

Tendon ve Aponörozların Berrak Hücreli Sarkomu: 4 Olgusu

Clear Cell Sarcoma of Tendons and Aponeuroses: Presentation of 4 Cases

Uz.Dr. Nazan BOZDOĞAN,^a
Yrd.Doç.Dr. Fatma MARKOÇ,^b
Uz.Dr. Süleyman DEMİR^a

^aPatoloji Bölümü
Dr. Abdurahman Yurtaslan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara
^bPatoloji AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tokat

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 10.04.2011

*Bu olgu sunumu,
19. Ulusal Patoloji Kongresi
(7-11 Ekim 2009, KKTC)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Nazan BOZDOĞAN
Dr. Abdurahman Yurtaslan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
nabozdo@hotmail.com

ÖZET Tendon ve aponörozların berrak hücreli sarkomu yumuşak dokunun nadir görülen bir tümörüdür. Bu tümörler sıklıkla adolesan ve genç erişkin erkeklerde yavaş büyüyen sert kitleler şeklinde gözlenir. En sık alt ekstremitenin kasları ile ilişkili tendon ve fasyalarda izlenir. Mikroskopik olarak kas liflerini ve bağ dokusunu yararak ilerleyen üniform neoplastik hücrelerin oluşturduğu küçük ada ve fasiküllerin düzensiz diziliminden oluşur. Malign melanoma benzer immünohistokimyasal bir profil gösterir. Histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak malign melanoma benzer özellikler gösterse de, moleküler ve klinik çalışmalarla bu iki lezyonun farklı olduğu kanıtlanmıştır. Prognostik olarak berrak hücreli sarkomlar malign melanoma göre daha yavaş seyirli olmaları nedeniyle, ayırıcı tanının doğru yapılması önemlidir. Bu çalışmada, nadir görülen bu tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri, sunduğumuz bu dört olgu üzerinden tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sarkom, berrak hücreli; patoloji; immünohistokimya

ABSTRACT Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses is a rare tumor of soft tissue. These tumors often develop as slow-growing firm masses in adolescent and young adult males. It is most commonly found in tendons and fascias related to the muscles of the lower extremity. It microscopically comprises of irregular arrangement of small islands and fascicules constituted of uniform neoplastic cells spreading by splitting muscle fibers and connective tissue. It shows a similar immunohistochemical profile to malignant melanoma. Although it shows similar histomorphologic and immunohistochemical properties with malignant melanoma the two lesions were proven to be distinct with molecular and clinical studies. Accurate differential diagnosis is essential as clear cell sarcomas are more slowly progressing compared to malignant melanoma. In this study, clinical and pathologic properties of these rare tumors were discussed based on four cases.

Key Words: Sarcoma, clear cell; pathology; immunohistochemistry

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(3):837-840

Tendon ve aponörozların berrak hücreli sarkomu (TABHS) 1965 yılında Enzinger tarafından tanımlanmış nadir bir yumuşak doku tümörüdür.¹ Churg ve Enzinger bu tümörün embriyonel yaşam sırasında nöral krestten göç eden potansiyel melanojenik hücreden köken alan nöroektodermal bir tümör olduğunu ve malign melanom ile yakın akraba olduğunu düşünmüşlerdir. Bu nedenle bu tümöre “yumuşak dokunun malign melanomu” adı verilmiştir.² Daha sonraları yapılan çalışmalarda, bu tümörün malign melanomdan farklı klinik seyir göstermesi ve özel yerleşimi sebebiyle “tendon ve aponörozların berrak hücreli sarkomu” ismi kabul görmüştür.³ Bu tümörün histolojik ve immünohistokimyasal bulguları ma-

lign melanomla benzer görünse de, günümüzde malign melanomdan farklı bir neoplazi olduğu kabul edilmektedir.⁴

Klinikte TABHS, komşu olduğu tendon, fasya ve aponözlerden köken alan, yavaş büyüyen, sert bir kitle şeklinde gözlenir. Adolesan ve genç erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte her yaşta saptanabilir.^{5,6}

Mikroskopik olarak tendon ve fasyayı ayırarak ilerleyen üniform neoplastik hücrelerden oluşur. Tümör hücrelerinin sitoplazması açık eozinofilik görünümde, çekirdeği merkezde yerleşmiş ve çekirdekçiği belirgindir. Mitoz genellikle azdır, ancak fokal nekroz odakları içerebilir. Olgularda periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif, diyastaza duyarlı intrasitoplazmik globüller ile daha az sıklıkla melanin pigmenti bulunabilir.⁵⁻⁹

İmmünohistokimyasal olarak HMB-45, S-100 ve Melan-A gibi melanoma özgül olanların yanı sıra, NSE, kromogranin gibi nöroendokrin belirleyicilerle de boyanma izlenebilir.^{4-7,9,10}

OLGU SUNUMLARI

Kasım 2000-Haziran 2010 tarihleri arasında bölümümüzde tanı alan 4 adet TABHS olgusu değerlendirilmiştir. Olgularla ilgili yaş, cinsiyet lokalizasyonu, tümör çapı, tedavi şekli gibi klinik parametrelerin yanı sıra histopatolojik özellikler, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular da araştırılmıştır.

