



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İĞSİ HÜCRELİ SARKOMLARDA
İMMÜNHİSTOKİMYA VE
SİTOGENETİK İLE KESİN TIP
TAYİNİ YAPILABİLİR Mİ ?**

DR. TUĞÇEM BIÇAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022





T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İĞSİ HÜCRELİ SARKOMLARDA
İMMÜNHİSTOKİMYA VE
SİTOGENETİK İLE KESİN TIP
TAYİNİ YAPILABİLİR Mİ ?**

Dr. TUĞÇEM BIÇAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SELVER ÖZŞENER ÖZEKİNCİ



ÖN SÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilimsel ve mesleki deneyimleri başta olmak üzere her konuda yol gösterici olan başta tez danışman hocam Prof. Dr. Dr. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ, diğer hocalarım, Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM, Doç. Dr. Ulaş ALABALIK, Doç. Dr. İbrahim İBİLOĞLU'na Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur KELEŞ, Dr. Öğr. Üyesi Gülay AYDOĞDU, Dr. Öğr. Üyesi Engin Deniz YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Gülbin SARUHAN ALKAN'a,

İstatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi İsmail YILDIZ'a

Beraber çalışmaktan ve tanışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uz. Dr. Fatma Şule KUTLAR DURSUN, Uz. Dr. Mustafa NACİR, Uz. Dr. Gülden YILDIZ, Uz. Dr. Medine DİCLELİ, Uz. Dr. Hatice SERTAKAN'a

Çalışmamın kesit alma işlemi ve immünohistokimya aşamalarında yardımcı olan arkadaşlarım teknisyen Serdar LAÇİN, Ali KARAL, biyolog Ali DEMİR ve kimyager Vedat YILDIRIM olmak üzere bölümümüzde çalışan tüm arkadaşlarıma,

Bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan “Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü (DÜBAP)”ne (TIP.21.006 no'lu proje),

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda hissettiğim annem ve babama, varlığıyla her zaman bana güç veren ve beni her durumda sabırla destekleyen eşim Bilal'e, huzur kaynaklarım yakışıklı oğlum Muhammed ve güzel kızım Elif'e ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Haziran-2022

TUĞÇEM

BIÇAK

ÖZET

Yumuşak doku tümörleri, reaktif süreç/ neopazi ayrımı bile oldukça güç, seyrek görülen, pek çok alt gruptan oluşan, doğal gidişleri, biyolojileri ve tedavi cevapları birbirlerine benzemeyen, günlük rutinde patoloğu zorlayan, heterojen bir tümör grubudur. Yumuşak doku sarkomlarında yeni genetik çalışmalar ile sınıflamada değişiklikler, köken ortaklık ya da ayrılıkları ve yeni antitelerin tanımlanması doğaldır. Sarkomlar, erişkinlerde görülen tüm solid tümörlerin % 1'ini oluşturur.

Bu çalışmanın amacı daha önce kesin tanı verilememiş, işsi morfolojide olguların DSÖ 2019 sınıflamasına dayandırılan yeni bilgiler, yeni immünohistokimyasal belirleyicilerle ve moleküler tetkitlelerle yeniden değerlendirilmesi, kesin tanı verilmesi ve mezenkimal tümör tanısında bu belirteçlerin öneminin saptanmasıdır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2021 yılları arasında işsi hücreli mezenkimal tümör tanısı almış, kesin tip tayini yapılamamış 90 olgu yeniden değerlendirildi. Ayrıca tanı anında uygulanmış immunhistokimyasal yöntemlere ek morfolojilerine göre uygulanan yeni immünohistokimyasal belirleyicilerle (MUC-4, STAT6, TLE1, INI-1, Beta catenin) ve moleküler çalışmalarla (SS18 translokasyonu, MDM2 amplifikasyonu) yeniden incelendi ve tanı değişiklikleri değerlendirildi.

Bu çalışmada 90 olgunun tümüne kesin tanı verildi, 52'sinin yorumda bildirilen tanısı değiştirildi. Tanısında en sık değişiklik olan grup fibroblastik/myofibroblastik tümör grubuydu. Olgulardan 41'inin tanısı immünohistokimyasal yöntemle, altısı detaylı anamnez ve klinik bilgi ile ve beşi moleküler çalışmayla değiştirildi. İstatistiksel verilerle bu değişim anlamlı kabul edildi.

İmmünohistokimyasal belirleyiciler ve moleküler yöntemler yumuşak doku tümörlerinin tanısında son derece önemli role sahiptir. Ayrıca bu belirteçlerin çalışma sonuçlarının doğru yorumlanması da oldukça önemlidir. Ancak bu belirleyicilerin tanıya katkısı, deneyimli bir patolog tarafından, olgunun detaylı öykü ve klinik bulguları eşliğinde morfolojik değerlendirme yapıp, uygun olanların seçimi ile mümkündür.

Anahtar Kelimeler: İşsi hücreli mezenkimal tümör, sarkom, İHK (MUC-4, TLE-1, STAT-6, INI-1, Beta katenin), FISH, SS18 translokasyonu, MDM2 amplifikasyonu

ABSTRACT

Soft tissue tumors are a heterogeneous group of tumors that are difficult to distinguish from reactive process/neoplasia, are rare, consist of many subgroups, do not resemble each other in their natural course, biology and treatment responses, and challenge the pathologist in daily routine. In soft tissue sarcomas, it is natural to change the classification, origin commonality or separation, and identify new entities with new genetic studies. Sarcomas constitute 1% of all solid tumors in adults.

