

Kondrosarkoma varyantları:

Dediferansiye kondrosarkom, menzenşimal kondrosarkom, şeffaf hücreli kondrosarkom, ekstraskeletal miksoid kondrosarkom
(6 vaka üzerinde klinikopatolojik çalışma)

Dr. Mustafa Tunç* Dr. Ayşe Sertçelik** Dr. Zişan Özgüler**

ÖZET

Bu çalışmada, üç dediferansiye kondrosarkom (KS), bir mezenşimal KS, bir şeffaf hücreli KS ve bir ekstraskeletal miksoid KS vakası, son literatür bilgileri eşliğinde ayrıntılı olarak incelenmiştir.

GİRİŞ

Kondrosarkoma (KS) varyantlarının çoğunluğu son 20 yıl içerisinde tanımlanmış olup, dediferansiye KS dışındakiler oldukça seyrek görüldüğü için tanınması güç vakalardır.

Son 10 yıl içerisinde rastladığımız vakalarımızın, arşivlerimizden klinik verilerini ve radyografilerini elde edebildiğimiz üç Dediferansiye KS, bir Mezenşimal KS, bir Şeffaf hücreli (Clear cell) KS ve bir ekstraskeletal miksoid KS vakalarını son literatür bilgileri eşliğinde ayrıntılı olarak inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1982-1992 yılları içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi anabilim dalında tanı almış üç dediferansiye, bir mezenşimal, bir şeffaf hücreli ve bir ekstraskeletal miksoid kondrosarkom vakası incelenmiştir.

Arşivimizdeki Hematoksilin-Eozin boyalı kesitler yanı sıra toluidin blue, alcian blue, musicarmen, PAS gibi özel histokimyasal yöntemler kullanılmıştır.

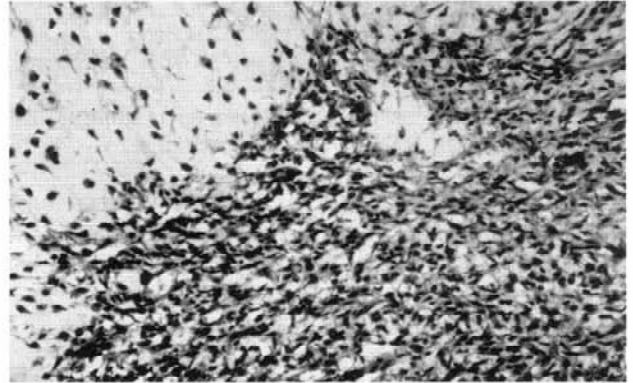
Tüm vakaların dosyaları ve radyografileri İbni Sina ve Cebeci Hastanesi arşivlerinden çıkartılmış ve klinik, radyolojik, mikroskopik bulgular eşliğinde incelenerek yeniden değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Üç dediferansiye KS, bir mezenşimal KS, bir şeffaf

SUMMARY

Three dedifferentiated chondrosarcoma, one mesenchymal chondrosarcoma, one clear cell chondrosarcoma, and one extraskeletal myxoid chondrosarcoma cases were evaluated pathologically and clinically, based on recent literature.



Resim 1: Kondrosarkomatöz saha ve bundan keskin sınırla ayrılan malign fibröz histiositom (MFH) benzeri sarkomatöz saha. Dediferansiye KS (Hematoksilin-Eozin, X100).

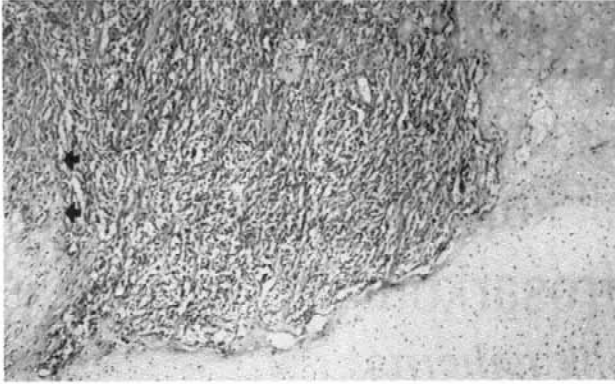
hücreli KS ve bir ekstraskeletal miksoid KS olmak üzere toplam 6 vaka incelenmiştir.

