

Malign Periferik Sinir Kılıf Tümörlerinin Biyolojik Özellikleri

Sevgi KÜLLÜ
Behsan ÖNAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ankara) ve
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (Sivas) Patoloji
Anabilim Dalları

THE BIOLOGICAL FEATURES OF MALIGNANT
PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMORS

Geliş tarihi: 20 Şubat 1985

ÖZET

20 malign periferik sinir kılıf tümörü biyolojik özellikler yönünden araştırılmıştır. Hastaların 5'inde (% 25) nörofibromatozis mevcuttur. Boliter olan malign schwannomların 9'u primer olarak malign başlamış, 4'ü tekrarlamalar sonucu malignleşmiş, 2 vakanın ilk ameliyat materyelleri tarafımızdan incelenmediği için primer mi yoksa tekrarlamalar sonucunda mı malignleştiği saptanamamıştır. Klinik gidiş vakalarımızda farklılık göstermekle beraber, ortalama yaşam süresi 9 yıl bulunmuştur. Bu tümörler lokal olarak rekürrens göstermeye eğilimlidir.

Anahtar Kelimeler: Malign periferik sinir kılıf tümörü, biyoloji.

Türk J Tıp Bil Araştırma Der C-3, S.3, 231-236, 1985

Periferik sinir kılıf hücrelerinden gelişen malign tümörlerde makroskopik ve mikroskopik yapının vakadan vakaya çok farklı oluşu, tanıda ve uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde güçlükler oluşturmakta ve prognozu etkilemektedir (5, 9, 12,13,14).

Tümörün soliter oluşu veya henüz tam gelişmemiş bir nörofibromatozis vakasının nonspesifik ilk belirtisi olması halinde sorun daha da karmaşık olmaktadır. Bu durumda klinik bulgular, soy geçmişi, makroskopik görünüm ve mikroskopik inceleme için seçilecek alanlar, tanıda büyük önem taşımaktadır.

Bu makalede, kılıf hücrelerinden gelişen malign periferik sinir tümörlerinin biyolojik ve prognozu etkileyen özellikleri, kendi materyalimiz sonuçlarına dayanılarak tartışılacaktır.

MATERYEL VE METOD

Materyelimiz 1960-1979 yılları arasındaki 20 yıllık süre içinde Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen 287 periferik sinir kılıf

SUMMARY

20 Malignant peripheral nerve sheath tumors were examined with respect to their biological characteristics. 5 (% 25) of the patients had evidence of neurofibromatosis. 9 of the patients with solitary schwannoma appeared as primary malignant, 4, became malignant following recurrences and no comment was made about 2 cases, because prior specimens were not examined by us. Although the clinical course of the cases were variable, the approximate duration of survival was 9 years. These tumors tended to show local recurrences.

Key Words: Malignant peripheral nerve sheath tumor, biology.

T J Research Med Sci V.3.N.3, 231-236, 1985

tümörü içinden seçilen 20 malign tümör vakasından oluşmaktadır. Bu vakalara ait hikaye, klinik bulgular, uygulanan tedavi yöntemleri, prognoz ve sonuçla ilgili bilgiler, klinik dosyalarından ve hastalarla yapılan yazışmalar ile sağlanmıştır. Çalışmamızdaki vakalara ait biyopsi ve ameliyat materyellerinin parafin bloklarından hazırlanan kesitler hematoxilen eozin, gümüşleme, van Gieson, toluidin mavisi, PAS, müsin, trikrom ve alsian mavisi gibi boya metodları ile hazırlanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

BULGULAR

Tablo I'de 20 malign schwannomun klinik ve patolojik özellikleri özetlenmiştir.

Vakaların % 60'ı erkeklerde, % 40'ı kadınlarda gözlenmiştir. Görülme yaşı 4 ile 69 arasında değişmektedir.

