

Yumuşak doku tümörlerinde histolojik tiplendirme ve histopatolojik prognostik parametreler

Dr. Sezer Kulaçoğlu*

YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNDE HİSTOLOJİK TIPLENDİRME

Yumuşak doku tümörleri son derece heterojen bir grup olup patolojları en çok zorlayan lezyonlar arasındadır. Bu tümörler çeşitli esaslara dayanarak sınıflandırmaya çalışılmıştır. Eski sınıflandırmalar morfolojik görünüme dayanmakta idi. Bugün yaygın olarak kullanılan sınıflandırma, tümörün varsayılan hücre orijinine göre yapılmaktadır.¹ Yumuşak doku sarkomlarındaki fenotipik heterojenite her patoloj tarafından iyi bilinmektedir. Bir yumuşak doku tümöründe kıkırdak veya kemik alanlarının olması heterojeniteye iyi bir örnek oluşturmaktadır. Bu olay bazı yumuşak doku sarkomlarında diğer histolojik tiplere göre daha sık görülmekte ve zaman zaman tanıda yardımcı olmaktadır. Bazı yumuşak doku tümörleri ise iki veya daha fazla doku yönünde diferansiye olmaları ile tanınmaktadır. Örneğin malign Triton tümörü, malign mezenkimoma, ektomezenkimoma, vb. En çok değişkenlik gösteren yumuşak doku tümörü malign schwannoma gibidir.²

Hücrel diferansiasyondaki heterojenitenin yanı sıra, bir histolojik tipin diagnostik yapısal paterni, diğer pek çok yumuşak doku tümöründe de gözlenebilmektedir. Bunlar içinde en sık rastlanan malign fibröz histiositoma (MFH) benzer storiform-pleomorfik patern ve hemanjioperistomatöz paternidir. MFH benzeri alanlar liposarkom başta olmak üzere, leiomyosarkom, malign schwannom, pleomorfik rabdomyosarkom gibi pek çok sarkomun özellikle dediferansiye formlarında karşımıza çıkmaktadır. MFH'nin histogenezi de henüz kesin olarak belirlenememiştir. Fletcher ve Katenkamp bu tümörlerin gerçek birer antite olup olmadıklarını sorgulamakta, bu tümörlerin aslında diğer sarkomların dediferansiye formları olduğunu öne sürmektedirler.³

Hemanjioperistomatöz alanlar öncelikle MFH, snovyal sarkom, mezenkimal kondrosarkom ve konjenital fibrosarkom olmak üzere bazı sarkomlarda gözlenebilmektedir.¹

Katenkamp, yumuşak doku tümörlerinin bir "stem" hücreden köken aldığını, bu nedenle prensip olarak her tümörün her yönde diferansiye olabileceğini, heterojenitenin şaşırtıcı olmadığını ileri sürmektedir. Hatta histogenetik sınıflandırma yerine, bu tümörlerin gerçek diferansiasyonlarına göre sınıflandırılmaları gerektiğini belirtmiştir.²

Yumuşak doku tümörlerinde öncelikle lezyonun neoplazi olup olmadığının belirlenmesi, neoplazi ve malign ise histolojik tiplendirme, varsa subtiplendirme yapılması gerekmektedir.

Yumuşak doku tümörlerinde doğru tanıya ulaşabilmek için ayrıntılı klinik bilgi şarttır. Bazı tümörlerin belli yaş gruplarında ortaya çıkma eğilimleri, diğerlerine göre daha fazladır. Büyük ve derin yerleşimli bir kitlenin malign olma riski, küçük ve yüzeysel bir kitleye göre daha fazla olmakla birlikte, muskuloaponevrotik fibromatozis, intramuskuler lipoma, hemanjioma ve mikzoma gibi bu kuralların dışında lezyonlar vardır. Hızlı büyüme gösteren bir tümör kitlesi de akla hemen maligniteyi getirmemelidir. Myozitis ossifikans ve nodüler fasitis gibi reaktif lezyonlar genç bireylerde 1-2 hafta içinde gelişirler. Ancak var olan bir kitlenin aniden büyüme göstermesi sıklıkla malign transformasyon işaretidir. Diğer yandan yavaş gelişen bir kitle maligniteyi ekarte ettirmemelidir. Berrak hücreli sarkom ve epiteloid sarkom uzun sürede gelişen malign tümörlerdir.¹