The aim of this study is to re-evaluate the cases with spindle morphology based on the WHO 2019 classification, with new immunohistochemical markers and molecular tests, to give a definitive diagnosis, and to determine the importance of these markers in the diagnosis of mesenchymal tumors. 90 patients who were diagnosed with spindle cell mesenchymal tumor in Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2010-2021 and whose definite type could not be determined were re-evaluated. In addition, the immunohistochemical methods applied at the time of diagnosis were re-examined with new immunohistochemical markers (MUC-4, STAT6, TLE1, INI-1, Beta catenin) and molecular studies (SS18 translocation, MDM2 amplification) applied according to their morphology and diagnostic changes were evaluated.

In this study, all 90 cases were given a definitive diagnosis, and the diagnosis reported in the comments of 52 was changed. The group with the most frequent change in diagnosis was the fibroblastic/myofibroblastic tumor group. The diagnosis of 41 cases was changed by immunohistochemical method, six by detailed anamnesis and clinical information, and five by molecular study. This change was considered significant with statistical data.

Immunohistochemical markers and molecular methods have an extremely important role in the diagnosis of soft tissue tumors. In addition, the correct interpretation of the study results of these markers is also very important.

However, the contribution of these determinants to the diagnosis is possible with the selection of the appropriate ones, by performing a morphological evaluation by an experienced pathologist, accompanied by the detailed history and clinical findings of the case.

Keywords: Spindle cell mesenchymal tumor, sarcoma, IHC (MUC-4, TLE-1, STAT-6, INI-1, Beta catenin), FISH, SS18 translocation, MDM2 amplification

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC:	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALT:	Atipik lipomatöz tümör
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CAP:	Amerikan Patologlar Koleji
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
DFSP :	Dermatofibrosarkoma protuberans
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ES:	Epiteloid Sarkom
FISH :	Floresan in situ Hibridizasyon
FNCLCC:	Fransız Kanser Merkezleri Federasyonu Sarkom Grubu
FS:	Fibrosarkom
GİST:	Gastrointestinal Stromal Tümör
H&E:	Hematoksilen & Eozin
İHK:	İmmünohistokimya
İMT:	İnflamatuar myofibroblastik tümör
LGFMS :	Düşük dereceli fibromiksoid sarkom
LGMS:	Düşük dereceli miksoid sarkom
LMS:	Leiomyosarkom
LPS :	Liposarkom
MFH :	Malign Fibröz Histiyoisitom
MPSKT:	Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
MUC:	Müsin
NCI :	National Cancer Institute
NF-1:	Nörofibromatozis tip 1
PCR:	Polymerase chain reaction
RMS :	Rabdomyosarkom
SEF :	Sklerozan epiteloid fibrosarkom
SFT :	Soliter fibröz tümör
SS :	Sinovyal Sarkom
UICC:	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği

UPS : Undiferansiye Pleomorfik Sarkom

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Yumuşak doku tümörlerinin sıklığı,median yaşı ve 19 yaş altında görülme yüzdesi	3
Tablo 2 Büyüme Modeli ve Tümör Tipinin Korelasyonu	22
Tablo 3 Olguların alınma biçimine göre dağılımı	31
Tablo 4 İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar	32
Tablo 5 TLE-1 antikoruna boyanma skoru ve pozitiflik ilişkisi	35
Tablo 6 Olguların cinsiyete göre dağılımı	42
Tablo 7 Olguların lokalizasyona göre dağılımı	42
Tablo 8 Olguların ilk tanılarının dağılımı.....	43
Tablo 9 Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri.....	45