20 vakanın 9'u (vaka no. 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14) primer olarak malign başlamış, 4'ü (vaka no. 5, 7, 16, 17) malignleşmiş, 5'i (vaka no. 1, 8, 18,

Tablo – I
20 Vakanın Klinik ve Patolojik Özellikleri

Vaka No.	Yaş-Cins	Yerleşim ve Sinir İlişkisi	Hastalık Süresi			Patolojik Tanı	Soliter/ Multipl	von Rock-linghausen ile İlişkisi	Primer Malign Başlayan	Rekürrenste Malignleşme	Rekür-Metastaz Rens Sayısı	Son Durum	
			İlk Belirti	İlk Ameliyat	Son Kontrol								
1	30 E	Sol n. medianusu fusiform olarak genişletmiş	1948	1965	21.5.1976	Nörofibrosarkom	M	+	0	0	3	Akciğer (rady.)	24 2.1979'da
2	34 E	Sol maksilla	1974	21.5.1975	4.1980	Malign dejenerasyon gösteren nörofibrom	S	-	+	-	2	-	Lokal rekürrenste sıhhatte
3	65 K	Sağ maksiller sinüs ve boyunda, 12. sinir ile ilişkili	1973	1974	1974	Malign schwannom	S	-	+	-	-	Bölgesel lenf nodu (patolojik)	?
4	49 K	Arka medias-ten	?	1973	4.1974	Malign dejenerasyon gösteren nörofibrom	S	-	+	-	-	Vertebra (direkt yayılım)	?
5	34 K	Sol memec	1963	1963	1973	Nörofibrosarkom	M	-	-	+	8	-	21.1.1973'de eksitus
6	44 F	Sol maksilla (n. infraorbitalis ile ilişkili)	1972	1972	1974	İntranöral malign nörinom	S	-	?	?	1	-	?
7	58 K	Sağ ayak baş parmağı (n. plantaris)	1967	1969	1979	Malign dejenerasyon gösteren nörofibrom	S	-	-	+	6	-	Araık 1979'da sağlam ve sıhhatte
8	25 E	İnterkostal sinir kılıfı	Doğuş-tan	1964	1980	Nörofibrosarkom	M	+	0	0	-	-	Kemoterapi-de sıhhatte
9	29 E	Sağ n. fasialis kılıfı içinde	1965	14.5.1971	19.8.1975	Malign dejenerasyon gösteren nörofibrom	S	-	+	-	-	-	Mart 1980'de sağlam ve sıhhatte

Tablo – 1'den Devam

10	69 E	Sol maksilla	1974	1974	1974	Malign dejenerasyon gösteren nörofibrom	S	-	+	-	-	-	?
11	29 K	L5 sinir kökü intravertebr. ekstradural	1976	3.1977	10.8.1977	Malign nörinom	S	-	+	-	-	Akciğer	?
12	68 E	T3-5' intradural, ekstramedüller	1974	1977	25.12.1978	Malign dejenerasyona eğilimli nörofibrom	S	-	+	-	-	-	?
13	45 K	L3-S1 derialtı	1974	1974	24.1.1980	Malign dejenerasyona eğilimli nörofibrom	S	-	+	-	-	-	1.1980'de sağlam ve sıhhatte
14	24 E	C5-6 intra ve ekstradural	10.1976	3.2.1977	?	Malign epiteloid schwannom	S	-	+	-	-	-	?
15	67 E	Sol uyluk ön yüzü	1964	?	7.10.1972	Nörofibrosarkom	S	-	?	?	10	Akciğer	1973'de eksitus
16	5 E	Oksipital bölge, saçlı deri	1959	1961	17.10.1963	Nörojenik orijinli fibrosarkom	S	-	-	+	1	-	10.1963'de eksitus
17	36 E	Oksipital bölge, saçlı deri	1952	1965	22.8.1978	Malign nörinom	S	-	-	+	4	-	?
18	4 E	Sağ uyluk ve sağ fossa iliaka	1957	1977	23.6.1960	Malignite kazanmış nörofibrom	M	+	0	0	-	-	?
19	29 K	Boyun	1977	1977	13.12.1977	Malign nörofibrom	M	+	0	0	-	-	?
20	16 K	Sağ gluteus	?	17.5.1961	1976	Fokal malign dejenerasyon gösteren nörofibrom	M	+	0	0	-	-	?

19, 20) nörofibromatozis zemininde malignleşmiştir. 2 vakanın (vaka no. 6, 15) ilk ameliyat materyellerini inceleme olanağımız olmadığı için, primer mi yoksa tekrarlamalar sonucunda mı malignleştiği saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki vakaların lokalizasyonları göz önüne alındığında, vücudun çeşitli yerlerinde malign periferik sinir kılıf tümörlerinin geliştiğini saptadık. 4'er vaka alt ekstremiteler ve maksiller, 3 vaka intravertebral yerleşim gösteriyordu. 2 vaka oksipital bölgede saçlı deride, 1'er vaka boyunda, n. fasialiste, n. medianusta, arka mediastende, memede, interkostal sinirde ve gövdede deri altında lokalize idi.