Yumuşak doku tümörlerinin histolojik olarak benign veya malign olduğunun belirlenmesi bazan son derece güç olabilmektedir. Bu tümörleri, sellülerite, nükleer atipi, mitoz sayısı ve infiltratif gelişme gibi genel malignite kriterlerini göz önüne alarak değerlendirirken çok dikkatli olmak gerekmektedir.⁴ Genel olarak yüzeysel yerleşim gösteren tümörler atipi gösterse de benign bir klinik gidişleri vardır. Öte yandan malign tümörler tamamen benign bir histolojik görünüm sergileyebilmektedir. İyi diferansiye lipom benzeri liposarkomu lipomdan, mikzoid liposarkomu mikzomadan ayırabilmek, bazan çok sayıda örnek alınarak mümkün olabilmektedir. Mitoz sayısı, nodüler fasitis gibi reaktif lezyonlarda yüksek olup malignite

* Ankara Numune Hastanesi

Tablo I: "Spindle" hücreli tümörler

Fibrosarkoma
 Leiomyosarkoma
 Malign Schwannoma
 Monofazik Snovyal Sarkoma
 MFH

Tablo II: Yuvarlak hücreli tümörler

Rabdomyosarkoma
 Ekstraskeletal Ewing Sarkomu
 Yuvarlak Hücreli Liposarkoma
 Monofazik Snovyal Sarkoma
 Malign Hemanjioperistoma
 Nöroepitelyoma
 Nöroblastoma
 Ekstraskeletal Mezenkimal Kondrosarkoma

göstergesi değildir. Ancak düz kas tümörlerinde mitoz sayısı malignite açısından en önemli histolojik parametrelerden birini oluşturmaktadır.¹ Malignite kriterleri histolojik tiplere göre değişmekte, hatta aynı histolojik tipte lokalizasyona göre farklı kriterler uygulanmaktadır.

Bazı yumuşak doku tümörlerinde ise malign potansiyel histolojik bazda kesin olarak belirlenememekte, bu tümörler için "atipik", "borderline", "malign potansiyeli belirlenemeyen" gibi tanımlamalar kullanılmaktadır.

Histolojik tiplendirme bazı tümörlerin belirgin yapısal özellikler içermelerinden dolayı kolaylıkla yapılabilmektedir. Bifazik snovyal sarkom, alveoler soft part sarkom veya epiteloïd sarkom genellikle kolayca tanınabilen tümörlerdir. Ancak çoğu böyle spesifik patern göstermediğinden ilk adım olarak "spindle hücreli", "yuvarlak hücreli", "mikzoid", "pleomorfik" ve "epiteloïd" tümörler olarak gruplandırılabilirler⁵ (Tablo I-V).

"Spindle" hücreli tümörlerden fibrosarkomun uniform görünümde olup "hering bone" paterni oluşturmaları, leiomyosarkomun paranükleer vakuoller ve intrasitoplazmik, Masson trikrom ve PTAH ile gözlenebilen, longitudinal myofibriller içermesi diagnostik bulgudur.¹ Malign schwannomda, sellüler, pleomorfik, mikzoid alan gibi farklı histolojik alanlar izlenir. Genellikle damardan zengindir ve küçük çaplı damarlar çevresinde sellülarite artmış olarak izlenir.⁵ Rabdomyoblastik ve glandüler diferansiyasyon gözlenebilmektedir.¹ Diğer bir bulgu da hücrelerin nekroz alanları çevresinde psödopalizadik dizilimidir. Monofazik snovyal sarkomda, yuvarlak nükleuslu, berrak sitoplazmalı transizyonel alanların, berrak hücre yuvalarının, fokal girdapların, hyalinizasyon ve kalsifikasyonun varlığı, sellüler alanların aniden kollajen bandlarla

Tablo II: Pleomorfik tümörler

MFH
 Pleomorfik Liposarkoma
 Pleomorfik Rabdomyosarkoma
 Ekstraskeletal Osteosarkoma
 Malign Mezenkimoma

Tablo IV: Mikzoid tümörler

Mikzoid Liposarkoma
 Mikzoid MFH
 Mikzoid Malign Schwannoma
 Embriyonal Rabdomyosarkom

Tablo V: Epiteloïd ve epitelyal tümörler

Epiteloïd Sarkoma
 Epiteloïd Leiomyosarkoma
 Epiteloïd M. Schwannoma
 Snovyal Sarkoma
 Malign Mezotelyoma

bölünmesi ve mast hücrelerinin bulunması tanıda yardımcıdır. Nadiren nükleuslarda psödopalizadik dizilim gözlenebilir. Burada diğer tümörlerden ayıran önemli bir bulgu palizadların ince, kapiller damarlarla ayrılması ve nükleusların paravasküler yerleşim göstermesidir.⁵

MFH'de hücresel kompozisyon ve yapısal patern olarak geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Destekleyen bulgular pleomorfik görünümü, fibroblast ve histiyosit benzeri hücrelerin karışımından oluşması, storiform paterni, Touton tipi dev hücreler, inflamatuvar hücre, ksantom hücreleri ve siderofaj içerme eğilimi ile kollajen üretimi ve spesifik diferansiyasyon göstermemesidir.^{1,5}

