

Yumuşak doku tümörlerinde doku örnekleme ve makroskopik değerlendirme

Dr. Fatma Aktepe*

DOKU ÖRNEKLEMESİ

Yumuşak doku tümörleri cerrah, radyolog, patoloğ ve medikal onkologdan oluşan bir ekip tarafından ele alınan tümör grubunu oluştururlar. Bu ekip içerisinde patoloğun rolü üç aşamada gerçekleşir.

1. Tümörün histolojik tip, subtip ve grade'ini içeren doğru bir histopatolojik tanı.

2. Eksizyonun yeterliliğini belirlemeğe yönelik cerrahi sınırların değerlendirilmesi.

3. Tümörün radyoterapi ve/veya kemoterapiye sensitifitesinin ortaya konması.

Bir yumuşak doku tümörünün tedavisinin planlanmasında belkide en önemli basamağı oluşturan doğru bir histopatolojik tanının verilebilmesi için doku örnekleme-sinin yeterli olması son derece önemlidir. Çünkü yumuşak doku tümörlerinde mikroskopik olarak tanıya yardımcı elementer bulgular bir alandan diğer alana büyük değişiklikler gösterebilir. Yumuşak doku tümörlerinde doku örnekleme için çeşitli biyopsi teknikleri uygulanmaktadır.

Biyopsi teknikleri:

1. Kapalı biyopsi
İnce iğne aspirasyon biyopsi
İğne biyopsi
2. Açık biyopsi
Eksizyonel biyopsi
İnsizyonel biyopsi
3. "Frozen section" biyopsi (Intraoperatif değerlendirme)

İnce iğne aspirasyon biyopsisi: Bazı merkezlerde tanı amaçlı kullanılan bir biyopsi yöntemidir.^{1,2,3,4,5,6} Bir yumuşak doku tümörünü abse ve reaktif bir prosesten ayırt etmekte son derece yararlı ise de yüksek mitoz ve selülerite gösteren reaktif bir lezyon (proliferatif fasitis, myositis ossifikans vs.) yanlışlıkla yüksek grade'li sarkom tanısı alabilir.⁷ Ayrıca elde edilen doku örneği genellikle grade vermek için yetersizdir. Grade'i belirlemek amacıyla örnekleme alanının artırılmasına yönelik multipl aspi-

rasyonlarda ise derin tümör sınırlarının penetre edilmesinden kaçınılmalıdır.¹

Daha önce yumuşak doku sarkomu tanısı almış olguların lokal nüks ve metastazlarının değerlendirilmesi, ince iğne aspirasyon biyopsisinin en yararlı kullanım alanıdır.^{8,9}

İğne biyopsisi: Trucut veya Vim-Silverman iğneleri kullanılır. Yumuşak doku tümörleri konusunda deneyimli bir elde tanı doğruluğu %80-90'a kadar ulaşabilir.⁸ Fakat elde edilen doku örneğinin genellikle grade vermek için yetersiz olması dezavantajını oluşturur.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde olduğu gibi şüpheli rekürrens ve metastazların değerlendirilmesinde yardımcı bir yöntemdir.

Eksizyonel biyopsi: Lezyonun çevre dokudan belirgin bir sağlam doku olmaksızın tamamının çıkarılmasıdır. 3 cm altındaki lezyonlarda kullanılabilir. 3 cm üzerindeki lezyonlarda çevre doku kontaminasyonuna neden olabileceğinden ve definitif cerrahiye engelleyebileceğinden tercih edilmeyen bir biyopsi yöntemidir.¹⁰ Bazı yazarlar eksizyonel biyopsinin klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde yalnızca benign olduğu düşünülen sınırlı lezyonlar dışında uygulanmaması gerektiğini vurgulamaktadırlar.⁹

İnsizyonel biyopsi: 3 cm üzerindeki veya boyutu ne olursa olsun klinik ve radyolojik olarak malignensi şüphesi olan tüm lezyonlarda kullanılır.

