NEKROZ İÇEREN ATİPİK FİBROKSANTOMA: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRME

Atypical Fibroxanthoma Containing Necrosis: A Case Report and Literature Review

Hasan GÖKÇE, Serhat TOPRAK*, Esin ATİK DOĞAN*, Mehmet Oğuz YENİDÜNYA**, Tümay ÖZGÜR**

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Hatay*
***Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Hatay*

Özet: Seksen üç yaşındaki kadın hasta sağ şakağındaki ülsere nodüler kitle nedeniyle Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Polikliniğine başvurdu. Eksize edilen materyal patoloji laboratuarına gönderildi. Rutin doku tespiti, doku takibi ve kesit alma işlemlerinden sonra preparatlar hematoksilen&eosin ile boyandı. Mikroskopik incelemede dermiste lokalize, ekspansif sınırlı tümöral lezyon görüldü. Tümör iğsi, oval ya da yıldızsı şekilli, pleomorfik çekirdekli hücrelere sahipti. Çok sayıda tipik ve atipik mitoz, mültinükleer hücre formları ve tümör nekrozu mevcuttu. İmmünohistokimyasal olarak vimentin, CD68, pansitokeratin, S-100 protein, düz kas aktin, desmin, HMB-45 ve CD34 boyaları; histokimyasal olarak Periodic acid-Schiff boyası yapıldı. Tümör hücreleri vimentin ve CD68 ile diffüz pozitif, pansitokeratin zayıf yoğunlukta pozitif boyandı. Literatürde geniş tümör nekrozu alanları içeren, infiltratif büyüme paternine sahip, perinöral ve vasküler invazyon içeren bu tür olgular yüzeyel malign fibröz histiositom adlandırılmaktadır. Mevcut olgu, sadece sınırlı nekroz odağı içermesi nedeniyle atipik fibroksantoma olarak raporlandı ve klinik takip önerildi.

Anahtar kelimeler: Atipik fibroksantoma, yüzeyel malign fibröz histiositom, nekroz

Abstract: A 83-year-old female patient who had ulcerated nodular mass on her right temple was admitted Plastic and Reconstructive Surgery Clinic. Excised material was sent to the pathology laboratory. After routine tissue fixation, tissue processing and sectioning of the excised material, the slides stained with hematoxyline&eosin dye. On microscopic examination, a tumoral lesion with expansive borders was seen limited in the dermis. The tumor was consisted of spindle, oval or stellate-shaped cells containing pleomorphic nuclei. Many typical and atypical mitotic figures, multinucleated cells and tumor necrosis was present. Vimentin, CD68, pancytokeratin, S-100 protein, smooth muscle actin, desmin, HMB-45 and CD34 were stained by immunohistochemistry. Periodic acid-Schiff dye was performed by histochemically. The tumor cells were diffusely positive for vimentin and CD68, and weakly positive for pancytokeratin. Tumors containing extensive tumor necrosis, infiltrative growth pattern, perineural and vascular invasion are called as superficial malignant fibrous histiocytoma in the literature. The present case, because it contains only a limited focus of necrosis were reported as atypical fibroxanthoma and clinical follow-up was recommended.

Keywords: Atypical fibroxanthoma, superficial malignant fibrous histiocytoma, necrosis

Giriş

Atipik fibroksantoma (AFX) deride yüzeyel yerleşim gösteren düşük dereceli bir malignitedir. Tipik olarak yaşlı hastalarda, baş-boyun bölgesinde güneş gören yerlerde, nodüler ülsere bir lezyon olarak ortaya çıkar (1-6). Klinik görünümü skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, malign melanom, Merkel hücreli karsinom ya da pyojenik granülom düşündürür. Nadiren daha genç yaşta, ekstremitelerde ve güneş görmeyen alanlarda görülür (2, 4, 7-9). Gelişiminde ultraviyole (UV)

ışınlarının rolü olduğu bilinmesine rağmen histopatogenezi halen tartışmalıdır (10, 11). Günümüzde de yaygın olarak kullanılan AFX terimi aslında betimleyici bir ifadedir ve ilk kez 1963 yılında Helwig tarafından kullanılmıştır (12).