Tamamı erkek hastalardan oluşan olgularımızın yaşları 11-59 arasında değişmekle birlikte, ortalama yaş 38,2 olarak bulunmuştur. Tümörlerin ikisi üst ekstremitte, ikisi alt ekstremitte yerleşimli olup, alt ekstremitte yerleşimli olanlardan birisinin karın ön duvarına invazyonu saptanmıştır. Tümör çaplarının 3,5 ile 13 cm arasında değiştiği belirlen-

miştir. Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgulardan ikisi organ amputasyonu, bir olgu eksizyon, bir olgu ise (tümöral lezyon çok büyük olduğundan) palyatif radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilmiştir. Cerrahi tedavi yapılan üç hastanın cerrahi sınırlarında tümör izlenmiştir.

MİKROSKOBİK ÖZELLİKLER

Tümörlerin tamamı adalar oluşturan, yer yer lobülasyonlar gösteren, genellikle dar sitoplazmalı, veziküller nükleuslu, tek belirgin nükleollü hücrelerden oluşmaktaydı (Resim 1, 2). Bir olguda monoton özellikte küçük yuvarlak hücreler ile bazı alanlarda dev hücreler bulunmaktaydı. İki olguda nekroz izlendi. Üç tümörde 10 büyük büyütm alanında 1-2 kadar mitoz sayılırken sadece bir olguda 10 büyük büyütm alanında 5 kadar mitoz saptandı (Tablo 2).

HİSTOKİMYASAL VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Tümörlerden sadece birinde intrasitoplazmik olarak PAS pozitif, diyastaz duyarlı glikojen lehine boyanma izlendi.

S-100 ve HMB-45 olguların tamamında yaygın ve güçlü olarak boyanırken, CD 57 olguların üçünde saptandı (Resim 3). Melan-A sadece bir olguda güçlü boyanma, bir olguda ise zayıf boyanma gösterdi. NSE olgulardan ikisinde saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

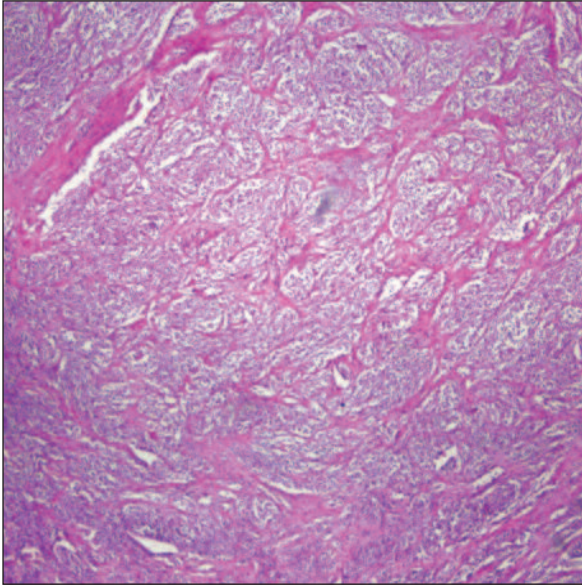
TABHS tüm yumuşak doku tümörlerinin %1 kadranını oluşturan nadir bir tümördür. Az görülmesi nedeniyle davranışı, prognostik faktörleri ve ideal tedavi şekilleri tartışmalıdır.⁷

Bu tümörler tipik olarak 3. on yıldaki genç erişkinlerde görülmekle birlikte, her yaşta ortaya

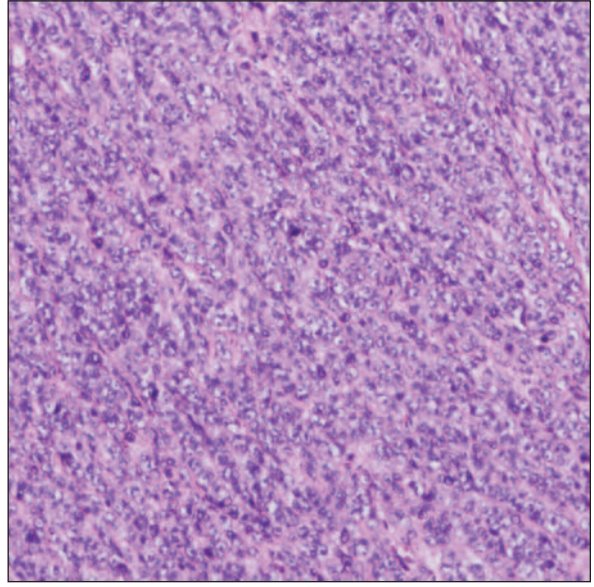
TABLO 1: Olguların klinik özellikleri.