Yumuşak doku tümörlerinde biyopsi lokalizasyonu ve yapılış şekli definitif cerrahiye engel olmamalıdır. Bu amaçla biyopside bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Biyopsi lokalizasyonu mutlaka planlanan cerrahi sınırlarının içinde olmalıdır. İnsizyon alanı tümöre en yakın kısımdan seçilmeli ve küçük tutulmalıdır. Ekstremitelerde tüm biyopsi insizyonları longitudinal olup alttaki kas gruplarına ve nörovasküler yapılar paralel seçilmelidir. İntrakompartmantal tümörün ekstrakompartmantal hal almasına neden olmamak için hematoma oluşumundan kaçınılmalı, hemostaz sağlanmalıdır. Bu özelliklere dikkat edilmezse tümörün cerrahi eksizyonu ya atipik olur, teknik açıdan zor, sıkıntılı veya olanaksız olabilir veya derinin ve muskuler flebin beslenmesi zor olabilir ki bu da nekroz ile

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü

sonuçlanır. Lokal nüks olasılığı artar. Tanı için psödokapsül ve tümörü içerecek şekilde 1 cm³'lük kama şeklinde alınacak doku örneği genellikle yeterli olur.⁸ Dokunun periferden alınmasının amacı daha çok yaşayan hücre görülebilmektir. Eğer elde edilen doku nekrotik veya hemorajik görünümde ise iyi korunmuş neoplastik doku elde edilene kadar örneklemeye devam edilmelidir.

Intraoperatif tanı: Biyopsi sırasında doku yeterliliğini değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca bu yöntem ile cerrahi sınırlar moniterize edilebilir ve böylece cerrahinin kılavuzluğunu yapar.^{9,11} Mandart ve arkadaşları¹¹ cerrahi sınırların değerlendirilmesinde "frozen section" kullanmışlardır. Her bir hastada cerrahi sınırların değerlendirilmesi için minimum 40 dakika ve maksimum 4.05 saat ayrılmıştır ve her bir olgudan ortalama 15 olmak üzere 6 ile 53 arasında spesmen incelenmiştir.

KLİNİK EVRELEME

Yumuşak doku sarkomlarında klinik evreleme diğer pek çok tümörde olduğu gibi tedavi ve prognozu belirlemek açısından son derece önemlidir. İki 1969'da AJC (American Joint Committee) tarafından önerilen evreleme sistemi zamanla modifikasyona uğramış ve buna alternatif evreleme sistemleri geliştirilmiştir.

Evrelemede biyopsi dışında tümörün boyut, lokalizasyon ve yayılımının belirlenmesi için klinik ve radyolojik veriler gereklidir. Radyolojik olarak konvansiyonel radyografi, ultrasonografi, sintigrafi, konvansiyonel tomografi, anjiyografi, CT (computed tomography) ve MRI (magnetic resonance imaging) yöntemleri kullanılır.

Bu yöntemlerin birbirlerine göre bazı üstünlükleri vardır. Kemik sintigrafisi kemik veya periosteomun tutulumunu konvansiyonel radyografik incelemeden daha iyi değerlendirir.¹² Ayrıca yumuşak doku sarkomlarının ikinci en sık metastazını oluşturan kemik metastazlarının belirlenmesinde yararlı bir yöntemdir.^{12,13} CT ekstrasik kortikal invazyonu MRI ve diğer radyolojik yöntemlerden daha iyi gösterir.¹³ Ayrıca yumuşak doku kitlesinin belirlenmesinde, boyut ve çevre yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesinde ve konvansiyonel radyografi ile belirlenemeyen akciğer metastazlarının ortaya konmasında yardımcıdır.

MRI muskuloskeletal sistemin muayenesinde mükemmel bir yöntemdir. Boyut, tümör yayılımı, kemik, sinir ve kan damarları ile tümörün ilişkisinin değerlendirilmesinde CT'den daha üstündür.^{12,13,14} Ancak son derece sensitif bir metot olması bazı problemlere neden olabilir. Örneğin perineoplastik ödem tümörün devamı gibi algılanıp tümör boyutu yanlış değerlendirilebilir veya lokal nüksün araştırıldığı olgularda daha önceki cerrahi girişime bağlı doku değişiklikleri tümör olarak algılanabilir. Bu nedenle MRI ve diğer görüntüleme yöntemleri biyopsi öncesi yapılmalıdır.¹⁴

Adult yumuşak doku sarkomlarında kullanım alanı bu-

lan üç evreleme sistemi vardır; AJC (American Joint Committee)- TNMG evreleme sistemi, Hajdu evreleme sistemi, Enneking evreleme sistemi.

Çocuklara ait yumuşak doku sarkomları için ayrı evreleme sistemleri tanımlanmıştır.

AJC-TNMG evreleme sisteminin 1988 modifikasyonunda 4 parametre yer alır.¹⁵

1. Histolojik grade (G).
 - G1-G2
 - G3
 - G4
2. Rejyonel lenf nod durumu (N)
 - N0
 - N1
3. Primer tümör (T)
 - T1 tümör 5 cm ve altında
 - T2 tümör 5 cm üzerinde
4. Uzak metastaz durumu (M)
 - M0
 - M1

Bu parametreler kullanılarak A ve B olarak ayrılmak üzere 4 evre tanımlanır.