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	Lamda belirlenen alanın blokta işaretlenmesi ve yeni blok oluşturulması(A,B,C)	36
Şekil 2	FİSH uygulama prosedürü	38
Şekil 3	A Zyblue, B Zygreen, C Zyred, D birleştirilmiş resimde normal sinyaller	39
Şekil 4	SPEC SS18 Probe map zytovision.com/downloads_products/datasheets	40
Şekil 5	A Zyblue, B Zygreen, C Zyred, D birleştirilmiş resimde ayrılmış sinyaller	40
Şekil 6	SPEC MDM2 Probe map zytovision.com/downloads_products/datasheets	41
Şekil 7	A-olgu 21 H&E gelişigüzel dağılmış iğsi hücrele B-STAT6 pozitifliği C-olgu 31 H&E, iğsi hücreler geyik boyunuzu paternde damarlar D- STAT6 pozitifliği	48
Şekil 8	Olgu 6 A-B-C H&E lobüle görünümde miksoid zeminde iğsi, yıldızsı hücreler D- MUC4 negatifliği	49
Şekil 9	Olgu5 A-B H&E İğsi morfolojide tümör hücreleri C- TLE-1 yaygın güçlü pozitifliği D- FİSH SS18 translokasyonu	50
Şekil 10	Olgu 72 A- H&E boyalı kesitte imamtur hücre adaları B-PanCK pozitifliği C- TLE-1 fokal güçlü pozitifliği D- FİSH SS18 normal paterni	51
Şekil 11	Olgu 10 A- B H&E boyalı kesitte iğsi tümör hücreler C- TLE-1 fokal güçlü pozitifliği D- FİSH SS18 normal paterni	52
Şekil 12	A- Olgu 11 H&E iğsi sakın görünümlü tümör hücreleri B-B-katenin nükleer pozitifliği C- Olgu 33 H&E iğsi morfolojide tümör hücreleri D- B-katenin nükleer pozitifliği	53
Şekil 13	Olgu 13 A- H&E Miksoid zeminde iğsi tümör hücreleri, ince damar yapıları B- Yaygın güçlü MUC4 pozitifliği	53
Şekil 14	Olgu 17 H&E iğsi yer yer minimal atipi izlenen tümör hücreleri	54
Şekil 15	Olgu 44 A-H&E İğsi tümör hücrelerini gevşek paterni B- Tren yayı SMA pozitifliği	55
Şekil 16	Olgu 48 H&E iğsi atipik tümör hücreleri içinde osteoid materyel	56
Şekil 17	A- Olgu 86 H&E atipik lipoblastlar B- FİSH MDM 2 amplifikasyonu C- Olgu 86 atipik lipoblastlar D- FİSH MDM2 amplifikasyonu	57
Şekil 18	Olgu 20 A-B H&E miksoid zeminde sakın iğsi hücreleri ve pleomorfik hücreler	57
Şekil 19	Olgu 75 A-B H&E iğsi -pleomorfik hücreler C-FİSH MDM2 normal paterni D-S100 pozitifliği	58
Şekil 20	Olgu 34 A-B H&E İğsi tümör hücreleri C- TLE-1 yaygın güçlü pozitifliği D- FİSH SS18 translokasyonu	59
Şekil 21	Olgu 67 A- H&E artmış stromal selülarite B- Sitokeratin7 ile yaprak benzeri duktuslar	60
Şekil 22	A- Olgu 32 H&E iğsi tümör hücreleri B- Myogenin pozitifliği C- Olgu 88 H&E yer yer kanama alanları içeren atipik iğsi tümör hücreleri D- Myogenin pozitifliği	61
Şekil 23	Olgu 62 A- Küçük büyütmede lobüler büyüme paterni B- Miksoid zaminde iğsi yıldızsı hücreler, Kırıvrımlı damar paterni	62
Şekil 24	Olgu 37 A-B-C H&E değişik çapta damarlar ve saçılmış eritrositer D- ERG pozitifliği	63
Şekil 25	Olgu 87 A- H&E İğsi hücreler B- Myodenin pozitifliği	63
Şekil 26	Olgu 8 A- H&E İğsi tümör hücreleri B- S100 pozitifliği	64
Şekil 27	Olgu 28 A- H&E küntü kenarlı atipik iğsi tümör B- SMA pozitifliği	64
Şekil 28	Olgu 47 iğsi yer yer ganglion benzeri hücreler	65
Şekil 29	Olgu 70 A- H&E iğsi- epiteloid tümör hücreleri B- INI-1 kaybı	66
Şekil 30	Olgu 80 A-H&E iğsi tümör hücreleri B- SMA pozitifliği C- kaldesmon pozitifliği D- myogenin negatifliği	67

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Giriş.....	2
2.2 İnsidans:.....	2
2.3 Patogenez.....	3
2.4 Yumuşak Doku Tümörlerinde Derecelendirme ve Evreleme.....	3
2.5.1 Derecelendirme Sistemi.....	4
2.5.2 Evreleme.....	5
2.6 Yumuşak Doku Tümörlerinin Klinik Değerlendirmesi.....	5
2.7 Yumuşak Doku Tümörlerinin Tanısına Yaklaşım.....	6
2.7.1 Klinik Bilgiler.....	6
2.7.2 Biyopsinin Değerlendirilmesi.....	6
2.7.3 Rezeksiyonun Değerlendirilmesi.....	7
2.8 Mikroskopik İnceleme.....	7
2.8.1 İğsi Hücreli Tümörler.....	8
2.9 Yumuşak Doku Patolojisinde Sık Kullanılan İmmünohistokimya Belirteçler.....	23
2.10 Moleküler Çalışma.....	28
2.10.1 Floresan in-situ hibridizasyon:.....	28
2.10.2 Kullanılan FİSH problemleri:.....	29
3-MATERYEL VE METOD.....	30
3.1 Olgu Seçimi ve Olguların Analizi.....	30
3.2 Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek:.....	31
3.3 Yöntem.....	31
3.3.1 Morfolojik Parametreler:.....	31
3.3.2 İmmünohistokimya Yöntemi.....	32
3.3.3 FİSH Çalışma:.....	35
3.3.4 İstatistiksel Yöntem.....	41
4-BULGULAR.....	41

4.1. Klinik bulgular	41
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	44
4.3 FİSH Çalışma Bulguları	44
4.4 Çalışmanın Sonucuna Göre Spesifik/ Kesin Tanı Verilebilen ve Tanısı Değişen Olgular	47
5-TARTIŞMA	68
6-SONUÇLAR	81
7-KAYNAKLAR	85



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkomlar, erişkin tümörlerinin % 1'ini oluşturan heterojen tümör grubudur. Tanısı ve sınıflandırılması zor 50'den fazla histolojik alt tipi vardır[1]. Ayrıca mezenkimal tümörler grubunda 100'den fazla farklı morfolojik yapıda benign lezyon bulunmaktadır. Yeni antiteler de tanımlanmaya devam etmektedir. Benign ve malign antitelerin sıklıkla benzerlik olması da tanı güçlüğüne neden olmaktadır. Literatürde yumuşak doku tümörlerinin tanısında patoloğlar arasında % 27'ye varan uyumsuzluk bildirilmektedir[1]. Bu uyumsuzluk tanı zorluğunu göstermektedir. İkinci görüş alınması, destekleyici immünohistokimyasal ve moleküler yöntemlerin katkısıyla bu uyumsuzluk oranını azaltılıp, tanının doğrulanmasına katkı sağlamaktadır.