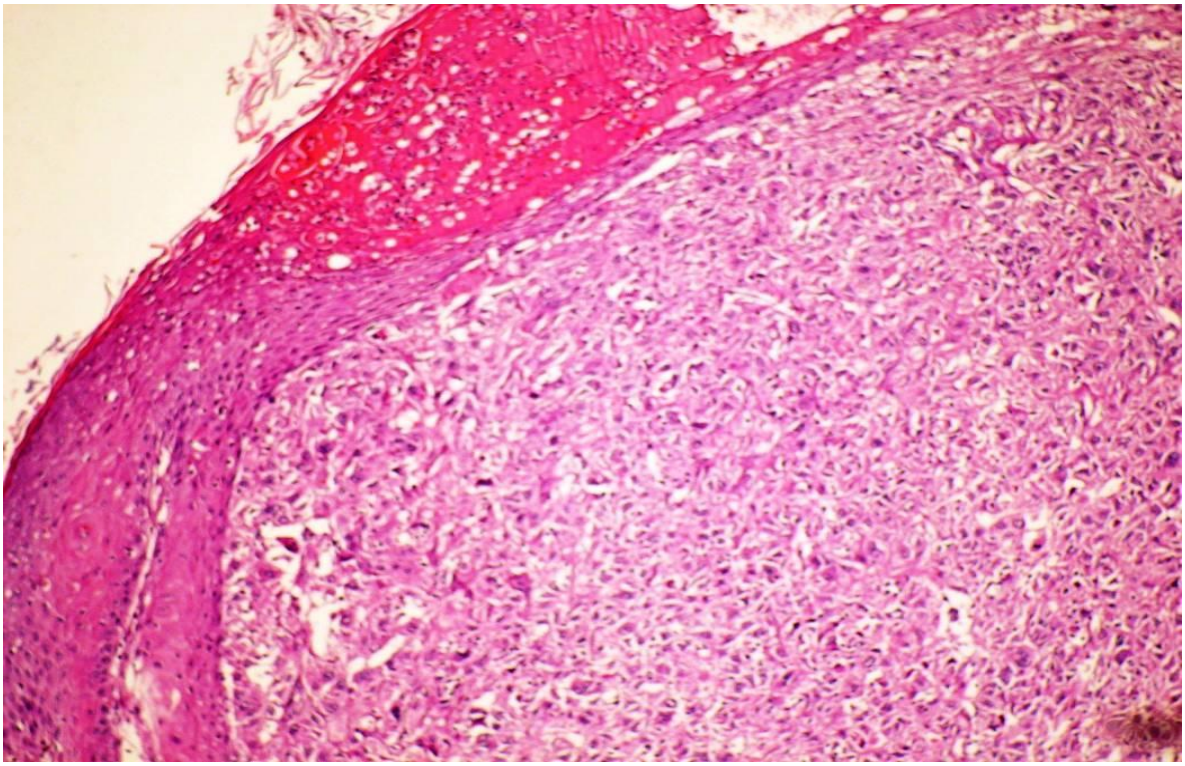
AFX ilk bakışta tedirgin edici histomorfolojik özelliklere sahiptir. Belirgin pleomorfik çekirdek yapıları içeren iğsi, poligonal şekilli ya da yuvarlak hücrelerden oluşur. Bu hücreler gelişigüzel bir paternde ya da belli belirsiz girdapsı yapılar oluşturarak dizelenir (13, 14). Çok sayıda tipik ve atipik mitoz içermesi, multinükleer hücre formlarının görülmesi yüksek dereceli bir maligniteyi düşündürtür. Üstelik bazı olgularda, bu özelliklere ilaveten tümör nekrozu ya da subkutan dokuya infiltratif giriş görülebilir. Özellikle subkutan dokuya infiltratif giriş gösteren ve geniş nekroz alanları içeren olgular için yüzeyel malign fibröz histiyositoma (YMFH) ifadesini tercih eden yazarlar vardır (13). Bu tümörler için tam anlamı ile fikir birliği sağlanan bir adlandırma mevcut değildir.

Biz, pansitokeratin pozitifliği gösteren ve nekroz içeren AFX olgusunu sunmayı ve literatür bilgileri eşliğinde terminolojik yaklaşımı tartışmayı amaçladık.

