

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Psödosarkomatöz Bir Antite Olarak Sellüler Schwannoma: Ayırıcı Tanıda Potansiyel Bir Tuzak*

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN¹, Ayşe SAYAR², Özlem AVCI³,
Ülviye YALÇINKAYA⁴, Mehmet Ali SUNGUR⁵

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Düzce.

² Nevşehir Devlet Hastanesi, Patoloji Departmanı, Nevşehir.

³ Bursa Çekirge Devlet Hastanesi Patoloji Departmanı, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

⁵ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Düzce.

ÖZET

Klasik schwannomalar periferik sinir kılıfından köken alan iyi sınırlı benign tümörlerdir. Tüm schwannomaların yaklaşık %5 kadarını sellüler schwannomalar (SS) oluşturur. Fasiküler patern, yüksek sellülarite ve mitotik aktivite varlığı bazı vakalarda yanlış değerlendirme sonucu malign olarak tanı alabilir. Bursa Uludağ Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı arşivlerindeki 16 SS olgusu yeniden değerlendirildi. En sık görülen yerleşim yeri paravertebral/paraspinoz bölge olup bunu mediasten, ekstremiteler, gövde, adrenal bez ve dil takip ediyordu. İmmünohistokimyasal boyama uygulanan 15 vakanın tamamında S100 ile kuvvetli pozitivite görüldü. Ki 67 ile boyanma düşük-orta seviyelerde olup sellüler alanlarda %25'e varan ki 67 proliferasyon indeksi mevcuttu. SS tanısı bazen zorlayıcı olabilir ve histopatolojik özelliklerinin bilinmesi olası yanlış tanı ve gereksiz tedavileri önlemek açısından önemlidir. Bu çalışmada iki merkezin arşivlerindeki SS olgularının klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sellüler schwannoma. Sarkoma. Periferik sinir kılıfı tümörü. İmmünohistokimya. Ayırıcı tanı.

Cellular Schwannoma as an Pseudosarcomatous Entity: A Potential Pitfall in Differential Diagnosis

ABSTRACT

Classic schwannomas are well-demarcated benign tumors arises from peripheral nerve sheaths. Cellular schwannomas (CS) consists about 5% of all schwannomas. Fascicular pattern, high cellularity and mitotic activity can lead to misinterpretation of malignant diagnosis. A total of 16 CS cases were re-evaluated. All cases were recruited from the archives of the Pathology Departments at Bursa Uludag University and Duzce University Schools of Medicine. The most common site of CS was paravertebral / paraspinoz region, followed by mediastinum, extremities, trunk, adrenal gland and tongue. Immunohistochemistry performed all cases were showed diffuse and intense staining with S-100. Ki67 proliferation index were up to 25%. Diagnosis of CS can be challenging and histopathological features should be kept in mind to prevent misdiagnosis and unnecessary treatments. In this study, we aimed to review clinicopathologic features of CS from archives of two institutions in the light of the literature.

Key Words: Cellular schwannoma. Sarcoma. Peripheral nerve sheath tumor. Immunohistochemistry. Differential diagnosis.

Geliş Tarihi: 23.Mart.2020

Kabul Tarihi: 28.Mayıs.2020

* 23. Ulusal Patoloji Kongresinde (6-10 Kasım 2013, İzmir)
Poster Bildiri olarak kısmen sunulmuştur.

Dr. Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji ABD,
Konuralp/Düzce.
Tel.: 0 507 921 61 97
E-posta: sinemcoskun@duzce.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN: 0000-0002-8133-8665

Ayşe SAYAR: 0000-0003-1164-4461

Özlem AVCI: 0000-0001-9236-2874

Ülviye YALÇINKAYA: 0000-0002-2097-7842

Mehmet Ali SUNGUR: 0000-0001-5380-0819

Schwannomalar periferik sinir sisteminin miyelinli hücrelerinden köken alır ve neredeyse tamamı, histolog ve fizyolog Theodor Schwann tarafından tanımlanmış Schwann hücrelerinden gelişir¹. Schwannomalar tipik olarak geliştiği sinire periferik olarak birleşik bir kapsül içinde büyür. İyi sınırlı, kapsüllü kitlelerdir. Karakteristik olarak iğsi şekilli, hücreden zengin Antoni A alanları ile Verocay cisimleri denilen karakteristik kendine özgü nükleer dizilenme gösteren alanlar içerir. Hücreden fakir Antoni B alanları da sıklıkla mevcuttur ve her iki alanda da hücrelerin çoğunluğu tutarlı olarak S100 proteini eksprese eder. Perivasküler hemosiderin birikiminin eşlik ettiği hyalinize damarlar sık görülür². Sellüler schwannomalar (SS)