Genel olarak sarkom tanısında olgunun detaylı klinik bilgi ve öyküsü bilinerek, ışık mikroskopi ile inceleme altın standarttır. Ancak kesin tanı ve alt tiplendirme için morfoloji bazı olgularda yetersiz kalmaktadır. Zaman zaman reaktif lezyonlarla neoplastik olanların ayrımı güçtür ve yalnızca morfolojik özellikler ayırıcı tanı için yeterli olmamaktadır. Histolojik paterne ve ayırıcı tanı listesine göre immünohistokimyasal uygun belirteçler çalışılmalıdır. Bu belirteçler; sarkom olmayan malign tümörlerin (karsinom, melanom gibi) ayırıcı tanısı, yumuşak doku tümörlerinin sınıflandırılması ve daha spesifik alt tiplendirme için kullanılır[1]. İmmünohistokimyasal çalışma ile çözülemeyen olgularda moleküler çalışma yapılabilir.

Bu çalışmada kesin tanı almamış, işsi hücreli mezenkimal tümör olarak raporlanmış 90 olguda morfoloji ve klinik bilgi doğrultusunda tanı anında uygulananlara ek immünohistokimyasal belirteç çalışılıp, gerekli görülür ise moleküler çalışmalar eklenip kesin tanı koyabilmek amaçlandı. Kesin tanıya giderken bize detaylı klinik bilgi ve anamnez, immünohistokimyasal inceleme veya moleküler çalışmadan hangisinin daha yararlı olduğu saptanmaya çalışıldı. Böylece olguya daha spesifik ve yararlı tedavi yaklaşımı oluşturulmasına katkı sağlanacağı düşünüldü

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş

Yumuşak doku, vücutta iskelet, nöroglial dokular, retiküloendotelyal sistem ve çeşitli parankimal organların destek dokuları dışında kalan ve epitelyal olmayan dokular olarak tanımlanabilir[1]. Yumuşak doku mezoderm kökenli kas, yağ ve fibröz doku ile bunların işleyişine katkıda bulunan damarlardan oluşur[2]. Yumuşak doku tümörleri, köken aldığı dokuya benzerliğine göre sınıflandırılmış oldukça heterojen bir grup neoplaziyi kapsar. Örneğin lipom / liposarkom değişen oranlarda normal yağ doku içerirken, hemanjiyom / anjiyosarkom endotele benzer hücreler içerir[1]. Mezenkimal tümörler biyolojik davranışlarına göre benign, lokal agresif, nadir metastaz yapanlar ve malign olarak 4 gruba ayrılır[3]. Benign yumuşak doku tümörleri, köken aldığı dokuya oldukça benzeyen, iyi diferansiye tümörlerdir. Genellikle yerleştiği bölgenin dışına yayılım göstermez. Lokal agresif tümörler intermediate derece olup, çevre dokuya invaziv tümörlerdir. Metastaz yapmazlar. Nadir metastaz yapan tümörlerin metastaz yapma potansiyeli vardır ve malign grupta yer alırlar. Metastaz riski %2'den azdır. Metastazlarını sıklıkla akciğer ve lenf noduna yaparlar. Histomorfolojik özellikler metastaz riskini tahmin etmede güvenilir değildir. Bu grubun en tipik örnekleri pleksiform fibrohistiyositik tümör ve giomatoid fibröz histiyositomdur[3]. Malign yumuşak doku tümörleri adlandırmada köken aldığı dokunun sonuna “sarkom” ekini alır[2]. Sarkomlar köken aldığı dokudan farklı morfolojiye sahip, lokal agresif klinik gidiş ve/veya infiltratif özellik gösteren tümörlerdir[3]. Rekürrens ve uzak metastaz yapma kapasitesine sahiptirler[2]. Sarkom terimi metastaz olasılığını veya hızını göstermez. Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) gibi bazı sarkomlar nadiren metastaz yaparken, diğer sarkomların metastaz olasılığı çok yüksektir[1].

2.2 İnsidans:

Yumuşak doku tümörlerinin benign grubunun insidansını belirlemek neredeyse imkansızdır. Çünkü çoğu olgu biyopsi tanısı almaz[1]. Benign mezenkimal tümörler, sarkomlardan en az 100 kat daha fazladır. Yumuşak dokudaki benign tümörlerin yıllık klinik insidansı 1 milyon nüfus başına 3000 olgu kadar bildirilmektedir. Sarkomların yıllık insidansı 1 milyon nüfus başına 50 olgudur, yani tüm malign tümörlerin %1'inden azdır. Sarkom insidansında önemli coğrafi farklılıklar izlenmemiştir[3].

Yumuşak doku sarkomları vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir, ancak çoğu ekstremitelerin büyük kaslarından, göğüs duvarından, mediastenden veya retroperitondan kaynaklıdır. Her yaşta ortaya çıkarlar ve karsinomlarda olduğu gibi yaşlı olgularda daha sık görülürler. Yumuşak doku sarkomları erkeklerde daha sık izlenir, ancak cinsiyet ve yaşa bağlı insidanslar histolojik alt tipler arasında farklılık gösterir. Örneğin embriyonel rabdomyosarkom yalnızca genç bireylerde görülürken undiferansiye pleomorfik sarkom (UPS) ağırlıklı olarak yaşlılarda sık rastlanan bir tümördür[1].