Dediferansiye KS vakalarımızın 2'si kosta, 1'i femur yerleşimlidir. Bunlardan kosta yerleşimli 32 yaşında erkek vakamız yaygın yumuşak doku kitleleri oluşturmuştur.

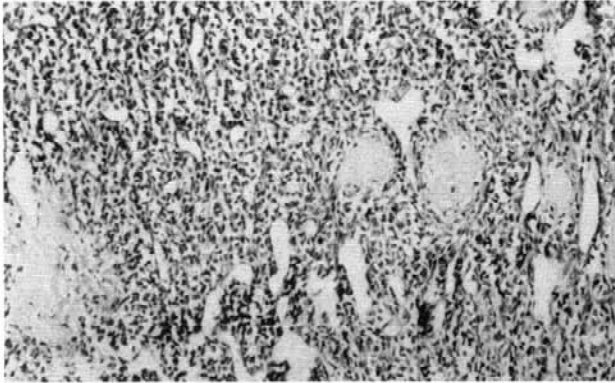
Santral-periferik ayrımı yapılamıyordu. Ancak kosta-daki kondrosarkomalar, özellikle dediferansiyasyon gösterenler büyük olasılıkla santral başlangıçlıdır. Bu vaka-da grade II konvansiyonel KS ve bununla keskin sınırla ayrılan miksoid KS sahası izlenmiştir. (Resim 1) Diğer dediferansiye KS vakalarımız da (35 yaşında, kadın, kosta ve 78 yaşında kadın, femur) santral yerleşimli idi. Her 2 vaka grade II miksoid-hyalin konvansiyonel KS sahası ve

* Denizli Devlet Hastanesi Patoloji Uzmanı.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 2: Kondrosarkomatöz ve iğsi hücreli sarkomatöz sahalar arası keskin sınırlama. Bunlar yer yer ise tedrici geçiş göstermektedir (Oklar), (H-E, X40).



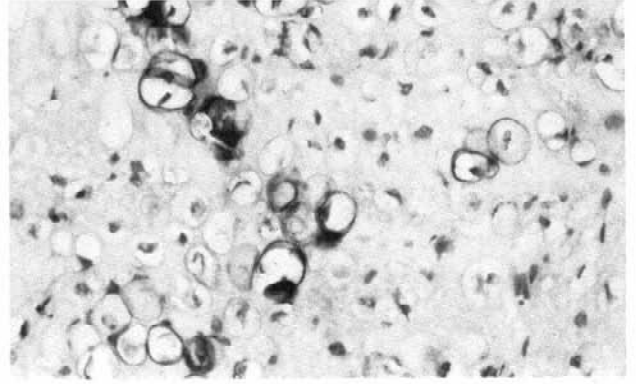
Resim 3: Hemanjioperisitom benzeri sarkomatöz stroma içerisinde kırkırdak adaları. Mezansimal KS (H-E, X100).

bundan keskin sınırla ayrılan, kosta yerleşimli olanda malign fibröz histiositom, femur yerleşimli olanda ise fibrosarkom benzeri (Resim 2) saha izlenmiştir. Yapılan incelemede, her iki vakada, kondrosarkomatöz saha ile spindle hücreli sarkomatöz sahaların birbirine geçiş gösterdiği bir kaç küçük sahanın varlığı dikkati çekmiştir. (Resim 2)

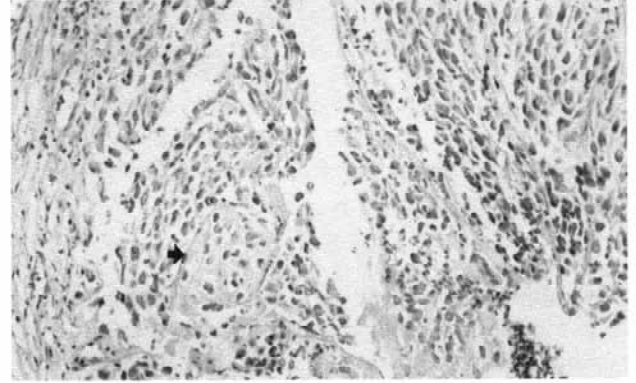
Mezansimal KS vakamızda hemanjioperistom benzeri sarkomatöz doku içerisinde çok sayıda küçük, hyalin kırkırdak adaları izlenmiştir. Bu adalarda mezansimal hücrelerin hyalin kırkırdığa doğru yavaş yavaş geçiş gösterdiği dikkati çekmiştir. (Resim 3)