bütün schwannoma olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur³. Klinik görüntü ile birlikte fasiküler patern, yüksek sellülarite ve mitotik aktivite varlığı bazı vakalarda yanlış değerlendirme sonucu malign olarak tanı alabilir⁴. Bu yüzden SS diye bir antitenin varlığının akılda tutulması histopatolojik özelliklerinin bilinmesi olası yanlış tanı ve gereksiz tedavileri önlemek açısından önemlidir. Bu 2 merkezli arşiv taramasında SS olgularının klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

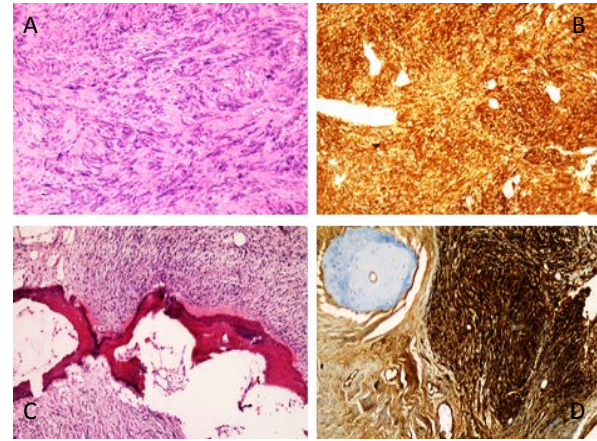
Bu çalışmada 2002-2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalları'nda SS tanısı konmuş bütün rezeksiyon materyalleri ile hazır konsültasyon blok ve preparatları retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 07.10.2019 tarih 2019/213 sayılı izin alındı ve makalede Araştırma ve Yayın Etiğine uyuldu. Olguların cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu patoloji arşiv raporlarından elde edildi. Olgulara ait preparatlar tekrar gözden geçirildi. Dejenerasyon bulgusu, nekroz, atipik mitoz, pleomorfizm ve çevre dokuya invazyon olup olmadığı değerlendirildi. İmmünohistokimyasal yöntemle ki67 proliferasyon indeksi hesaplandı.

Bulgular

Çalışmamızda 2002-2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalları'nda sellüler schwannoma tanısı almış 16 olgu değerlendirildi. Olguların 10'u kadın (37,5%), 6'sı erkek (62,5%) olup kadın/erkek oranı 1,6 olarak saptandı. Kadın hastaların yaşlarının 8-66 arasında, erkek hastaların yaşlarının 29-64 arasında olduğu görüldü. Median yaş 43,38 olarak hesaplandı.

6 olguda paravertebral/paraspinoz yerleşim izlenirken, 2 olgu üst ekstremité, 1 olgu alt ekstremité, 3 olgu mediasten, 2 olgu gövde, 1 olgu adrenal ve 1 olgu dil yerleşimliydi. Tümör çapları 0,7-6 cm arasında değişiyordu. Tüm mediasten yerleşimli olgularda dejenerasyon bulgularının tabloya eklenmesi dikkat çekti. İmmünohistokimyasal boyama uygulanan 15 vakanın tamamında S100 ile kuvvetli pozitivite görüldü (Şekil 1). Ki 67 proliferasyon indeksi düşük-orta seviyelerde olup sellüler alanlarda %25'e varan ki67 proliferasyon indeksi mevcuttu (<%5 düşük, %5-10 orta, >%10 yüksek olarak kabul edilmiştir). Olguların hiçbirinde atipik mitoz görülmedi. 5 olguda dejenerasyon bulgularının varlığı dikkat çekiciydi (%31,3). Bir olgu Tip 1 nörofibromatozis hastasıydı. Olgulara ait klinikopatolojik ve demografik özellikler tabloda verilmiştir (Tablo I).

lojik ve demografik özellikler tabloda verilmiştir (Tablo I).



Şekil 1.