Tablo 1 Yumuşak doku tümörlerinin sıklığı, median yaşı ve 19 yaş altında görülme yüzdesi

	3,037		
	14,599		
	2,831		
	2,186		
	589		
	7,419		
	13,135		
	1,859		
	2,742		
	680		

2.3 Patogenez

Diğer malign neoplazilerde olduğu gibi, yumuşak doku tümörlerinde çoğunda patogenez hala tam aydınlatılamamıştır. Bilinen nedenler arasında çeşitli fiziksel ve kimyasal faktörler, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ve kalıtsal veya edinilmiş immünolojik değişiklikler bulunur [1]. Bazı malign mezenkimal neoplaziler ailesel kanser yatkınlık sendromlarında ortaya çıkar. Ayrıca skar dokusunda, kırık bölgelerinde ve cerrahi implantlara yakın lokalizasyonlarda sarkomların ortaya çıktığına dair nadir olgular da bildirilmiştir[3]. Sarkomların benign yumuşak doku tümörlerinden köken alması, nörofibromlardan ortaya çıkan malign periferik sinir kılıfı tümörleri dışında son derece nadirdir[2]. Literatürde dört ana etiyolojik ajan suçlanmıştır; kimyasal karsinojenler, radyasyon, viral enfeksiyon - immün yetmezlik ve genetik durumu[3]. İsveç'ten yapılan çeşitli araştırmalarda, tarım veya ormancılık işlerinde fenoksiherbisitlere, klorofenollere ve bunların kirleticilerine (dioksinler) maruz kaldıktan sonra yumuşak doku sarkomu olgusu arttığı bildirilmiştir[3]. Yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5' i radyasyonla ilişkilidir. İnsidans tahminlerinin çoğu, adjuvan tedavi olarak radyoterapi alan meme kanserli olgulara dayanmaktadır. Doz arttıkça risk artmaktadır. Maruziyet ile tümör teşhisi arasındaki medyan süre yaklaşık 10 yıldır[3]. Bu tümörlerin yarısından fazlası UPS olarak raporlanmıştır. Deride ise en sık anjiyosarkom görülür. Retinoblastoma (RB1) ve TP53 (Li-Fraumeni sendromu) germ hücre mutasyonlu, nörofibromatozis tip1 (NF1) sendromlu olgularda radyasyonla ilişkili osteosarkom gelişme riski daha yüksektir [3].

2.4 Yumuşak Doku Tümörlerinde Derecelendirme ve Evreleme

Yumuşak doku tümörlerinde kullanışlı kapsamlı histolojik sınıflama geliştirilmesi yavaş olmuştur. Önceki sınıflamalar tümör hücrelerinin nükleer yapıları baz alınarak yapılmıştır. Yuvarlak hücreli sarkom, iğsi hücreli sarkom gibi tanısız olarak uygun, ancak tümör davranışı ile ilgili bilgi vermeyen tanımlamalar kullanılmıştır[1, 4]. Yumuşak doku tümörlerini değerlendirmede tümörün boyutu, lokalizasyonu, invazyon derinliği, sinir ve vasküler yapıların durumu göz önüne alınmalıdır. Sarkomların derecelendirilmesinde; sellülarite, hücresel pleomorfizm/anaplazi, mitoz, nekroz, ekspansif veya infiltratif büyüme paterni gibi histopatolojik parametreler kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede tümör tipi önem taşımaktadır. Örneğin mitotik aktivite leiomyosarkom(LMS) için önemli iken, UPS'da daha geri planda kalmaktadır. Ayrıca tümördeki matriks miktarı, hemoraji, kalsifikasyon, inflamasyon varlığı ve tümör derinliği gibi değişkenler de değerlendirilmelidir. Evrelemede ise hastalığın tanı anındaki yaygınlığı değerlendirilir[5, 6].

2.5.1 Derecelendirme Sistemi

Yumuşak doku sarkomlarının derecelendirilmesi ilk kez 1939'da Broders tarafından önerilmiştir. Fibrosarkomların alt tiplere (fibröz, fibrosellüler ve hücresel) ayrılabilirliğini ve sellülaritesi yüksek olanların mitotik aktiviteden bağımsız 4. derece olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Yapılan çalışmalar sarkomların derecelendirmenin önemini ve bu derecelendirmede nekroz ve mitozun önemini vurgulamıştır[1].

Sarkomları derecelendirmek ve evrelemek için ilk geniş çaplı çalışmayı, 1977'de Russell ve arkadaşları yapmıştır. Bu çalışmada 1000 olguluk seride, tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleme sistemini oluşturmuşlardır. Metastatik hastalığın yokluğunda, derece esasen klinik evreyi tanımlamıştır. Bu derecelendirme, sellülarite, pleomorfizm ve mitotik aktivite gibi subjektif kriterlere dayansa da ABD'de yaygın olarak kullanılan ilk evreleme sistemi olmuştur. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da Broders'ın dereceleme prensibi geçerliliğini korumuş, mitotik aktivite günümüzde de derecelendirmede kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda mitotik aktiviteyi değerlendirmek için ki67 ve MIB1 kullanımı önerilmiştir[1].