Enneking evreleme sisteminde üç parametrenin yer aldığı 3 evre tanımlanmıştır.¹⁶

1. Histolojik grade (G)
 - G1
 - G2
2. Alan (T)
 - T1 İntakompartmantal
 - T2 ekstrakompartmantal
3. Metastaz (M)
 - M0
 - M1

Yumuşak doku sarkomlarında, bu evreleme sistemi ile birlikte kompartman kavramı gündeme gelmiştir. Cerrahi tedavide kolaylık sağlayan bu durum nedeniyle yaygın kullanım alanı bulan bir evreleme sistemi olmuştur.

Intrakompartmantal: Tümör kemik, fasya, sinovium, periosteum veya kartilaj gibi doğal bir bariyerle sınırlıdır.

Ekstakompartmantal: Tümör primer (baştan itibaren ekstrakompartmantal alanda gelişir) veya sekonder (intrakompartmantal olan tümör cerrahi kontaminasyon veya doğal yayılım ile kompartman bariyerini aşar) olarak ekstakompartmantal olabilir. Bazı tümörler örneğin sinovial sarkoma ve malign schwannoma sıklıkla baştan itibaren ekstrakompartmantal gelişim gösteren tümörlerdir.

Üçüncü evreleme sistemi olan Hajdu evreleme sistemi diğer iki evreleme sistemine kıyasla daha az tercih edilir. Çünkü tümörlerin derin veya süperfişyel yerleşiminin prognostik önemi olmasına karşın cerrahi prosedür açısından yararlılığı azdır. Bu sistemde 3 parametre kul-

lanılarak 4 evre tanımlanmıştır.¹⁵

Boyut

Tümör 5 cm ve altında

Tümör 5 cm üzerinde

Alan

Süperfisyal

Derin

Histolojik grade

Low

High

Üç evreleme sisteminde hemen dikkati çeken nokta farklı grade sistemlerinin kullanılıyor olmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda bu evreleme sistemlerinin tekrarlanabilirliği yeniden irdelenmiş ve yeni öneriler getirilmiştir.^{17,18,19} Saddegh¹⁷ yaptığı bir çalışmada Enneking evreleme sisteminde yer alan kompartman kavramının prognostik öneme sahip olmadığını, grade ve tümör boyutunun prognoz için en önemli iki parametre olduğunu vurgulamıştır. Rösser¹⁸ ise en önemli prognostik parametrenin grade olduğunu öne sürmüş ve yukarıdaki evreleme sistemlerinde aynı grade'e sahip evreler olduğundan bu evrelerde prognostik farklılık bulunmadığını ortaya koymuştur. Włodzimierz¹⁹ çalışmasında yeni bir evreleme sistemi tanımlamış ve damar veya sinir ve kemik invazyonundan oluşan iki yeni parametreye yer vermiştir.

Evreleme sistemlerinde yer alan diğer ortak parametre metastaz varlığıdır. Yumuşak doku sarkomlarında lenf nod metastazına %3-20 oranında rastlanır. Lenf nod metastazı rabdomyosarkoma (özellikle çocuklarda) epitelioid sarkoma, sinovial sarkoma, berrak hücreli sarkoma, anji-osarkoma, malign hemanjioperistoma ve malign fibröz histiyositomada sıktır.^{19,20} İlk başvuruda %5-10 oranında hastalık dissemine eder. En sık uzak metastaz akciğerlere dir. Bunu kemik takip eder.^{10,21}