Şeffaf hücreli KS vakamızda ise hafif lobülasyon gösteren tümör yapısı içinde şeffaf hücreler ve metaplastik woven kemik gelişim sahaları izlenmiştir. Bazı tümör hücreleri çevresinde ince "lace-like" kalsifikasyon görülmüştür (Resim 4). Hücreler santral veziküler nükleuslu olup, hafif nükleus atipisi bulundurmaktaydı.

İskelet dışı yerleşimli KS vakamızda ise iyi sınırlı nodüllerden oluşan tümör yapısı izlenmiştir. Nodüller içerisinde müsinöz-miksoid zemin içinde kondroblast özelliğinde hücrelerin kordon ve diziler oluşturduğu görülmüştür. Matris, alcian blue ve koloidal iron ile kuvvetli, musi-



Resim 4: Hyalin kondroid matris içerisinde, çevresinde Lacelike kalsifikasyon bulunduran şeffaf stoplazmalı hücreler. Şeffaf hücreli KS (H-E, X200).



Resim 5: Miksoid matris içinde kordonlar oluşturan kondroblast benzeri hücreler. ok: Konvansiyonel KS odağı. Ekstraseketal miksoid KS (H-E, X100).

carmen ile zayıf (+) boyanmış, hücreler PAS (+) reaksiyon vermiştir. Yer yer lakünaları belirgin konvansiyonel KS sahaları izlenmiştir (Resim 5).

TARTIŞMA

İlk olarak 1971 yılında Dahlin ve Becboud rekürrens gösteren KS'ların bazen kırkırdak materyalden keskin sınırla ayrılan, genellikle kemik dışında, periferde yer alan dediferansiye sarkom sahası içerdiğini belirtmişlerdir.⁴ KS'ların yaklaşık %10-20'si dediferansiye sarkom geliştirmektedir.^{4,8,9,13,15} Dediferansiye KS'da iyi diferansiye KS ile yüksek gradeli non-kondromatöz sarkomanın birbirlerine geçiş göstermeksizin birlikte bulunmaları, eğer geçiş gösterirse bunun spindle hücreli yüksek grade'li KS olarak adlandırılmaları gerektiği söylenir.^{14,13} Halbuki Mirra ve ark.yer yer keskin sınırlanma görülen, diğer sahaların ise kırkırdak matris üretimini bırakarak spindle şekil alan ve fibrosarkomatöz hücreye geçiş gösteren tümörleri de dediferansiyasyon olarak nitelendirmiştir.^{15,16} Burada tartışmanın esas kaynağı; dediferansiye KS'nın 2 farklı hücreden mi köken aldığı, yoksa KS'nın ileri bir transformasyonu sonucu mu geliştiğinde görüş birliği olmamasıdır. Sa-

nerkin ve Woods, benign encondroma ile sarkomanın beraberce bulunduğu 6 vaka yayınlanmışlar ve fibrosarkom komponentinin fibröz skar dokusundan gelişebileceğini iddia etmişlerdir.²¹ Ancak Mc Carthy ve Dorfman, encondroma ve düşük grade'li KS vakalarının çevresinde fibroblastik reperatif bir saha bulunmadığını, bu yüzden dediferansiye fokusun kıkırdak içinden bir transformasyon sonucu gelişmiş olması gerektiğini belirtmiştir.¹³ Daha sonra yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda bunu desteklemiştir.⁸ Bugün için en çok kabul edilen görüş budur. Son yıllarda dediferansiye KS'da sarkomatöz sahaların kondroid elemanların dediferansiyasyonu sonucu değil, diferansiye olmayı başaramayan primitif mezenşimal hücre klonlarının proliferasyonu sonucu, düşük grade'li KS sahasının ise diferansiye olmayı başarabilen 2. bir hücre klonundan geliştiği fikri ortaya atılmıştır.^{1,9,19,27} Skuamöz hücreli Ca. ile KS'nin beraber görüldüğü vakada bu hipotezle açıklanabilir.¹¹ Dahlin dediferansiyasyonun bazı KS'larda zamanla görülen normal bir değişiklik olduğunu söylemiştir.⁴ Dediferansiye kondrosarkoma'nın primer ve sekonder santral kondrosarkoma ile aynı kemikleri tutması, primer düşük grade'li KS'dan 8, yüksek grade'li KS'dan 2-4 yıl sonra ortalama 60 yaşında görülmesi bunu desteklemektedir.¹⁵