Derecelendirme sistemleri 2 ile 4 arasında değişmektedir. Çoğu derecelendirme sistemi üç derecelidir. Bu sistemde olguların yaklaşık yarısı belirsiz prognoza karşılık gelen, intermediyer derecedir çekirdek değerlendirmesinde iğne biyopsilerinde doğruluk oranı yüksek olsa da, bu yüksek dereceli grup için geçerlidir. Düşük ve orta dereceli grup için örneğin tümörün tamamını yansıtmadığı düşünülerek "en az" yorumu rapora eklenmelidir[3]. En yaygın kullanılan derecelendirme sistemleri NCI (Ulusal Kanseri Enstitüsü) ve FNCLCC (Fransız Kanseri Merkezleri Federasyonu Sarkom Grubu) tarafından önerilenlerdir. Her iki sistemde de ortak değerlendirilen parametreler mitoz, nekroz ve tümör diferansiasyonu olup NCI'de ek olarak subjektif parametreler olan sellülarite ve pleomorfizm de yer alır. FNCLCC kullanımı daha pratik olduğundan rutinde tercih edilmektedir [4]. FNCLCC intermediyer kategoriye daha az olgu dahil edilmektedir [3]. Ayrıca CAP ve AJCC erişkinlerde

FNCLCC'in kullanılmasını önermiştir. Trojani ve ark. FNCLCC tarafından yumuşak doku sarkomlu 155 erişkin olgunun analizine dayalı Fransız sistemini geliştirilmiş ve 1984'de yayınlamıştır. Derece verilirken nekroz, mitotik indeks ve diferansiasyon derecesi olmak üzere 3 bağımsız faktör kullanılmaktadır. Bu sistem, her parametreye bir puan verir ve toplam puan skoru belirler. Bu sistemde, sağ kalımın değerlendirilmesinde histolojik derecenin yanı sıra tümör derinliğinin de çok önemli bir parametre olduğu savunulmaktadır[3]. FNCLCC'ye göre mitoz sayılırken 10 büyük büyütme alanı değil, 1.7 mm²'deki mitoz sayısının değerlendirilmelidir. Mikroskopların objektif alanlarına göre kaç büyük büyütme alanına denk geldiği hesaplanmalıdır. Nekroz koagulatif tipte olmalı, hyalin değişiklikten ayırt edilmelidir. Mitoz sayısı, nekroz ve tümör farklılaşmasından elde edilen skorlar toplanarak tümör derecesi elde edilir. Skor 2 ve 3, grade 1; skor 4 ve 5, grade 2 ve skor 6-8 grade 3 olarak raporlanır[4].

2.5.2 Evreleme

Yumuşak doku sarkomlarının evrelemesi histolojik ve klinik bilgilere dayanmaktadır. Kullanılan başlıca evreleme sistemleri Uluslararası Kanseri Kontrolü Birliği (UICC) ve AJCC tarafından geliştirilmiştir ve klinik olarak faydalı prognostik öneme sahiptir. TNM sistemi tümörün derecesi yanı sıra, boyutu, derinliği, lenf nodu tutulumunu ve uzak metastazı içerir[3]. Evrelendirmede bahsi geçen, yüzeysel yerleşim alanları dermis, subkutan ve suprafasyal alan olup, derin yerleşim yerleri fasya, subfasya, intramuskuler, mediastinal, intraabdominal ve retroperitoneal alanlardır. Ayrıca baş/boyun bölgesi de derin yerleşim olarak kabul edilmektedir.

2.6 Yumuşak Doku Tümörlerinin Klinik Değerlendirmesi

Yumuşak doku sarkomları heterojen bir grup olmasına rağmen klinik özelliklerinde ve tedavisinde ortak prensipler mevcuttur. Yumuşak doku tümörlerinin yaklaşık yarısı ekstremitelerde ortaya çıkar. Retroperiton, baş-boyun ve vücut duvarı yumuşak doku tümörlerinin görüldüğü diğer sık lokalizasyonlardır. Histolojik alt tiplerin dağılımı lokalizasyona bağlıdır. Ekstremitelerde liposarkom (LPS), UPS, sinoviyal sarkom (SS) sık görülürken, retroperitonda UPS ve SS nispeten nadirdir, LPS ve LMS bu bölgede sık izlenir. Histolojik alt tiplerin bu anatomik bölgelerde neden sık görüldüğü hala anlaşılamamıştır[1].

Klinikte sıklıkla ağrısız kitle mevcuttur, ancak olguların üçte birinde ağrı bildirilmiştir. Retroperitoneal boşluğun büyük olması, sarkomların büyüme hızının yavaş olması ve komşu organları infiltre etmek yerine, yer değiştirerek büyümesi nedeniyle sarkomların tanısında gecikmeler yaygındır. Ekstremitelerinde yumuşak doku tümörü olan olgular nöropati açısından değerlendirilmelidir. Ekstremitelerdeki yumuşak doku tümörlerinde lenf nodu metastazı %15'ten az olsa da nodal muayene yapılmalıdır. Ayrıca bu tümörlerde nörolojik, vasküler değerlendirme yanı sıra fonksiyonel değerlendirme de çok önemlidir[1].

Tümör boyutu, histolojik derece ve tümörün yaygınlığı (nodal veya uzak metastaz) AJCC evreleme sisteminin 8. Baskısında vurgulandığı gibi hastalığın klinik gidişini etkileyen 3 ana parametredir. Tümör boyutu, 5 cm'den küçük, 5 cm'den büyük, 10 cm'den büyük, 15 cm'den büyük olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Önceki bilgilere ek olarak, henüz evreleme sisteminde yer almayan, histolojik subtip ve cerrahi sınır durumu da önemlidir[1].