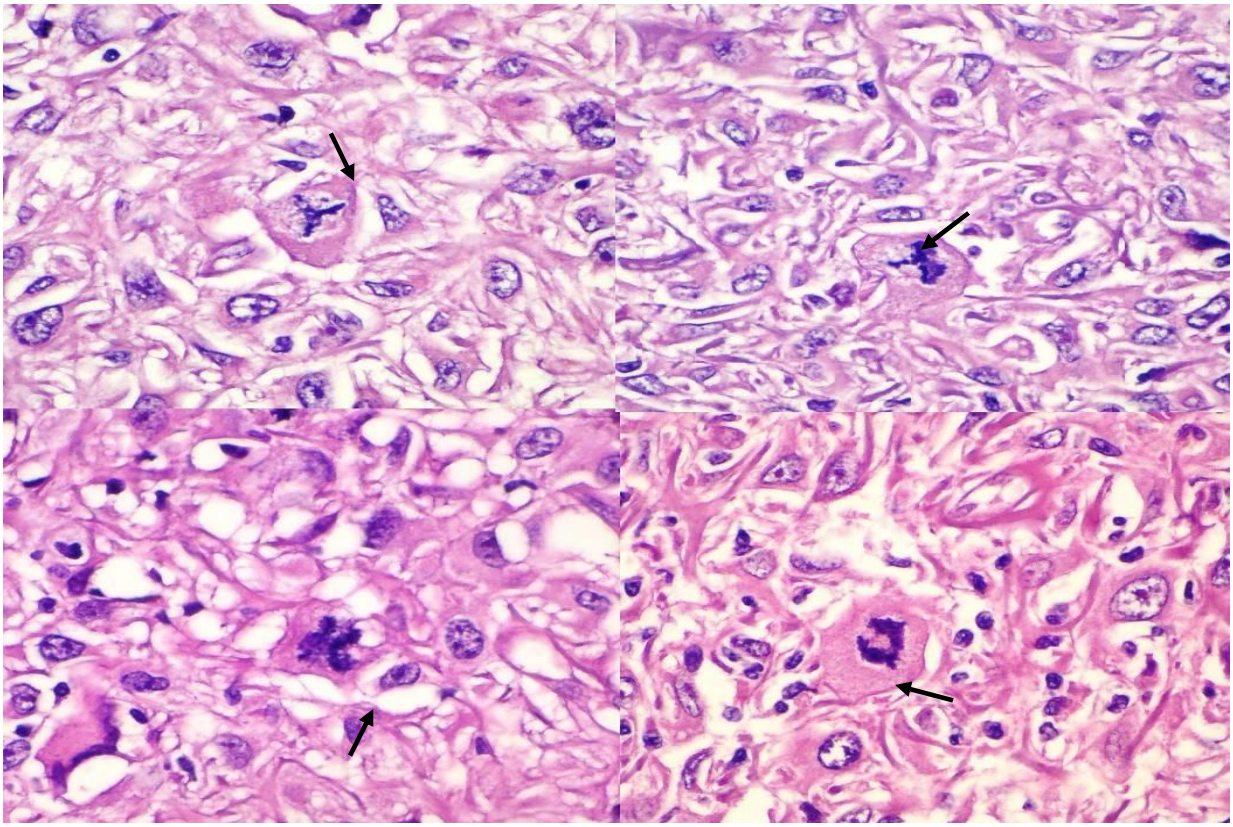
Olgu

83 yaşında kadın hasta sağ şakakta 10 yıldır bulunan, son dönemde büyüme gösteren ülsere kitle nedeniyle Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Polikliniğine başvurmuştur. Malign deri tümörü klinik ön tanısıyla kitle eksize edilmiştir. Eksizyon materyali saat kadranına göre sütürlerle işaretlenmiştir. Makroskopik incelemede, 3x2,5cm ölçüsünde 1cm derinliğinde cilt-ciltaltı eksizyonu üzerinde, 2x1,7cm boyutta, yüzeye doğru 0,8cm nodüler çıkıntı oluşturmuş ülsere lezyon izlenmiştir. Doku %10'luk formalin solüsyonunda 24 saat tutularak tespit edilmiştir. Lezyon en yakın cerrahi sınıra saat 1 hizasında 0,4cm mesafededir. Tüm yan ve taban cerrahi sınırlar mürekkeple boyanarak lezyonun tamamı örneklenmiştir. Rutin doku takibi, parafine gömme işlemlerinden sonra 4 mikrometre kalınlıkta kesitler alınmış ve hemotoksilen&eosin ile boyanmıştır. İlk mikroskopik inceleme sonrası immünohistokimyasal inceleme için vimentin (Novocastra, UK, clone V9, ready to use), CD68 (Novocastra, UK, clone 514H12, ready to use), pansitokeratin (Novocastra, UK, clone AE1/AE3, ready to use), S-100 protein (Novocastra, UK, polyclonal, ready to use), düz kas aktin (Novocastra, UK, clone αSM-1, ready to use), desmin (Novocastra, UK, clone DE-R-11, ready to use), HMB-45 (Cell Maque, USA, clone HMB-45, ready to use) ve CD34 (Novocastra, UK, clone QBEnd/10, ready to use) belirleyicileri ile histokimyasal olarak PAS boyası yapılmıştır.