	Yaş	Yerleşim	Tümör çapı	Tedavi şekli
Olgu 1	59	Sağ el 1. parmak	4 cm	Amputasyon + RT*
Olgu 2	32	Üst glutea + karın duvarı	13 cm	Eksizyon + RT* + KT**
Olgu 3	11	Sağ dirsek	3,5 cm	Eksizyon
Olgu 4	51	Sağ ayak	8,5 cm	Amputasyon

* RT: Radyoterapi; ** KT: Kemoterapi.



RESİM 1: Kas liflerini ayırarak ilerleyen tümör hücreleri (HE, x40).
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Atipik monoton hücrelerin oluşturduğu tümör (HE, x200).
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

TABLO 2: Olguların mikroskopik, histokimyasal ve immünohistokimyasal özellikleri.

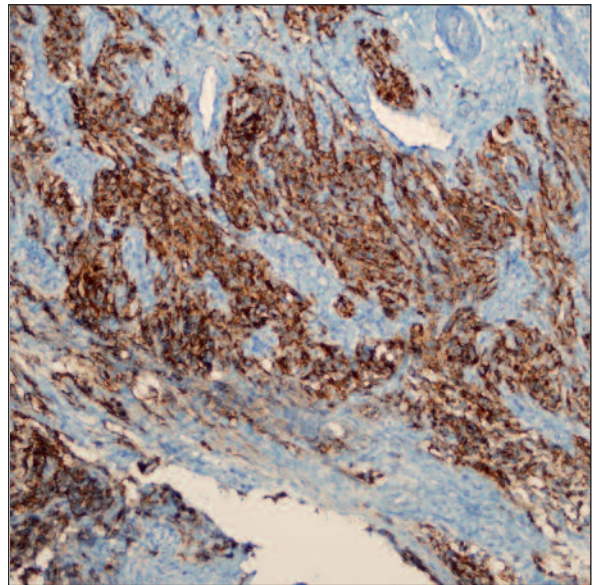
Olgu no	Genel görünüm	Mitoz *	Nekroz	Hücre özellikleri	PAS**	S-100	HMB-45	Melan-A	CD57
1	Lobülasyon solid adalar	1	Yok	Nukleollü	+	+	+	+	+
2	Monoton, hiyalinize alanlar	1-2	Var	Küçük yuvarlak hc. ve dev hücreler	-	+	+	Fokal zayıf+	-
3	Adalar gruplar	1	Var	Nukleollü	-	+	+	-	+
4	Solid adalar	3-5	Var	Nukleollü	-	+	+	-	+

**10 büyük büyütme alanında, ** Periyodik asit Schiff (PAS) diyastaz dirençli.

çıkabilir. Bizim olgularımızın yaş ortalaması da literatürle uyumlu şekilde 38,2 olarak bulundu.

En sık yerleşim yeri alt ekstremitte olmakla birlikte, vücuttaki değişik kasların fasya ve aponevrozlarında da görülebileceği bildirilmiştir. Bizim olgularımızda iki tümör üst ekstremitte, iki tümör de alt ekstremitte yerleşmiştir. Alt ekstremitte yerleşen olgulardan birinin karın ön duvarına da invazyonu bulunduğu tespit edilmiştir.

Olgularımızdaki tümörlerin, literatürde bildirildiği şekilde, adalar ve gruplar oluşturan dar sitoplazmalı, veziküler nukleuslu, belirgin tek nukleollü hücrelerden oluştuğu görülmüş, ayrıca bir tümörde küçük monoton hücreler ile dev hücreler dikkati çekmiştir. Daha önce bildirilen olgulardan sadece birinde yoğun pigment içeren



RESİM 3: İmmünohistokimyasal olarak HMB45 boyanması x100.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

pleomorfik hücreler gözlenmiş olup, ayrıca rabdoid hücreler ile alveolar yapılar oluşturan kohezyon kaybı ve mukoid materyal içeren tümörler de bildirilmiştir.^{8,9} Mitoz sayısının bu tümörlerde genellikle ikiden az olduğu bildirilmiştir.^{4-7,9,10,13} Bizim olgularımızın üçünde, 10 büyük büyütme alanında 1-2 kadar mitoz sayılmıştır. Sadece bir olguda mitoz sayısının 5'e ulaştığı gözlenmiştir.