2.7 Yumuşak Doku Tümörlerinin Tanısına Yaklaşım

2.7.1 Klinik Bilgiler

Yumuşak doku tümörlerinin değerlendirirken, yeterli klinik ve radyolojik bilgi, iyi bir fiksasyonda doku takibi iyi yapılmış biyopsi materyeli olması oldukça önemlidir. Klinik bilgilerde en azından olgunun yaşı, tümörün yeri ve büyüme paterni patoloğa iletilmelidir. Yaş nadiren belli bir tanıya yönlendirse de olgunun çocuk olup olmadığını bilmek önemlidir. Çünkü erişkin yaş grubu tümörler ile çocukluk çağı tümörleri farklılık gösterir. Örneğin UPS yaşlılarda görülürken, çocukta pleomorfik bir tümör görüldüğünde akla başka tanımlar gelmelidir ya da nöroblastom çocukluk çağı dışında neredeyse hiç görülmez. Tümörün lokalizasyonu da tanıda önemli yer tutar. Sarkomlar genellikle derin yerleşimli olsa da, DFSP, kaposi sarkomu, anjiyosarkom, epitelooid sarkom (ES) bu durumun istisnalarıdır. Ayrıca karsinomlar veya malign melanom yumuşak dokuya metastaz yaptıklarında yüzeysel yerleşimli küçük nodüller şeklinde yaptıkları da akılda tutulmalıdır[1].

Benign ve malign yumuşak doku tümörlerinde klinik prezentasyon benzerdir. Ekstremiteler yerleşimli yumuşak doku sarkomlarının çoğu 6 aydan uzun süreli var olan, yavaş büyüyen kitle şeklinde saptanır. Benign lezyonlar da bu şekilde öykü verebilir ancak bunlar stabil ve çok yavaş büyüme eğilimindedir. Ancak nodüler fasiit gibi reaktif proliferatif lezyonlar istisna olarak hızlı büyüme paterni gösterebilir. Bu psödosarkomatöz benign lezyonlar 1-3 hafta içerisinde hızla büyürler, malign tümörler daha yavaş büyür. Genellikle eskiden var olan kitlenin hızla büyümesi şeklinde kendilerini gösterirler[1].

2.7.2 Biyopsinin Değerlendirilmesi

Yumuşak doku tümörlerinde tanı vermek için geçmişte insizyonel veya eksizyonel biyopsi tekniği kullanılmıştır. Lezyonun boyutu ve lokalizasyonuna göre biyopsi tekniği belirlenmiştir.

İnsizyonel biyopsi büyük, derin yerleşimli tümörler için kullanılabilir ancak tümörün komşu kompartmanlara yayılması, kötü hemostaz veya hatalı uygulanan teknik sonucu yara yeri enfeksiyonları ve nadiren hastaneye yatışı gerektiren komplikasyonlara yol açması gibi kısıtlılıkları vardır.

Eksizyonel biyopsi lezyonun tamamının incelenmesine olanak sağlar. Ancak sadece yüzeysel yerleşimli ve nispeten küçük kitleler tam olarak, sağlam cerrahi sınırlarla eksize edilebilir.

Günümüzde minimal invaziv teknik olan kesici iğne biyopsisi de kullanılmaktadır. Bu biyopsi tekniği neoadjuvan tedavi verilmesi beklenen olgulara tip tayini ve derecelendirme için veya tümörün sarkom/karsinom/lenfoma ayrımını yapmak için kullanılabilir.

Sonuç olarak sarkomaları tiplendirmek ve derecelendirmek için gereken tümörlü doku miktarı önemli ölçüde azalmıştır.

2.7.3 Rezeksiyonun Değerlendirilmesi

Sarkomlarda ekstremitte koruyucu cerrahinin yaygınlaşmasıyla amputasyon materyellerinin sayısı büyük ölçüde azalmıştır. Materyel diğer tüm spesimenlere benzer şekilde, cerrahi sınırları kalıcı mürekkeple boyanmalı, kurutulmalı daha sonra uygun şekilde dilimlenmelidir. Makroskopik tanımlama kabaca; tümör lokalizasyonunu (subkutis , kas yerleşimli) önemli yapılarla ilişkisini (kemik, damar-sinir paketleri vb.) , tümör boyutunu, nekroz varlığı/yokluğunu, var ise boyutunu içermelidir. Örneklemede kesin kabul edilmiş yöntem yoktur. Tümörün benign olduğu biliniyorsa çok sayıda örneğe gerek yoktur. Ancak sarkom tanısı veya kuşkusu var ise tümörün en büyük çapının cm başına 1 örnek olacak şekilde, genellikle 10 kasetten az olmayarak örneklenmelidir. Örnekleme esnasında iyi diferansiye/ kötü diferansiye alanlara, kemik/damar-sinir paketi yapılarla ilişkisine ve cerrahi sınırlarına dikkat edilmelidir. Eğer öncesinde biyopsi alınmış ise biyopsi trasesi mutlaka örneklenmelidir.