Fasiküller halinde düzenlenmiş iğsi şekilli hücreler H&Ex200 (A), diffüz ve kuvvetli S100 pozitifliği x200 (B), paravertebral yerleşim gösteren bir olguda kemik destrüksiyonu ve kuvvetli S100 immünoekspresyonu H&E, S100 x200 (C, D)

Tablo I. Olgulara ait klinikopatolojik ve demografik özellikler

| Cinsiyet | Yaş | Lokalizasyon | Tümör çapı | Dejenerasyon | Lokal invazyon | Pleomorfizm | Ki67 |
|----------|-----|-----------------------|------------|--------------|----------------|-------------|--------|
| K | 54 | Paravertebral | B | - | - | - | B |
| E | 45 | Sol el bileği | 3 cm | - | - | - | Düşük |
| K | 29 | Göğüs duvarı | B | - | - | - | B |
| K | 37 | Paravertebral | 1,3 cm | - | - | - | Düşük |
| E | 29 | Ense | 2,3 cm | - | - | - | Orta |
| K | 57 | Paravertebral | B | - | + | - | Düşük |
| K | 52 | Posterior mediasten | 5,5 cm | + | - | - | Düşük |
| E | 40 | Sırt | B | - | - | - | Orta |
| E | 64 | Posterior mediasten | 6 cm | + | - | - | Orta |
| K | 22 | Radial sinir distali | 1,5 cm | - | - | - | B |
| K | 8 | Dil | 0,7 cm | - | - | - | Düşük |
| E | 37 | Sağ aşil tendonu | 1,1 cm | - | - | - | Düşük |
| K | 53 | Mediasten | 7 cm | + | - | - | Yüksek |
| K | 58 | Paravertebral | 1,8 cm | - | - | - | Düşük |
| E | 43 | Paravertebral | 1,7 cm | + | - | - | Düşük |
| K | 66 | Sağ adrenal komşuluğu | 5,5 cm | + | - | - | Orta |

K: Kadın E: Erkek B: Bilinmiyor

Tartışma ve Sonuç

SS, schwannomaların iyi tanımlanmış ve az rastlanan bir varyantı olup, ilk defa 1981'de Woodruff ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Benign periferik sinir kılıfı tümörlerinin %5'ini, tüm schwannomaların ise %10'unu oluşturur. Bu tümörler baskın olarak orta yaşlı yetişkinleri etkiler. Ortalama yaş yaklaşık 55'tir (15-79 yaş arası)³. Bizim serimizde olguların yaşları 8 ile 66 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaş 43,38 olarak hesaplanmıştır. Literatürde hafif bir kadının predominansı mevcut olmakla birlikte bizim serimizde de olguların %62,5'ini kadın cinsiyet oluşturuyordu. Kadın/erkek oranı 1,6 olarak saptandı.

SS'lar klasik tipe göre daha sıklıkla derin yerleşimlidir. En sık retroperiton, pelvis ve mediastende paravertebral bölgede yavaş büyüyen kitleler şeklinde prezente olur⁵. Plevra, akciğer, pelvis ve gastrointestinal sistemde de bulunabilir. Özellikle beşinci ve sekizinci olmak üzere kranial sinirler de tutulabilir⁴. Lungo ve arkadaşlarına göre bütün SS'ın yaklaşık dörtte biri ekstremitelerin derin yumuşak dokularından gelişir. Nadiren farenks, intrasellar bölge, parasellar bölge, kranial fossa, retrobulbar bölge, oral mukoza, paranasal sinüsler, mandibula ve vajina tutulumları da bildirilmiştir⁴. Bizim deneyimimize göre de farklı lokalizasyonlar bulunmakla birlikte en sık paravertebral yerleşim mevcuttu (%37,5). Bunu mediasten ve ekstremiteler takip ediyordu (%18,8). Daha az sıklıkla gövde, dil ve adrenal yerleşimi izlendi.