TARTIŞMA

Kılıf hücrelerinden gelişen malign periferik sinir tümörleri her yaşta ve her iki cinsten görülebilmektedir (5, 11, 12, 13). Vakalarımızın % 60'ı erkeklerde, % 40'ı kadınlarda gözlenmiştir. En genç vaka 4, en yaşlı vaka 69 yaşındadır.

Benign periferik sinir kılıf tümörlerinden nöronlar sıklıkla statoakustikus ve vertebral sinirlerden gelişmelerine karşın malign periferik sinir tümörlerinin özellikle görüldüğü bir lokalizasyon mevcut değildir ve çeşitli çalışmaların sonuçları arasında herhangi bir uyum yoktur. 232 soliter malign schwannomluk serilerinde Das Gupta ve Brasfield (5) bu tümörlerin en sık alt ekstremitelerde lokalize olduğunu görmüşlerdir. % 40'ı von Recklinghausen nörofibromatozisi ile ilişkili 165 vakalık çalışmalarında Sordillo ve arkadaşları (13), soliter olan malign schwannomlu vakaların vücudun her tarafında dağılım gösterdiğini, buna karşın von Recklinghausen hastalığı ile ilişkili olan vakaların santral yerleşimli olduklarını saptamışlardır.

Vakalarımızın lokalizasyona göre dağılımını incelediğinde; 5 vakanın intra ve ekstra vertebral, 4'er vakanın maksiller ve alt ekstremiteler, 2'ser vakanın torakal ve ektrakranial bölgelerde, 1'er vakanın da üst ekstremiteler, arka mediasten ve n. fasialise lokalize olduğu görülmüştür.

Çeşitli çalışmalarda işaret edildiği (2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14) ve materyelimizde saptandığı gibi malign periferik sinir kılıf tümörleri sıklıkla derin sinirlerden gelişmektedir.

Bazı yayınlarda soliter malign periferik sinir tümörlerinin cerrahi tedaviden sonra ortalama % 50 oranında rekürrens gösterdiği saptanmıştır (3, 5).

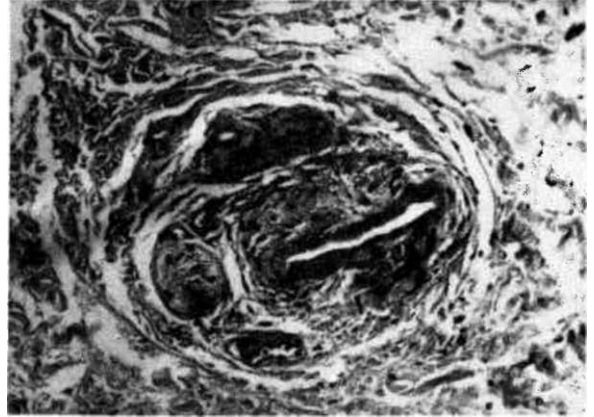
Nörofibromlarda, özellikle derin sinirlerden gelişenlerde ve pleksiform tiplerde ise rekürrens % 30 dolayında oluştuğu ve rekürrens gösteren vakaların yarısından fazlasında malignleşme meydana geldiği gözlenmiştir (6).

Multipl nörofibromlarla (nörofibromatozis) ilişkili malign sinir kılıf tümörlerinde rekürrens oranı ortalama % 35 civarında bulunmuştur (4). Sordillo ve

arkadaşları soliter malign schwannomlarla, von Recklinghausen hastalığı zemininde gelişen malign schwannomların farklı biyolojik karakter gösterdiğini ve multipl olan vakaların daha kötü prognoz gösterdiğini saptamışlardır. Yazarlar her iki grupta da lokal rekürrens çok fazla olduğunu gözlemişlerdir (13). Ghosh ve arkadaşları da pleksiform tipte olan veya von Recklinghausen hastalığı ile ilişkili olan vakaların daha kötü prognozu olduğunu izlemişlerdir (7).

Materyelimizde 20 vakanın 9'unda 1 ile 10 kez arasında değişen rekürrens izlenmiş; soliter ve multipl her iki gruba ait olan bu vakalarla ilgili toplam 37 biyopsi ve ameliyat materyeli incelenmiştir.