Mikroskopik incelemede kısmen yüzeyi ülsere görünümde, tüm dermisi dolduran ekspansif büyüme paternine sahip tümöral lezyon görülmüştür. Tümör iğsi, yuvarlak, poligonal ya da yıldızsı şekilli, belirgin çekirdek pleomorfizmi gösteren hücrelerden oluşmaktadır (Resim 1). Multinükleer tümör dev hücreleri, çok sayıda tipik ve atipik mitotik figür (Resim 2) ile tümör nekrozu alanları (Resim 3) içermektedir. Cerrahi sınırlarda tümör izlenmemiştir. İmmünühistokimyasal boyama vimentin ve CD68 ile diffüz, düz kas aktin ile fokal pozitiftir.



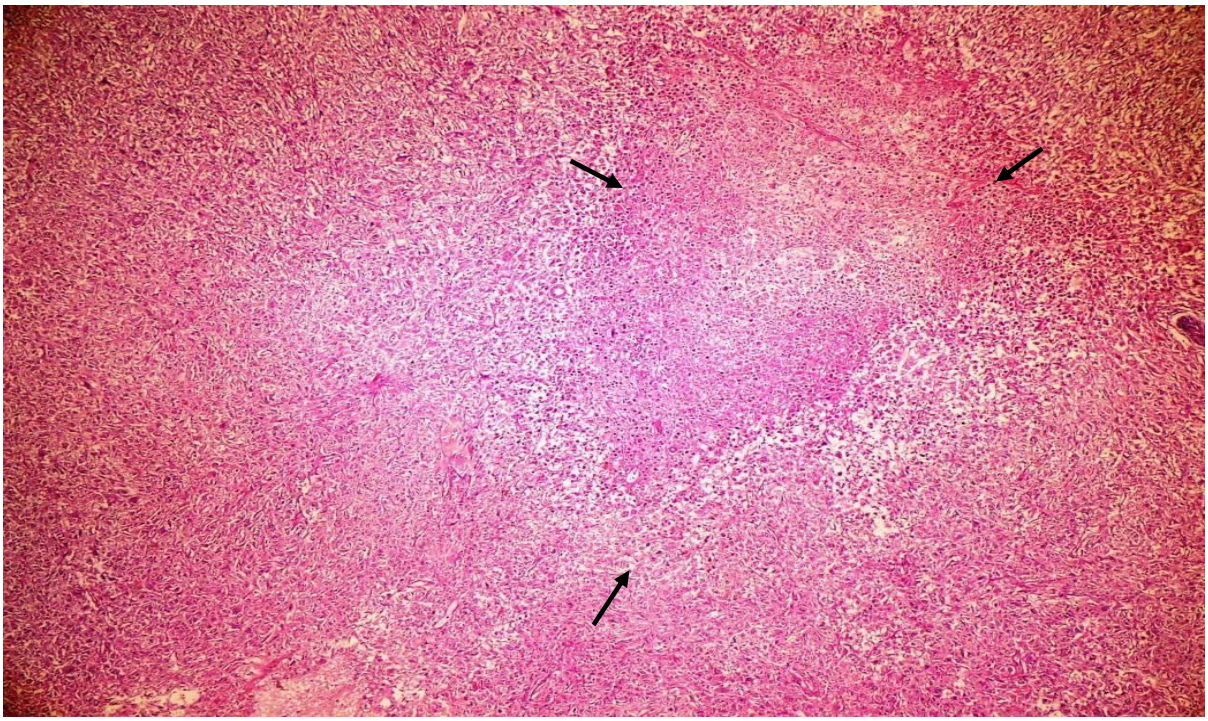
Resim 1- Epidermise bitişik, belli belirsiz girdapsı yapı oluşturmuş pleomorfik hücrelerden oluşan tümöral lezyon (H&Ex100)