Yuvarlak hücreli sarkomlar arasında bulunan rabdomyosarkomda rabdomyoblastik diferansiyasyon izlenmesi esas kriterdir. Rabdomyoblastlar, yuvarlak, "tad-pole", "strap" "spider" şekilli veya "myotube" evresine benzer hücreler olarak gözlenebilir. Masson trikrom, PTAH, demir hematoxilen enine çizgilenmeyi görmede yardımcıdır. Ancak bu her tipinde görülmeyebilir. Ayırıcı tanıda rabdomyoblastik diferansiyasyon gösteren tümörler göz önüne alınmalıdır.¹ Ekstraskeletal Ewing Sarkomunda intrasitoplazmik glikojen varlığının yanı sıra MGP'de pironinofil izlenmemesi önemli bir bulgudur.

Pleomorfik sarkomlardan liposarkomun diagnostik özelliği değişik diferansiyasyon aşamalarında lipoblast gözlenmesidir. Lipoblastları, MFH, rabdomyosarkom, Ewing sarkomu ve epiteloïd leiomyosarkomdaki vakuollü hücreler ile makrofaj ve ksantom hücrelerinden ayırmak gerekmektedir.¹

HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELER

Yumuşak doku tümörlerinin nadir rastlanan tümörler olması, bazı tiplerinin histogenezinin hala belirsiz olması, histopatolojik ayırıcı tanı kriterlerinin objektif olmaması nedeni ile en deneyimli patoloğlar arasında bile fikir birliği oranı, çeşitli çalışmalarda, %53 ile %74 arasında değişmektedir.^{6,7,8} Bu durum histolojik subtiplere göre prognostik parametreleri belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle patoloğlar mitoz sayısı, nükleer morfoloji, sellülarite derecesi, hücresel anaplazi ve pleomorfizm, nekroz varlığı, tümörün stromal özellikleri gibi histolojik kriterleri esas alan ve genel olarak tüm sarkomlarda kullanılabilecek gradeleme sistemleri önermişlerdir.^{9,10,11,12,13,14,15,16} Bazı araştırmacılar, en kuvvetli prognostik faktörün grade olduğunu, hatta tümör histogenezinin bile daha önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.^{17,18,19,20,21} Bütün sarkomlar ele alındığı zaman en önemli histolojik prognostik parametreler mitoz sayısı ve yaygın tümör nekrozunun varlığı olarak saptanmıştır.^{11,12,22,23,24} Yaygın tümör nekrozu kriteri olarak inflammatuar hücre içeren veya içermeyen, en uzun çapı

bir veya daha fazla kesitte en azından bir küçük büyütme alanının çapına (4.3mm) eşit olan koagülasyon nekrozu alanları olarak belirlenmiştir.²² Mitoz sayısının ise fiksasyonda gecikme, kesit kalınlığı, tümörün matriksi ve sellülaritesi ve mikroskop tipine göre değişebileceğine dikkat çekilmiştir.^{1,11,25,26} Ancak çeşitli histolojik tipler için yapılan çalışmalarda her sarkom tipinde önem kazanan parametrenin farklı olduğu görülmüştür.²⁴ Örneğin MFH'de subtiplendirme, inflammatuar hücre ve nekroz varlığı,^{27,28,29} snovyal sarkomda glandüler komponentin oranı, mitoz sayısı,^{30,31} liposarkomda subtiplendirme,^{32,33} leiomyosarkomda mitoz sayısı ve damar invazyonu,³⁴ prognozu belirleme açısından en önemli histolojik parametreler olarak belirtilmektedir.