Bazı yazarlar malign periferik sinir kılıf tümörlerinin sinir boyunca yayılmaya meyilli olduklarını, bundan dolayı da rekürrenslerin sık olduğunu ileri sürmüştür (9, 14). 1 nolu vakamızda n. medianustan gelişmiş malign tümörde, ameliyat esnasında normal görülen cerrahi sınırda küçük bir sinir demetinde gözden kolaylıkla kaçabilecek birkaç tümör hücrelerinin bulunması (Şekil 1), rezek edilen sinirin distal kesiminde ilk ameliyatından 3 yıl sonra rekürrens oluşmasına neden olmuştur (Şekil 2).



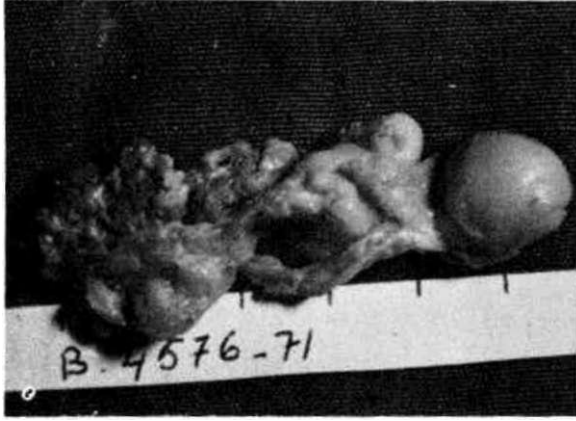
Şekil 1. N. medianus eksizyon materyalinde, alt cerrah: sınırda tek bir fasikülde hiperkromatik çekirdekli tümütral nitelikte olan hücre grubu görülmektedir. Vaka no 1, B-2715-73, H-E, x200.

Malign periferik sinir tümörlerinde % 50 civarında rekürrens meydana gelmesine karşın, en etkin tedavi cerrahidir (5, 12). Cerrahi tedavinin sonucunu tümörün pleksiform veya multisentrik karakterde oluşu, ayak kemikleri, eklemler ve lardonlar gibi tam çıkarılmaya elverişli olmayan lokalizasyon göstermesi (Şekil 3, vaka no. 7) gibi faktörler etkilemektedir. Materyelimizde buna benzeyen toplam 5 vaka da total rezeksiyon yapılmamasına bağlı rekürrensler oluşmuştur.

Malign periferik sinir tümörlerinde metastaz nispeten geç ve seyrek olarak meydana gelmekte



Şekil 2. Sol kol dirsek üstü amputasyon materyelinde tümöral yapılar gözlenmektedir. Vaka no 1, B-2350-76.



Şekil 3. Sinirler boyunca multipl nodüller halinde gelişen gösteren tümör görülmektedir. Vaka no 7, B-4576-71.

ve en sık akciğerlerde görülmektedir (1, 5, 10, 13, 14). Materyelimize ait 4 vakada, radyolojik olarak akciğerlerde tümör metastazına uyan bulgular izlenmiştir. Ayrıca bir vakanın rejoner lenf düğümünde ve bir vakanın da tümöre komşu vertebrasında direkt yayılım saptanmıştır.

Malign periferik sinir kılıf tümörlerinde prognoz malign yumuşak doku tümörlerine nazaran daha iyi bir seyir göstermektedir. Das Gupta ve Brasfield'in serisinde takip edilebilen 184 hastanın yarısında yaşam süresinin 5 yıl veya daha uzun olduğu saptan-

mıştır (5). Vieta ve Pack'ın serisinde ise, yaşam süresinin 8 ay ile 21 yıl arasında değiştiği ve ortalama 6 yıl olduğu görülmüştür (14). Sordillo ve arkadaşları serilerinde 5 yıllık yaşam süresinin von Recklinghausen hastalığı ile ilişkili grupta % 23, soliter olan malign schwannomlarda ise % 47 olduğunu bulmuşlardır (13).

Materyelimizde takibi yapılan 12 vakada ortalama yaşam süresi 9 yıl bulunmuştur. Takibi yapılamayan hastalardan bir bölümünün erken dönemde eksitus olmaları, takibe gelmelerini olanaksız kılmış ve ortalama yaşam süresinin literatür ortalamalarından daha uzun görülmesine neden olmuş olabilir.