SS'lar makroskopik olarak klasik schwannomalar gibi enkapsüle, iyi sınırlı kitlelerdir. Eğer kapsüllü değilse sıklıkla multinodüler ya da pleksiform görünümündedir⁶. Kesit yüzeyleri gri-beyaz renklerde, yer yer sarımsı yamalar tarzında alanlar izlenebilir⁴. Hemoraji sık görülür⁶. Bizim olgularımızda da lezyonlar makroskopik olarak kesit yüzeyleri gri beyaz-sarı renklerde düzgün sınırlı nodüler lezyonlar olarak izlendi. Histopatolojik olarak SS'lar fasiküller halinde düzenlenmiş kompakt işsi şekilli hücreler, hücrelerde değişken derecede nükleer hiperkromazi ve pleomorfizm, Verocay cisimlerinin yokluğu ve Antoni A alanlarının baskınlığı ile karakterizedir⁴. Kapsül altında lenfoid agregatlar izlenebilir⁶. Antoni B alanları azdır, hafif (10 büyük büyütme alanında 0-1 mitoz) ya da orta (10 büyük büyütme alanında 2-4 mitoz) düzeyde mitotik aktivite izlenebilir⁷. Küçük alanlarda mikroskobik nekroz görülebilmekte olup bu nekrozun travma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür⁸. Hipersellülarite ve artmış mitotik aktivite görülmekle birlikte anaplastik değişiklikler gözlenmez⁶. Bizim serimizde mediasten yerleşimli 3 olguda lezyonun daha büyük çapa ulaştığı ve dejenerasyon bulgularının tabloya eklendiği dikkati çekti. Mitotik aktivite hafif düzeyde saptandı.

Klasik schwannomada görülen enkapsülasyon, vasküler hyalinizasyon, yoğun perisellüler retikülün boyan-

ma, kuvvetli S100 immünreaktivitesi gibi bazı bulgular SS'da da izlenir. Elektron mikroskobunda devamlı bazal lamina ve LUSE cismi (Long-spacing collagen) mevcuttur⁷. Lipid yüklü köpük histiyosit agregatları ve kalın duvarlı damar yapıları dejenerasyon alanlarında görülebilir³. SS klasik tipin aksine kemik erozyonuna sekonder sinir köklerine bası nedeniyle nörolojik semptomlara sebep olabilir³. Serimizde paravertebral yerleşimli bir olguda kemik destrüksiyonu izlendi.

SS psödosarkomatöz bir antite olup, kemik erozyonuna yol açabilen ve histolojik olarak pleomorfik ve hipersellüler alanlar içeren nadir bir tümördür. Bu nedenle malign işsi hücreli tümörlerden ayırımı zor olup bu özelliklerinden dolayı SS'nın psödosarkomlar denilen bir grup içine dahil edilmesi gerektiğini savunanlar olmuştur³. Fibrosarkoma, Tip A işsi hücreli varyant timoma, ekstraplevral soliter fibröz tümör, monofazik sinovyal sarkoma, malign periferik sinir kılıfı tümörü, dediferansiye liposarkoma, işsi hücreli rabdomyosarkoma, sarkomatoid mezotelyoma, işsi hücreli melanoma ve işsi hücreli karsinomalar ayırıcı tanıya alınmalıdır⁹. İşsi hücreli bu tümörler arasında ayırıcı tanıda immünohistokimyasal çalışma yol göstericidir. Bu malign tümörlerin aksine SS'da S100 ve Vimentin ile güçlü ve diffüz pozitivite, GFAP ile dağınık ve kararsız boyanma karakteristiktir. İşsi hücreli melanomanın aksine SS'lar HMB 45 gibi melanosit belirteçleri ile negatif boyanma gösterir¹⁰. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri ayırıcı tanıda en zorlayıcı antitelerden biri olsa da dikkatli histopatolojik inceleme ile tanısal hatalardan kaçınmak mümkündür. Subkapsüler/ekstrakapsüler lenfosit agregatları, perivasküler lenfositik infiltrasyon ve hyalin dejenerasyon gibi tipik histolojik bulgular SS'larda sıklıkla gözlenir. MPSKT'lerinde sıklıkla mitoz daha fazla görülür. S100, CD57 ve GFAP SS'da difüz ve güçlü boyanırken, MPSKT'lerinde fokal ya da zayıf pozitif olabilir. MPSKT'lerinde H3K27M kaybının görülmesi de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir¹¹.

Smith ve arkadaşlarının 115 retroperitoneal ve 22 periferik schwannoma olgusunu içeren bir seride yaptığı çalışmada paraspinal, retroperitoneal ve mediastinal schwannomaların periferik olanlara göre daha fazla Keratin ve GFAP eksprese ettiği gösterilmiştir. Çeşitli keratin kokteyllerini denemişler ve retroperitoneal schwannomalarda AE1/AE3 ile sitoplazmik boyanma izlemişlerdir. Schwannomalardaki GFAP ekspresyonunun bu denli değişken olmasının sebebi hala gizemini korumaktadır¹⁰.