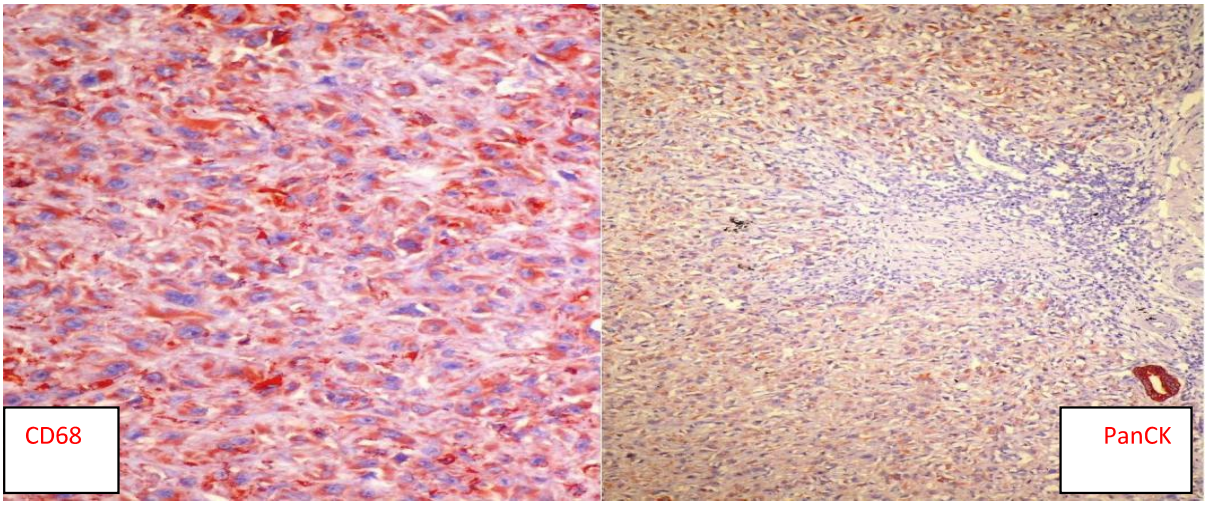
Resim 2- Anormal mitotik figürler (H&Ex400)

Pansitokeratin ile düşük yoğunlukta boyanma vardır (Resim 4). S-100 protein, desmin, HMB-45 ve CD34 ile boyanma görülmemiştir. PAS boyası ile fokal birkaç odakta sitoplazmik vakuoler maddelerde boyanma görülmüştür.

Histomorfolojik bulgular, immünohistokimyasal ve histokimyasal boyanma özellikleri ile olgu "AFX" olarak rapor edilmiştir. Geniş nekroz içeren, infiltratif büyüme paternine sahip bazı olguların literatürde YMFH şeklinde adlandırıldığı, ancak, mevcut olguda, bu tanı için nekroz dışında ilave başka bulgu olmaması nedeni ile AFX terminolojisinin daha sağlıklı olacağı yorumu ile hastanın yakın klinik takibi önerilmiştir.



Resim 3- Tümör nekrozu alanı (H&Ex40)



Resim 4- Atipik fibroksantomada diffüz CD 68 ve düşük yoğunlukta pansitokeratin pozitifliği (CD68x200; PanCKx100)

Tartışma

Günümüzde AFX patogenezi hakkında ortak bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar fibrohistiositik hücrelerden köken aldığı görüşünü kabul ederler; ancak diğerleri gerçek bir monosit/makrofaj farklılaşmasının olmadığını savunmaktadırlar. Bazı otörler ise bu tümörlerin epitelyal ve mezenkimal özellikler gösteren heterojen bir grup tümör olduğu yönünde görüş bildirmektedir. Ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal özellikleri myofibroblastik bir diferansiyasyon ile uyumludur. Ayrıca pek çok yayında UV ışığına bağlı p53 mutasyonu bildirilmiştir (1, 10, 13, 14). Genel anlamı ile bakıldığında derinin değişik tipteki incitici ajanlara karşı gösterdiği proliferatif mezenkimal bir yanıt olduğu düşünülmektedir.