Bizim dediferansiye KS vakalarımızda KS ve spindle hücreli sarkoma sahaları yer yer keskin sınır yapmakta, yer yer ise birbirine geçiş göstermektedir. Bu yüzden biz, dediferansiye KS'nin, en azından bir kısmının, kıkırdak elemanlarının ileri bir transformasyonu sonucu geliştiğine inanıyoruz.

Mezenşimal KS sıklıkla iskelet sisteminde yerleşir. Yumuşak doku tutulumu daha nadirdir.^{3,17} Huvos ve ark. 1983 yılına kadar yayınlanmış mezenşimal KS vakalarının %78 iskelet, %22 ise kemik dışı tutulum gösterdiğini saptamıştır. İskelet dışı tutulum sıklıkla sırasıyla; beyin ve meninksler, uyluk, retroperiton ve bacak kaslarında, iskelet tutulumu ise en sık kosta, femur ve çene kemiklerinde görülmüştür.^{7,15,17,20.}

Hutter ve ark.'nın primitif multipotansiyel primer kemik sarkomu adıyla yayınladıkları vakaların en azından bir kısmının mezenşimal KS olduğu kabul edilmektedir.^{17,20}

Ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal çalışmalar bu tümörü ilk tarifleyen Lichtenstein ve Bernstein'in öne sürdüğü kondroblastik diferansiyasyon gösteren primitif mezenşimin bir neoplazmi olduğu fikrini desteklemiştir. Mezenşimal KS'nin immünofenotipik ve ultrastrüktürel özellikleri embriyonik kıkırdak ile benzer yapıdadır.^{23,25}

Mezenşimal KS karakteristik görünümü ile genellikle teşhis zorluğu göstermez. Ancak bazen bol stoplazmik glikojen içererek Ewing tümörü ile karışabilir. Ancak kondroid matriks içeren bölgeler Ewing tümöründe bulunmaz. Küçük hücreli osteosarkoma ile de karışabilir. Ama osteosarkomada hücreler osteoid üretir. Dediferan-

siye KS ile karıştırılabilir. Ancak dediferansiye KS'da sarkom sahası genellikle büyük hücrelerden oluşur ve kıkırdak ile genellikle keskin sınırlanma gösterir.¹⁷

Huvos ve ark. mezenşimal KS'yı histolojik olarak hemanjiooperisitoid komponenti baskın olanlar ve küçük hücreli indiferansiye patern olarak 2'ye ayırmış ve küçük hücreli tipin kemoterapi ve radyoterapiye daha iyi cevap verdiğini ileri sürmüştür.⁷

Vakamızın yaşı (26) ve yerleşim yeri (orbita alt duvarı) sık görülen yaş ve yerleşimdedir. Histolojik olarak hemanjiooperisitoid komponent baskındır. Bu sarkomatöz stroma çok sayıda odakta hyalin kıkırdak diferansiyasyonu göstermektedir. Ancak tariflenen 4 tip hücre görülmemiştir. Zaten bu 4 tip hücre ayrımının prognostik veya diagnostik bir önemi olmadığı için saptanmasını gerekli görmedik.