CERRAHİ SPESMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

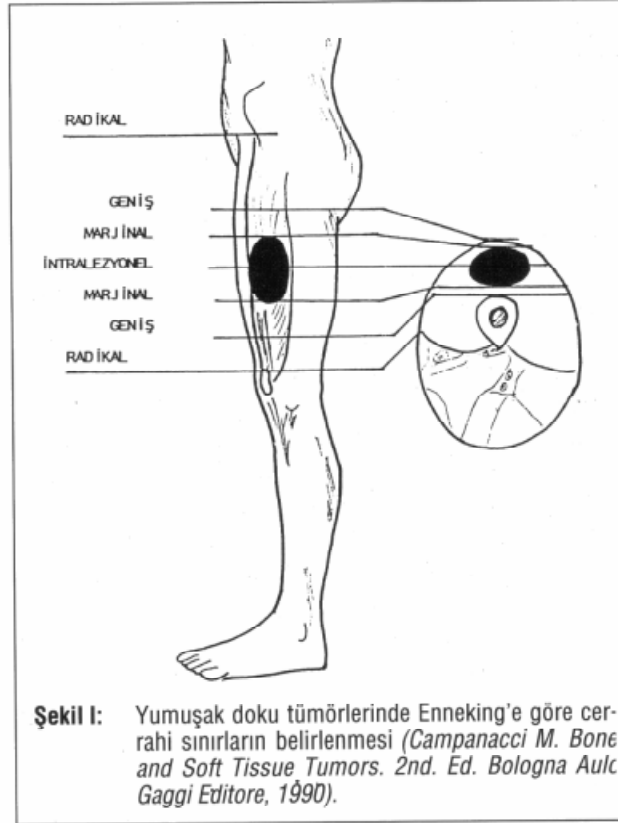
Patoloğun yumuşak dokuya ait bir spesmeninin cerrahi sınırlarını sağlıklı değerlendirebilmesi ve uygulanan cerrahi girişimin amacına ulaşmış olup olmadığını belirleyebilmesi için uygulanan cerrahi prosedürleri bilmesi gerekir.

Şekil 1'de yumuşak doku tümörlerinde cerrahi operasyon tiplerine göre cerrahi sınırların durumu görülmektedir.⁹

1. İntralezyonel: Eksizyon sınırı tümörü penetre eder.

2. Marjinal eksizyon: Tümör eksizyonu psödokapsülden geçer.

Psödokapsül: Yumuşak doku sarkomları sentrifugal büyürler. Bu nedenle çevre dokuda bası bulguları oluşur. Bu görünüm psödokapsül olarak bilinir, iki zondan oluşur. İç zon (kompresyon zonu) tümör çevresindeki normal dokunun kompresyonu ile oluşu ve dış zon (reak-



Şekil 1: Yumuşak doku tümörlerinde Enneking'e göre cerrahi sınırların belirlenmesi (Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors. 2nd. Ed. Bologna Aulc Gaggi Editore, 1990).

tif zon) ödem ve neovasküler yapılar içerir. Tümörün parmaklı çıkıntıları psödokapsüle doğru uzanır ve satellit lezyonlar oluşturur. Bu nedenle psödokapsülden geçen eksizyonlarda sıklıkla rezidüel tümör bulunur.

3. Geniş eksizyon: Reaktif zonun ötesinde sağlam dokudan eksize edilir. Skip metastazlar kalabilir.

4. Radikal eksizyon: Kompartmanı içeren en blok rezeksiyon veya radikal amputasyondur.

Cerrahi rezeksiyon spesmeninin cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi henüz fikse olmamış dokuda mutlaka cerrah ve patolog tarafından birlikte yapılmalıdır.⁷ Eğer mümkünse fasyal planlar cerrah ve patolog tarafından birlikte açılmalıdır. Yüzeydeki riskli alanlar belirlenmeli ve çini mürekkebi veya gümüş nitrat gibi bir belirleyici ile boyanmalıdır. Boyalı alandan yüzeye dik çok sayıda parça ile tümör varlığı incelenmelidir. Ayrıca damar, sinir, fasyal planlar ve eğer varsa kemik ve periosttan örnek alınarak tümör yayılımı değerlendirilmelidir.^{19,22,23,24} Bazı tümörlerde cerrahi sınırlar alınırken bazı alanlara daha fazla özen göstermek gerekir. Malign schwannoma genellikle multisentrik gelişir ve sinir boyunca yayılım gösterir. Bu nedenle sinir örnekleme çok önemlidir.²¹ Sinovial sarkoma ise multinodüler bir gelişim paterni gösterir ve komşu kemik dokusuna diğer yumuşak doku sarkomlarına oranla daha sık invazyon yapar.²¹ Bu özellikleri sinovial sarkomada yayılımının değerlendirilmesinde çok sayıda örnek almanın ve kemik örneklemesinin önemini ortaya koy-

maktadır.

Cerrahi sınırların tümörsüz olduğunu kabul etmeye yönelik olarak çeşitli merkezlerden tümörsüz alanın 2 cm, 3 cm, 5 cm olması gibi çeşitli kriterler öne sürülmüştür.²⁴

Hajdu²⁵ mikroskopik olarak 10x büyütme alanının (1mm) tümörsüz olmasını cerrahi sınırları negatif olarak değerlendirmek için yeterli bulmuştur.