Miettinen ve arkadaşları benign ve malign yumuşak doku tümörlerini immünohistokimyasal olarak laminin ekspresyonu açısından araştırmışlar ve sonuç olarak schwannoma ve nörofibromlarda laminin ile yoğun pozitiflik, leiomyoma ve leiomyosarkomalarda daha az boyanma ve fibröz histiositoma ve fibrosarkomların genellikle laminin ile negatif boyandığını saptamışlardır¹².

SS'lar iğsi hücreli malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin öncülü olarak görülmez⁸. SS'ların klinik davranışları benignedir ve tedavisi cerrahi eksizyondur. Total rezeksiyon yeterlidir, adjuvan terapiye gerek yoktur. İmmünohistokimyasal analiz ile tanımlanan proliferasyon indeksi SS'larda rekürrens için faydalı bir prediktif faktör değildir. Tamamen çıkarılmayan lezyonlarda rekürrens oranı belirgin şekilde mitoz sayısı ile koreledir^{8,13}. Paravertebral, sakral ya da intrakranial lokalizasyondaki tümörler, periferik yerleşimli olanlara göre daha çok rekürrens gösterir⁷. Olgularımızda tedavi olarak cerrahi eksizyon uygulanmış ve hiçbir olguda lokal rekürrens gelişmemiştir.

SS histopatolojik özellikleri nedeniyle özellikle küçük biyopsi materyallerinde yanlış malignansi tanısı verilmesine yol açabilir. Literatürde yanlış malignansi tanı oranının %28 olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır³. Tedavide total rezeksiyon yeterli görüldüğü ve adjuvan terapiye ihtiyaç duyulmadığı için malign tümörlerden histopatolojik ve immünohistokimyasal tetkiklerle ayırımının yapılması ve yanlış tanıdan kaçınılması önem taşır.

Sonuç olarak, SS'nin histopatolojik değerlendirmede ayırıcı tanıda zorlayıcı, psödosarkomatöz bir antite olduğunun bilinmesi, benign ve iyi davranışlı bu tümörün tedavisinde agresif yöntemler kullanılmasını ve adjuvan terapi verilmesini önlemek amacıyla histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme yaparken bu tümörlerin özelliklerinin akılda tutulmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 07.10.2019

Karar No: 2019/213

Kaynaklar

1. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ et al. Neuropathology for the Neuroradiologist: Antoni A and Antoni B Tissue Patterns. *American Journal of Neuroradiology* October 2007;28 (9) 1633-1638.
2. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology* May 1998; 32(5):405-10.
3. Landeiro JA, Ribeiro CH, Galdino AC et al. Cellular schwannoma: a rare spinal benign nerve-sheath tumor with a pseudo-sarcomatous appearance: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* Dec 2003;61(4):1035-1038.
4. Longo F, Musumeci G, Ferrara G et al. Retroperitoneal cellular schwannoma (CS): a potential pitfall of malignancy. Report of a case and review of the literature. *Journal of Histology & Histopathology* Dec 2014;2055-091X-1-14.
5. Lodding P, Kindblom LG, Angervall L et al. Cellular schwannoma. A clinicopathologic study of 29 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;416(3):237-48.
6. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger & Weiss's SOFT TISSUE TUMOURS. 6th edition. Philadelphia: Elsevier&Saunders; 2014 824-827.
7. Canda MŞ. Periferik sinir kılıfı tümörleri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2004;10 (1-2):65-74.
8. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoin PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th edition. Lyon: IARC; 2013. 170-172.
9. Hornick J. Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier&Saunders; 2018.
10. Fanburg-Smith JC, Majidi M, Miettinen M. Keratin expression in schwannoma; a study of 115 retroperitoneal and 22 peripheral schwannomas. *Mod Pathol.* Jan 2006;19(1):115-21.
11. Zhang E, Zhang J, Lang N et al. Spinal cellular schwannoma: An analysis of imaging manifestation and clinicopathological findings. *Eur J Radiol.* Aug 2018;105:81-86.
12. Miettinen M, Foidart JM, Ekblom P. Immunohistochemical demonstration of laminin, the major glycoprotein of basement membranes, as an aid in the diagnosis of soft tissue tumors. *Am J Clin Pathol.* Mar 1983;79(3):306-11.
13. Casadei GP, Scheithauer BW, Hirose T et al. Cellular schwannoma. A clinicopathologic, DNA flow cytometric, and proliferation marker study of 70 patients. *Cancer.* Mar 1995;75(5):1109-19.