Unni ve ark. şeffaf hücreli KS'yı ilk olarak tanımladıkları makalelerinde, tümörün daha çok proksimal femur ve humerusu tutmaları, diğer KS'ların aksine epifiz ve komşu metafizi tutmaları, histolojisinde benign multinükleer dev hücreler ve bazı tümör hücrelerinin çevresinde kalsifikasyon hattı olması, radyografisinin benign görünümlü olması ile kondroblastomaya benzediğini vurgulamıştır. Kondroblastomanın genellikle daha genç yaşta görüldüğünü, bununda şeffaf hücreli KS'nin kondroblastomanın malign değişimi sonucu ortaya çıkmış olabileceğini ifade etmiştir.²⁸ Ancak özellikle operatif manüplasyonlar sonrasında, histolojik olarak klasik kondroblastomadan ayrılamayan, yaygın akciğer metastazları sonucu fatal seyreden kondroblastom vakalarında bildirilmiştir.^{5,10}

Elektronmikroskopik çalışmalarda immatür kondroblast ile matür kondrosit arasında değişik diferansiyasyon aşamalarında kondroid hücreler görülmüştür. Hücreler bol glikojen içerir.⁶ Işık mikroskobunda matür kondrositlerin bol olduğu sahalar konvansiyonel KS sahaları şeklinde görülür.²⁶ Şeffaf hücreli KS'nin diğer bir özelliğinde multiple kemik tutulumu gösterebilmesidir.²⁸

40 yaşında, erkek hastanın femur proksimalinde yer alan şeffaf hücreli KS vakamız en sık görülen yaş ve lokalizasyondadır. Histolojisi bunun için tipiktir. Ancak kondroblastomayı hatırlatan multinükleer dev hücreler bulunduran sahalar ve konvansiyonel KS sahaları vakamızda görülmedi. Belli belirsiz lobülasyon gösteren tümör içinde, santral veziküler nükleuslu şeffaf sitoplazmalı hücreler görüldü. Arada bol miktarda metoplastik woven kemik izlendi. Bazı hücrelerin çevresinde kondroblastomaya benzer şekilde ince kalsifikasyon hattı görüldü.

Şeffaf hücreli KS kondroblastoma, osteoblastoma, konvansiyonel KS ve metastatik tümörlerden ayrılmalıdır.^{26,28} Kondroblastomada tipik hücreler oval-spindle şekilli, girintili nükleuslu, hafif asidofil stoplazmalıdır. PAS (+) şeffaf hücreler yoktur. Woven kemik metaplazi sahaları osteoblastoma ile karıştırılabilir. Şeffaf hücreler ile re-

nal cell Ca. metastazı zannedilebilir. Renal Cell Ca.'da hücreler hem glikojen, hem yağ içerirken şeffaf hücreli KS'da sadece glikojen içerir.^{6,26}

Ekstraskeletal KS ilk olarak 1953 yılında Stout ve Verner tarafından tariflenmiştir.²⁴ Daha sonra Enzinger ve Shiraki 34 vaka yayınlamıştır. Bunun üzerine, 1943 yılında Stewart ve 1973 yılında Martin ve ark. tarafından kordoid sarkoma adı ile yayınlanan vakaların ekstraskeletal mik-

soid KS ile aynı özellikleri taşıdığı görülmüştür.^{2,12,14,18,29} Bu gün bu iki tümörün aynı tümör olduğu veya en azından çok yakın ilişkili oldukları kabul edilmektedir. Hatta kondroid kordoma adı ile yayınlanan vakaların bir kısmının da gerçekte miksoid kondrosarkom olduğu düşünülmektedir. Kondroid kordomaların diğer kordomaların aksine iyi prognoz göstermeleri bunun bir kanıtı olarak düşünülmektedir.²²