AFX ilk bakışta yüksek dereceli malign bir tümör izlenimi veren, tedirgin edici histomorfolojik görünüme sahiptir. Dolayısı ile klinik görünümü her ne kadar skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, malign melanom, Merkel hücreli karsinom ya da pyojenik granüloma benzese de; histopatolojik ayırıcı tanıda ön planda iğsi hücreli morfolojiye sahip malign melanomu ya da skuamöz hücreli kanseri düşündürür. Bu tür az diferansiye malignitelerden ayırım için immünohistokimyasal boyanma özellikleri belirleyici olacaktır. AFX vimentin ve CD 68 ile pozitif boyanır. Düz kas aktin değişken oranda pozitiflik gösterir. S-100 protein, HMB45, desmin, CD34 ve pansitokeratin genellikle negatiftir (9, 10, 15, 16). Monteagudo ve ark. (13) bir seri AFX olgusunda tanıya yardımcı olabilecek immün boyaları değerlendirmişlerdir. 26 AFX olgusunun 19'unda (%73) CD99 pozitifliği göstermişlerdir. CD99 boyasının AFX düşünülen olgularda tanıya yardımcı olarak uygulanabileceğini belirtmektedirler. Thewes ve ark. (17) AFX olgularında katepsin ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında 5 AFX olgusunun tümünde (%100) katepsin pro-L, 4'ünde (%80) katepsin B ve katepsin pro-D pozitifliği görülmüştür. Sakamoto ve ark. (1), AFX'da UV'ye bağlı kimyasal ürünlerden siklobütan pimidin dimerlerini YMFH'a kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

AFX'da aberran pansitokeratin pozitifliği görülebilir. Bansal ve ark. (15) 2 AFX olgusunda zayıf sitokeratin pozitifliği bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da pansitokeratin boyası ile düşük yoğunlukta pozitiflik saptanmıştır. AFX olgularında ortaya çıkan aberran sitokeratin antijen ekspresyonu için çeşitli teoriler vardır. Tümör hücrelerinin doğal olarak bu antijenleri içerebileceği ya da tümöral hücre farklılaşması sırasında bu antijenlerin kazanıldığı düşünülmektedir. Bir diğer görüş ise tümör hücrelerinin sitokeratin antijenlerini keratin içeren diğer hücrelerden ve deri eklerinden fagosite ettiği şeklindedir (15). Olgumuzda saptadığımız aberran pansitokeratin pozitifliği, tümöral hücrelerin belirtilen teoremlerden herhangi biri yoluyla bu antijenleri kazandığını düşündürmektedir. Burada iki önemli husus akılda tutulmalıdır: Dermatopatologlar tarafından immünohistokimyasal boya kullanımında sınırlar ve dolayısı ile bu şekilde aberran antijen ekspresyonların olabileceği bilinmiyorsa, tanı çözümsüz kalacak ya da yanlış tanılar verilecektir. Ayrıca, ayırıcı tanıda ilk olarak düşünülmesi gereken antitelerden biri olan iğsi skuamöz hücreli kanserlerde tezat bir durum söz konusudur. Bu tümörlerde diferansiyasyon azaldıkça normalde skuamöz hücreli kanserler için tutarlı bir bulgu olan sitokeratin pozitifliği ortadan kalkmaya başlayacak ve hatta boyanma olmayacaktır.

Sadece histomorfolojik görünümü göz önüne alındığında AFX ve YMFH özdeş tümörlerdir. Ancak, AFX ve YMFH ortak morfolojik özelliklere sahip olsalar bile; klinik özellikleri, nüks ve metastaz oranı ve UV'ye bağlı kimyasal ürünlerinin immün boyanma profili nedeniyle farklılıklar göstermektedir (1, 10). AFX eksizyon sonrası genellikle nüks etmez ve metastaz yapmaz. YMFH olgularında ise nüks ve metastaz bildirilmiştir. Literatürde geniş tümör nekrozu alanları içeren, infiltratif büyüme paternine sahip, perinöral ve vasküler invazyon görülen olgularının YMFH olarak adlandırılması gerektiğine dair görüşler vardır. Bu tür olgular daha agresif bir seyir göstermekte, nüks etmekte ve metastaz yapmaktadırlar (1). Vasküler invazyon görülmesinin metastaz riski açısından diğerlerine kıyasla daha yararlı bir parametre olduğu belirtilmektedir (14). Ancak, bunların dışında küçük bir tümör nekrozu odağı içeren ya da ekspansif bir büyüme paternine sahip olduğu halde küçük bir odakta çevre dokuya infiltratif giriş yapan tümörlerin nasıl adlandırılacağı konusunda yeterli veri mevcut değildir. Bu konuda terminolojik yaklaşım tam anlamı ile oturmamıştır ve bu tür lezyonların biyolojik davranışı değerlendirebilmek için ilave veriler gerekmektedir. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş AFX'da lezyonun tam eksizyonunun yeterli olacağı ve ilave radikal tedavileri önlemek için "AFX" teriminin kullanımının uygun olacağı şeklindedir. Bu tür olgularda nüks ve metastaz olasılığı açısından klinisyen mutlaka uyarılmalı ve hastaların yakın takibi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak AFX ve YMFH histopatolojik görünümü ile özdeş, biyolojik davranış açısından farklı tümörlerdir. Hem histomorfolojik bulguları hem de immünohistokimyasal boyanma özellikleri çakışabilmektedir. Agresif davranış göstergeleri olan vasküler ya da perinöral invazyon, çevre dokuya infiltratif büyüme veya geniş tümör nekrozu alanları mevcut değilse, AFX teriminin kullanımı hastada radikal tedavi yaklaşımlarını önlemek açısından daha sağlıklı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Sakamoto A, Oda Y, Itakura E, Oshiro Y, Nikaido O, Iwamoto Y, et al. Immunoexpression of ultraviolet photoproducts and p53 mutation analysis in atypical fibroxanthoma and superficial malignant fibrous histiocytoma. Modern Pathology. 2001;14(6):581-8.