Tümörün primer olarak malign başlaması veya rekürrens sonucu malignleşmesi veya nörofibromatozis zemininden gelişmesi ile prognoz arasında ilişki konusunda fikir birliği mevcut değildir.

Bulgularımız prognozun tümörün nasıl başladığına bağlı olmaksızın, vekeden vekeye büyük farklılıklar gösterdiği izlenimini vermektedir. Prognozu daha çok tümörün lokalizasyonu, malignitenin fokal veya diffüz oluşu ve tedaviye başlama zamanı etkilemektedir.

Pleksiform bir nörofibrom zemininden malignleşen bir vakamızla, primer olarak başlayan ve fakat fokal malignite gösteren bir diğer vakamızda ameliyatlarından 9ar yıl geçmiş olmasına karşın, herhangi bir rekürrens görülmemiş ve tam şifa saptanmıştır. Buna karşın, doğuştan beri von Recklinghausen hastası olan bir vakamızda malign değişme 1 yıl önce başlamış ve akciğer metastazları oluşarak çok süratli bir seyir göstermiştir.

Malign periferik sinir kılıf tümörlerinde nonneoplastik ve neoplastik mezenkimal yapıların bulunmasıyla prognoz arasında yakın bir ilişkinin bulunmadığı düşünülmekle birlikte, rabdomyosarkomatöz transformasyon gösteren vakalarda prognozun kötü olduğunu gösteren gözlemler mevcuttur (15).

Materyelimize ait 7 vakada osteo-, kondro-, mikzo-, lipo-, rabdomyosarkomatöz diferansiyon gösteren malign mezenkimal komponentlere rastlanmıştır. Morfolojik olarak çok malign görünümlerine karşın bu vakalarda biyolojik seyrin oldukça yavaş olduğu dikkati çekmiştir.

Yüksek oranda rekürrens görülmesine karşın bu tümörlerde en etkin tedavi cerrahi tedavidir. Radyoterapi ve kemoterapi etkili olmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alvira MM, TI Mandybur, MG Menefee: Light microscopic and ultrastructural observations of a metastasizing malignant epithelioid schwannoma. Cancer 38; 1977-1982, 1976.
2. Corris PA: Neurofibrosarcoma of the vagus nerve. Postgrad. Med. J. 59 : 98-99, 1983.
3. D'Agostino AN, EH Soule, RH Miller: Primary malignant neoplasms of nerves (malignant neurilemmomas) in patients without manifestations of multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's Disease). Cancer 16 : 1003-1014, 1963.

4. D'Agostino AN, EH Soule, RH Miller: Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's Disease). *Cancer* 16:1015-1027, 1963.
5. Das Gupta TK, RD Brasfield: Solitary malignant schwannoma. *Ann. Surg.* 171 : 419-428, 1970.
6. Geschickter CF: Tumors of the peripheral nerves. *Am. J. Cancer* 25 : 377-410, 1935.
7. Ghosh BC, L Ghosh, AG Huvos, JG Fortner: Malignant schwannoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 31: 184-190, 1973.
8. Gore I: Primary malignant tumors of nerve. A report of eight cases. *Cancer* 5 : 278-296, 1952.
9. Heard G: Malignant disease in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 56:502-503, 1963.
10. Hosoi K: Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's Disease). With special reference to malignant transformation. *Arch. Surg.* 22:258-281, 1931.
11. Ingels GW, DC Campbell, AM Giampetro, RE Kozub, CH Bentlage: Malignant schwannomas of the mediastinum. Report of two cases and review of the literature. *Cancer* 27 : 1190-1201, 1971.
12. Nambisan RN, U Rao, R Moore, CP Karakousis: Malignant soft tissue tumors of nerve sheath origin. *J. Surg. Oncol.* 25: 268-272, 1984.
13. Sordillo PP, L Helson, SI Hajdu, GB Magill, C Kosloff, RB Golbey, EJ Beattie: Malignant schwannoma. Clinical characteristics, survival and response to therapy. *Cancer* 47 : 2503-2509, 1981.
14. Vieta JO, GT Pack: Malignant neurilemmomas of peripheral nerves. *Am. J. Surg.* 82 : 416-431, 1951.
15. Woodruff JM, NL Chernick, MC Smith, WB Milieu, FW Foote: Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer* 32 : 426-439, 1973.