1137, (1974).
4. Cavazzana A.O., Miser J.S., Jefferson J., Triche T.J.: Experimental Evidence for a Neural Origin of Ewing's Sarcoma of Bone. *Am J Pathol* 127: 507-518, (1987).
5. Clayton F., Butler J.J., Ayala A.G., Ro J.Y., Zornoza J.: Non-Hodgkin's Lymphoma in Bone. Pathologic and Radiologic Features With Clinical Correlates. *Cancer* 60: 2494-2501, (1987).
6. Dosoretz D.E., Raymond A.K., Murphy G.F., Doppke K.P., Schiller A.L., Wang C.C., Suit H.D.: Primary Lymphoma of Bone, The Relationship of Morphologic Diversity to Clinical Behavior. *Cancer* 50: 1009-1014, (1982).
7. Howat A.Jb, Thomas H., Waters K.D., Campbell P.E.: Malignant Lymphoma of Bone in Children. *Cancer* 59: 335-339, (1987).
8. Huvo A.G., Rosen G., Dabska M., Marcove R.C.: Mesenchymal Chondrosarcoma. A Clinicopathologic Analysis of 35 Patients With Emphasis on Treatment. *Cancer* 51: 1230-1237, (1983).
9. Kluin P.M., Slootweg P.J. et al: Primary B. Cell Malignant Lymphoma of the Maxilla With a Sarcomatous Pattern and Multilobated Nuclei. *Cancer* 54: 1598-1605, (1984).
10. Lombart-Bosch A.L., Blache R., Peydro O Laya A.: Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's Sarcoma: Typical and Atypical Forms. *Cancer* 41: 1362-1373, (1978).
11. Malhotra C.M., Doolittle C.H., Dodil J.V., Veziridis M.P.: Mesenchymal Chondrosarcoma of the Kidney. *Cancer* 54: 2495-2499, (1984).
12. Martin C.M., Dwyer A., Kissane J.M., Costa J.: Small-Cell Osteosarcoma. *Cancer* 50: 990-996, (1982).
13. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H.: Bone Tumors. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation. Edt. J. M. Mirra Vol I, Ist ed. Philadelphia, London, Lea and Febiger. P: 326, (1989).
14. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H.: Bone Tumors. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation. Edt. J. M. Mirra Vol I, Ist ed. Philadelphia. London, Lea and Febiger P: 582-586, (1989).
15. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H.: Bone Tumors. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation. Edt. J. M. Mirra Vol. Ist ed. Philadelphia London, Lea and Febiger P: 848-855, (1989).
16. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H.: Bone Tumors. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation, Edt. J. M. Mirra Vol II, Ist ed. Philadelphia, London, Lea and Febiger. P: 1088-1117, (1989).
17. Mirra J.M., Picca P., Gold R.H.: Bone Tumors. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations. Edt. J. M. Mirra, Vol II, Ist ed. Philadelphia London, Lea and Febiger. P: 1149-1173, (1989).
18. Nakashima Y., Unni K.K., Shives T.C., Sweet R.G., Dahlin D.C.: Mesenchymal Chondrosarcoma of Bone and Soft Tissue. *Cancer* 57: 2444-2453, (1986).
19. Rosai J.: Ackerman's Surgical Pathology Edt. G. Stamathis Vol II, 4 th ed. St. Louis. Toronto, Washington, D.C., The C.V. Mosby Company, P: 1499-1501, (1989).
20. Scheithauer B.W., Rubinstein L.J.: Meningeal Mesenchymal Chondrosarcoma. *Cancer* 42: 2744-2752, (1978).
21. Teles N.C., Rabson A.S., Pomeroy T.C.: Ewing's Sarcoma: An autopsy Study. *Cancer* 41: 2321-2329, (1978).
22. Wigger H.J., Salazar G.H., Blanc W.A.: Extra skletal Ewing Sarcoma. An Ultrastructural Study. *Arch Pathol Lab Med.* 110: 446-449, (1977).
23. Wilkins R.M., Pritchard D.J., Burgert E.O., Unni K.K.: Ewing's Sarcoma of Bone Experience With 140 Patients. *Cancer* 58: 2551-2555, (1986).