Histokimyasal olarak literatürdeki olguların bir kısmında PAS ile boyanan, diyastaza duyarlı intrasitoplazmik glikojen varlığı bildirilmiş olup, bizim olgularımızın sadece birinde bu bulguya rastlanmıştır.

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörlerde sunulması beklenen S-100 HMB-45 ve Melan-A gibi melanoma özgül göstergeler ile nöroektodermal orijini destekleyen NSE ve CD 57 gibi göstergelerin bizim olgularımızda da değişik oranlarda sunulduğu görülmüştür.

Olgularda TABHS tanısı koymada en önemli morfolojik kriter, deride yerleşmiş melanom tanısının dışlanmasıdır. Bu sebeple tanıdan önce mutlaka bunun araştırılması gereklidir. Bu nedenle bölümümüzde berrak hücreli sarkom tanısı alan, ancak deride tümör gözlenen olgular bu sunumun dışında tutulmuştur.

Malign melanom ve TABHS ayırıcı tanısında genetik bulgular önemlidir. TABHS'de t(12;22) q13q12 (chimeric EWS/ATF geni) geni bulunurken malign melanomda bu translokasyonun görülme-yişi, benzer şekilde BRAF gen mutasyonunun malign melanomda bulunup TABHS'de olmayışı, iki antitenin ayırıcı tanısında önemlidir.^{7,12} Ayrıca berrak hücreli sarkomda mikroftalmi transkripsiyon faktörü de saptanan diğer genetik değişikliklerdendir. Her ne kadar histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulguları örtüşse de, yukarıda belirtilen bu bulgular nedeniyle bu iki tümörün farklı genetik yollardan gelişen ayrı antiteler olduğu kabul edilmektedir.

Literatürde TABHS için en çok vurgulanan özellik, nadir bir tümör oluşu nedeniyle prognozunun belirlenmesi amacıyla daha çok çalışma yapılmasının gerekliliğidir. Bu nedenle TABHS olarak sunulan büyük serilerde, tümörün prognozunu belirlemede histopatolojik özelliklerden çok tümörün boyutunun, tedavi şeklinin, tanı anında metastatik hastalık bulunup bulunmamasının önemli olduğu vurgulanmıştır.^{7,10,11} Kesin olmamakla birlikte prognoz malign melanomdan farklı olarak daha yavaş seyirli olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle yumuşak doku tümörlerine yaklaşırken bu tümörün de akılda bulundurulması önemlidir.¹³

KAYNAKLAR

1. Enzinger FM. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer* 1965;18(9):1163-74.
2. Chung EB, Enzinger FM. Malignant melanoma of soft parts. A reassessment of clear cell sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(5):405-13.
3. Lucas DR, Nascimento AG, Sim FH. Clear cell sarcoma of soft tissues. Mayo Clinic experience with 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(12):1197-204.
4. Malchau SS, Hayden J, Hornicek F, Mankin HJ. Clear cell sarcoma of soft tissues. *J Surg Oncol* 2007;95(6):519-22.
5. Dim DC, Cooley LD, Miranda RN. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):152-6.
6. García de Marcos JA, del Castillo-Pardo de Vera JL, Poblet E, Galdeano-Arenas M, Arroyo-Rodríguez S, Calderón-Polanco J, et al. Clear cell sarcoma of the temporal region: case report, review of the literature, and genetic analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(4):910-4.
7. Hourani M, Khoury N, Mourany B, Shabb NS. MR appearance of clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (malignant melanoma of soft parts): radiologic-pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 2005;34(9):543-6.
8. Eckardt JJ, Pritchard DJ, Soule EH. Clear cell sarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 1983;52(8):1482-8.
9. Deenik W, Mooi WJ, Rutgers EJ, Peterse JL, Hart AA, Kroon BB. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: A clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer* 1999; 86(6):969-75.
10. Kawai A, Hosono A, Nakayama R, Matsumine A, Matsumoto S, Ueda T, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients. *Cancer* 2007;109(1):109-16.
11. Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, Matsuyama A, Imamura T, Nishida K, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(3):452-60.
12. Langezaal SM, Graadt van Roggen JF, Cleton-Jansen AM, Baelde JJ, Hogendoorn PC. Malignant melanoma is genetically distinct from clear cell sarcoma of tendons and aponeurosis (malignant melanoma of soft parts). *Br J Cancer* 2001;84(4):535-8.
13. Meis-Kindblom JM. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a historical perspective and tribute to the man behind the entity. *Adv Anat Pathol* 2006;13(6):286-92.