KAYNAKLAR

- 1 Akerman M, Rydholm A, Persson BM. Aspiration cytology of soft-tissue tumors. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 407-412.
- 2 Aisner SC, Seidman J, Burke KC, Young JWR. Aspiration Cytology of Biphasic and Monophasic Synovial Sarcoma. *Acta Cytol* 1993; 37(3): 413-417.
- 3 Campora RG, Arias GM, Salaverri CO, Heras MJ, Alvarez EG, Cintado AG, et al. Fine Needle Aspiration Cytology of Primary Soft tissue Tumors. *Acta Cytol* 1992; 36(6): 905-915.
- 4 Campora RG, Salaverri CO, Flores PP, Vazquez AH, Pascual Ag, Diez VSM. Fine Needle Aspiration of Peripheral Neuroepithelioma of Soft Tissues. *Acta Cytol* 1992; 36(2): 152-158.
- 5 Mayurama R, Nakano M, Yamashita S, Morooka K, Daimon Y, Tsuchimochi, T, et al. Fine needle Aspiration Cytology of Clear Cell Sarcoma. *Acta cytol* 1992; 36(6): 939-942.
- 6 Raab SS, Silverman JF, McLeod DL, Benning TL, Geisinger KR. Fine Needle Aspiration Biopsy or Fibromatoses. *Acta cytol* 1993; 37(3): 323-328.
- 7 Worth AJ. Role of the Pathologist in the Management of Soft-Tissue Sarcomas. *Can J Surg* 1988; 31(6): 404-406.
- 8 Shives TC. Biopsy of Soft-Tissue Tumors. *Clin Orthop* 1993; 289: 32-35.
- 9 Campanacci M. Bone and Soft Tissue tumors 2th ed Bologna: Aulo Gaggi Editore 1990: 32-47.
- 10 Yang JC, Rosenberg SA, Giatstein EJ, Antman KH. Sarcomas of Soft Tissues In: DeVita, editors. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 4th ed. (Vol 2) Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1993; 1436-1482.
- 11 Mandart AM, Chasle J, Mandart JC, Rousselot P, Boulrier N, Vernhes JC, et al. The Pathologist's Role in a Multidisciplinary Approach for Soft part Tissue Sarcoma: A Reappraisal (39 Cases). *J Surg Oncol* 1981; 17: 69-81.
- 12 Peabody TD, Simon MA. Principles of Staging of Soft-Tissue Sarcomas *Clin Orthop* 1993; 289: 19-31.
- 13 Simon MA, Finn Ha. Diagnostic Strategy for Bone and Soft-Tissue Tumors *J Bone Joint Surg* 1993; 75-A(4): 622-631.
- 14 Munk PL, Vellet AD, Bramwell V, Bell R, Hammond A, Beauchamb C. Soft Tissue Sarcoma: a Plea for Proper Management. *JCC* 1993; 36(2): 178-180.
- 15 Pazdur R, Baker L. Staging and Sarcoma Subtypes: Effect on Response and Survival. In: Roaf JH, editors. *Soft Tissues Sarcomas Diagnosis and Treatment* St Louis: Mosby, 1993; 69-74.
- 16 Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106-120.
- 17 Saddegh MK, Lindholm J, Lundberg A, Nilsson U, Kreicbergs A. Staging of Soft-Tissue Sarcomas. Prognostic Analysis of Clinical and Pathological Features. *J Bone Joint Surg* 1992; 74-B(4): 495-500.
- 18 Rööser B. Prognosis of Soft Tissue Sarcomas. *Acta Orthop Scandinav (Supp)* 1987; 58(225): 5-52.
- 19 Ruka WR, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis and Bone, Major Vessel, or Nerve Involvement in Adults With High-Grade Soft tissue Sarcomas. *Cancer* 1988; 62: 999-1006.
- 20 Gustafson P, Dreinhofer KE, Ryndhoim A, Metastases-Free Survival After Local Recurrence of Soft-tissue Sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1992; 75-B: 658-660.
- 21 Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*, 2th ed. St Louis. Washington. Toronto; Mosby; 1988: 64-65, 659-689, 781-816.
- 22 Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efid J. Preoperative Radiation. Surgical Margins, and Local Control of Extremity Sarcomas of Soft Tissues *J Surg Oncol* 1993; 52: 223-230.
- 23 Azzarelli A. Surgery in Soft Tissue Sarcomas. *Eur J Cancer* 1993; 29A(4): 618-623.
- 24 Hajdu SI, Shiu MH, Brennan MF. The Role of Pathologist in the Management of Soft Tissue Sarcomas. *World J Surg* 1988; 12: 326-331.