Sonuç olarak histolojik tiplendirme prognozu belirleme açısından esastır ve çoğu gradeleme sisteminde bazı sarkom tipleri otomatik olarak belli gradelere sokulmaktadır. Farklı biyolojik davranışlar gösteren sarkomlar da genellikle sellülarite, anaplazi, nekroz ve mitoz sayısına dayanan sistemlerle gradelendirilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Enzinger FM, Weiss SW. Soft Tissue Tumors, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1988; 4, 202, 277, 280, 375, 403, 411, 479, 606, 609, 795, 796, 945.
- 2 Katenkamp D. Cellular heterogeneity, Explanation for changing of tumor type and biologic behavior in soft tissue sarcomas. Path. Res. Pract. 1988, 183: 698-705.
- 3 Fletcher CDM. Pleomorphic malign Fibrous Histiocytoma: Fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. Am. J. Surg. Path. 1992, 16(3): 213-228.
- 4 Leyvraz S, Costa J. Issues in the pathology of sarcomas of the soft tissue and bone. Sem. in Oncol, 1989, 16(4), 273-280.
- 5 Enjoji M, Hashimoto H. Diagnosis of soft tissue sarcomas. Path. Res. Pract., 1984, 178: 215-226.
- 6 Presant Ca, Russel WO, Alexander RW, Fu YS. Soft tissue and bone sarcoma histopathology peer review: The frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. The Southeastern Cancer Study Group experience. J. Clin. Oncol. 1986, 4(11): 1658-1661.
- 7 Harris M, Hartley AL, Blair V, Birch JM, Banerjee SS, Freemont AJ et al. Sarcomas in North West England: 1. Histopathological peer review. Br. J. Cancer, 1991, 64: 315-320.
- 8 Shiraki M, Enterline HT, Books JJ, Cooper NS, Hirschl S, Roth JA et al. Pathologic analysis of advanced soft tissue sarcomas bone sarcomas and mesotheliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. Cancer, 1989, 64: 484-490.
- 9 Russel WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer. 1977, 40: 1562-1570.
- 10 Markhede G, Angervall L, Stener B. a multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft tissue tumors. Cancer, 1982, 49: 1721-1733.
- 11 Myhre-Jensen O, Kaae S, Madsen H, Sneppen O. Histopathological grading in soft tissue tumors. Relation to survival in 261 surgically treated patients. Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. (A), 1983, 91: 145-150.
- 12 Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 1984, 53: 530-541.
- 13 Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, Mascarel A. et al. Soft tissue sarcomas of adults; Study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int. J. Cancer, 1984, 33: 37-42.
- 14 Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, Ranieri E. et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. Cancer, 1989, 63: 1437-1451.
- 15 Myhre-Jensen, O, Hogh J, Ostgaard SE, Nordentoft AM, Sneppen O. Histopathological grading of soft tissue tumors. Prognostic significance in a prospective study of 278 consecutive cases. J. Pathol., 1991, 163: 19-24.
- 16 Eilber FR, Huth JF, Mirra J, Rosen G. Progress in the recognition and treatment of soft tissue sarcomas. Cancer, 1990 65: 660-666.
- 17 Suit HD, Russel WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue. Clinical and histopathologic parameters and response to treatment. Cancer, 1975, 35: 1478-1483.
- 18 Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized Ex-

- tremity soft tissue sarcoma: An analysis of factors affecting survival. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5(4): 601-612.
- 19 Coindre JM, Bui NB, Bonichon F, Mascarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer*, 1988, 2305-2309.
 - 20 Baldursson G, Agnarsson BA, Benediktsdóttir KR, Hrafnkelsson J. Soft tissue sarcomas in Iceland 1955-1988. Analysis of survival and prognostic factors. *Acta Oncol.*, 1991, 30(5): 563-568.
 - 21 Bevilacqua RG, Rogatjo A, Hajdu SI, Brennan MF. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Arch. Surg.*, 1991, 125: 328-334.
 - 22 Rööser BO, Attewell R, Berg NO, Rydholm A. Prognostification in soft tissue sarcoma. A model with four risk factors. *Cancer*, 1988, 61: 817-823.
 - 23 Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, Morimura Y, Komatsubara Y, Doi T. Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer*, 1988, 62: 994-998.
 - 24 Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi S, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. *Cancer*, 1992, 70: 2816-2822.
 - 25 Ellis PSJ, Chir B, Whitehead R. Mitosis counting-A need for reappraisal. *Hum. Pathol.* 1981, 12:3-4.
 - 26 Sadler DW, Coghill SB. Histopathologists, malignancies and undefined high-power fields. *The Lancet*, 1989, 8: 785-786.
 - 27 Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer*, 1978, 41: 2250-2266.
 - 28 Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malign fibrous histiocytoma. A retrospective study of 167 cases. *Cancer*, 1980, 167-178.
 - 29 Rööser B, Willen H, Gustafson P, Alvegard TA, Rydholm A. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. A population-based epidemiologic and prognostic study of 137 cases. *Cancer*, 1991, 67: 499-505.
 - 30 Cagle LA, Mirra JM, Storm FK, Roe DJ, Eilber FR. Histologic features relating to prognosis in synovial sarcoma. *Cancer*, 1987, 59: 1810-1817.
 - 31 Rööser B, Willen H, Hugoson A, Rydholm A. Prognostic factors in synovial sarcoma. *Cancer*, 1989, 63: 2182-2185.
 - 32 Reitan JB, Kaalhos O, Brennhovd IO, Sager EM, Stenwig AE, Talle K. Prognostic factors in liposarcoma. *Cancer*, 1985, 55: 2482-2490.
 - 33 Chang HR, Hajdu SI, Collin C, Brennan MF. The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma. *Cancer*, 1989, 64: 1514-1520.
 - 34 Gustafson P, Willen H, Baldetorp B, Fernö M, Akerman M, Rydholm A. Soft tissue leiomyosarcoma. A population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content. *Cancer*, 1992, 70: 114-119.