KAYNAKLAR

- 1 Abenoza P, Neuman MP, Maniver C, Wiak MR. Dedifferentiated Chondrosarcoma: An ultrastructural study of two cases, with immunohistochemical correlations. *Ultrastruc Pathol* 10:529, 1986.
- 2 Alho A, Connor JF, Mankin HJ, Schiller AL, Campbell CJ. Assessment of malignancy of cartilage tumors using flow cytometry. A preliminary report. *J Bone Joint Surg (Am)* 65: 779, 1983.
- 3 Bertoni F, Picci P, Bacchini P, Capanna R, Innocenti V, Bacci G, Campanacci M. Mesenchymal Chondrosarcoma of bone and soft tissue. *Cancer* 52:533, 1983.
- 4 Dahlin DC, Bea. out JW. Dedifferentiation of low grade chondrosarcomas. *Cancer* 28: 461, 1971.
- 5 Enneking WF, Campanacci M. Course on musculoskeletal pathology. Bologna, 1992.
- 6 Faraggiana T, Sender B, Glicksman P. Light and electron-microscopic study of clear cell chondrosarcoma. *Am J Clin Pathol* 75: 117, 1981.
- 7 Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer* 51: 1230, 1983.
- 8 Jaworski RC. Dedifferentiated chondrosarcoma. An Ultrastructural study. *Cancer* 53: 2674, 1984.
- 9 Johnson S, Tetu B, Ayala AG, Chowla SP. Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (Dedifferentiated chondrosarcoma). 1-A Clinicopathologic study of 26 cases. *Cancer* 58: 278, 1986.
- 10 Kyriakos M, Land VJ, Penning HL, Parker SG. Metastatic chondroblastoma. Report of a fatal case with a review of the literature on atypical, aggressive and malignant chondroblastoma. *Cancer* 55:1770, 1985.
- 11 Ling LL, Steiner GC. Primary multipotential malignant neoplasia of bone; Chondrosarcoma associated with squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 17:317, 1986.
- 12 Martin RF, Melnick PJ, Warner NE, Terry R, Bullock WK, Schwinn CP. Chordoid sarcoma. *Am J Clin Pathol* 59: 623, 1973.
- 13 Mc Carthy EF, Dorfman HD. Chondrosarcoma of bone with dedifferentiation. A study of eighteen cases. *Hum Pathol* 13:36, 1982.
- 14 Miettinen M, Lehto V, Dahl D, Virtanen I. Differential diagnosis of chordoma, chordoid and ependymal tumors as aided by anti-intermediate filament antibodies. *Am J Pathol* 112: 160, 1983.
- 15 Mirra JM. Bone tumors. Clinical, radiologic and pathologic correlation. Lea&Febiger, Philadelphia, 1989.
- 16 Mirra JM, Marcove RC. Fibrosarcomatous dedifferentiation of primary and secondary chondrosarcoma. Review of five cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 56: 285, 1974.
- 17 Nakashima Y, Unni KK, Shieves TC, Sweet RG, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer* 57: 2444, 1985.
- 18 Povysil C, Matejovsky Z. A comparative ultrastructural study of chondrosarcoma, chordoid sarcoma, chordoma, and chordoma perifericum. *Path Res Pract* 179: 946, 1985.
- 19 Rywlin AM. Chondrosarcoma of bone with "dedifferentiation". *Hum Pathol* 13: 963, 1982.
- 20 Salvador AH, Beabout JW, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma. Observations on 30 new cases. *Cancer* 28: 605, 1971.
- 21 Sanerkin NG, Woods CG. Fibrosarcomatous and malignant fibrous histiocytomata arising in relation to enchondromata. *J Bone Joint Surg (B)* 61: 366, 1979.
- 22 Schajowicz F. Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. New York, Springer, 1981.
- 23 Steiner GC, Mirra JM, Bullough PG. Mesenchymal chondrosarcoma. A study of ultrastructure. *Cancer* 32: 461, 1971.
- 24 Stout AP, Verner EW. Chondrosarcoma of the extraskeletal soft tissues. *Cancer* 6:582, 1953.
- 25 Swanson PE, Lillemoen TJ, Manivel JC, Wiak MR. Mesenchymal chondrosarcoma. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 114: 943, 1990.
- 26 Taconis WK. Clear cell chondrosarcoma: Report of three cases and review of the literature. *Diagn Imag Clin Med* 55: 219, 1986.
- 27 Tetu B, Ordonez NG, Ayala AG, Mackay B. Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (dedifferentiated chondrosarcoma) II. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 58: 287, 1986.
- 28 Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Chondrosarcoma: Clear cell variant. *J Bone Joint Surg (Am)* 58: 676, 1976.
- 29 Wrba F, Gullick WJ, Ferli H, Amann G, Salzer-Kuntschik M. Immunohistochemical detection of the c-erbB-2 proto-oncogene product in normal, benign and malignant cartilage tissues. *Histopathol* 15:71, 1989.