2. Vandergriff TW, Reed JA, Orengo IF. An unusual presentation of atypical fibroxanthoma. Dermatology online journal. 2008;14(1).

3. Sabhikhi A, Panicker N, Rai R. Atypical fibroxanthoma. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology. 1998;64(5):238.

4. Sakamoto A, Akieda S, Oda Y, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Mutation analysis of the Gadd45 gene at exon 4 in atypical fibroxanthoma. BMC dermatology. 2009;9(1):1.

5. Orosz Z, Kelemen J, Szentirmay Z. Granular cell variant of atypical fibroxanthoma. Pathology & Oncology Research. 1996;2(4):244-7.

6. Kabukçuoğlu S, Ülkü Ö, Işıksoy S, Saraçoğlu ZN. Kulak Kepçesinin Pleomorfik Malign Fibröz Histiyositoması: Pleomorfik Malign Fibröz Histiyositoma Ile Atipik Fibroksantomun

AyrımındaTümör Boyutu Kriter Olabilir Mi? Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2000;20(2):92-5.

7. Melendez MM, Xu X, McClain SA, Huang S-ID. Atypical fibroxanthoma in a young woman: An unusual case presentation. The Canadian Journal of Plastic Surgery. 2007;15(3):169.

8. Lanigan S, Gilkes J. Spectrum of atypical fibroxanthoma of the skin. Journal of the Royal Society of Medicine. 1984;77(Suppl 4):27.

9. Longacre TA, Smoller BR, Rouse RV. Atypical fibroxanthoma: multiple immunohistologic profiles. The American journal of surgical pathology. 1993;17(12):1199-209.

10. Dei Tos A, Maestro R, Doglioni C, Gasparotto D, Boiocchi M, Laurino L, et al. Ultraviolet-induced p53 mutations in atypical fibroxanthoma. The American journal of pathology. 1994;145(1):11.

11. Mirza B, Weedon D. Atypical fibroxanthoma: a clinicopathological study of 89 cases. Australasian journal of dermatology. 2005;46(4):235-8.

12. Helwig EB. Atypical fibroxanthoma. Tex J Med. 1963;59:664-7.

13. Monteagudo C, Calduch L, Navarro S, Joan-Figueroa A, Llombart-Bosch A. CD99 Immunoreactivity in Atypical Fibroxanthoma A Common Feature of Diagnostic Value. American journal of clinical pathology. 2002;117(1):126-31.

14. Helwig EB, May D. Atypical fibroxanthoma of the skin with metastasis. Cancer. 1986;57(2):368-76.

15. Bansal C, Sinkre P, Stewart D, Cockerell CJ. Two cases of cytokeratin positivity in atypical fibroxanthoma. Journal of clinical pathology. 2007;60(6):716-7.

16. Suárez-Vilela D, Izquierdo-García F, Domínguez-Iglesias F, Méndez-Álvarez JR. Combined papillated Bowen disease and clear cell atypical fibroxanthoma. Case reports in dermatology. 2010;2(2):69-75.

17. Thewes M, Engst R, Boeck K, Johannes R. Expression of cathepsins in dermal fibrous tumors: an immunohistochemical study. European Journal of Dermatology. 1998;8(2):86-9.