2.8 Mikroskopik İnceleme

Lezyon küçük büyütme ile taranmalıdır. Bu büyütmede lezyonun derinliği, boyutu, üstteki cilt ve derindeki fasiya ile ilişkisi ve büyüme paterni (ekspansif, infiltratif) saptanabilir. Yumuşak dokuda lezyon değerlendirilirken bir lezyonun aksi ispat edilene kadar reaktif olduğu, tümör olduğuna karar verildikten sonra ise aksi ispat edilene kadar benign olduğu kabul edilmeli ve ilk aşamada sarkom yorumu yapılmamalıdır. Lezyonun reaktif olduğuna işaret eden özelliklerin başında zonasyon gelir. Örneğin fasiyal formda nodüler fasiitte ve iskemik fasiitte santralde fibrinoid hiposellüler zon çevresinde proliferen olan aktif fibroblastlar görülür. Miyozitis ossifikansta da zonasyon görülür. Burada santralde aktif myofibroblastik çoğalma, perifere doğru yoğunlaşan yeni kemik yapımı alanları ile çevrilidir. Reaktif lezyonlarda aktif fibroblastlar ve myofibroblastlar doku kültürü hücrelerine benzer şekilde olup, tek tek bakıldığında iri nükleolleri, veziküler nükleusları, bazofilik sitoplazmaları ile korkutucu görülebilir ve mitotik olarak aktif olabilir. Psödosarkomatöz görünümeleri nedeniyle bu

lezyonlar aktif proliferasyon dönemlerinde sarkomla karıştırılabilir. Ancak sarkomda beklediğimiz atipik mitoz ve nükleer atipi burada görülmez[1].

Tümörlerin morfolojileri benign iken davranışları agresif olabilmekte, aynı tümör farklı yerleşimde bulunduğu farklı davranış sergileyebilmektedir. Bu grupta nodüler fasiit, intravasküler ve kraniyal fasiit, iskemik fasiit (atipik dekübita fibroplazi), proliferatif fasiit ve miyozit, intravasküler papiller endotelial hiperplazi, miyozit ve pannikülitis ossifikans, fibrodisplazi ossifikans progresif, parmakların fibroosseöz psödotümörü, lokalize masif lenfödem yer alır[1].

Bu geniş gri zon skalasında patologa en çok yardımcı olacak noktalar;

- 1- Morfolojik olarak küçük büyütmede patern analizi
- 2- Hücrelerin boyutu, şekli, nükleer yapısı, nükleol varlığı, sitoplazmik özellikler
- 3- Lezyonun damar çatısı
- 4- Miksoid, kondroid alanlar gibi sekonder bulguların varlığı
- 5- Atipik mitoz varlığı
- 6- İnfiltrasyon paterni
- 7- İmmünohistokimyasal panel
- 8- Yardımcı genetik incelemeler'dir.

Küçük büyütmede değerlendirilen yapısal patern, hücrelerin görünümü, organizasyonu ve stroma özelliklerine göre ana tümör grupları 7 gruba ayrılabilir

- 1- İğsi hücreli tümörler
- 2- Miksoid tümörler
- 3- Epitelioid tümörler
- 4- Yuvarlak hücreli tümörler
- 5- Pleomorfik tümörler
- 6- Hemorajik ve vasküler tümörler
- 7- Melanositik Tümörler

2.8.1 İğsi Hücreli Tümörler

Bu tümörler uzun fasiküle lifler yapan büyük bir tümör grubunu oluşturur. Uzun demet yapan sarkomlar içinde SS ve fibrosarkom (FS) başta gelir. Fibromatozis ve sellüler schwannom da metastaz yapmayan iğsi hücreli tümörlerdendir. Bu yüzden ayrımı önemlidir. Lezyonda iğsi hücrelerin konfigürasyonu oldukça önemlidir. İmmünohistokimyasal bulgular hücrelerin diferansiasyonunu belirlemede yardımcı olur.

- Fibromatozis (desmoid tümör)

- Selüler schwannom
- Selüler perinörioma
- Fibrosarkomatöz dermatofibrosarkom protuberans
- Yetişkin tipi fibrosarkom
- Leiomyosarkom
- İğ hücreli rabdomiyosarkom
- Sinovyal sarkom (monofazik fibröz tip)
- Malign periferik sinir kılıfı tümörü
- Düşük dereceli fibromiksoid sarkom

Fibromatozisler, seyrek görülen, belirgin fibroblast / myofibroblast proliferasyonuna sahip sellüler lezyonlardır. Tüm yumuşak doku tümörlerinin %3'den daha azını oluşturmaktadır. 15-60 yaş arasında görülebirlirler, pik insidansı 2-35 'tir[7]. Fibromatozislerin etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Gelişiminde geçirilmiş cerrahi operasyon, künt travma, genetik ya da hormonal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Fibromatozisler metastaz yapmazlar; ancak özellikle derin yerleşimli olanlar çevre yumuşak dokulara infiltratif giriş yaparak destrüktif bir büyüme paterni gösterirler. Genellikle 5-10 cm çapında olmalarına rağmen literatürde 20 cm'ye kadar bildirilen olgular mevcuttur[8]. Tedavide 1cm'lik güvenlik sınırı ile birlikte cerrahi eksizyon önerilmektedir. Uygulanan cerrahiye bağlı olarak değişmekle birlikte, bu tümörlerin yaklaşık olarak %30 ile %40'lık bir bölümü nüksetmektedir ve reeksizyon gerektirmektedir[9]. Yüzeyel veya derin yerleşimli olabilir. Yüzeyel ve derin yerleşimli fibromatozislerin histopatolojik görünümü birbirine benzerdir. Bu tümörlerde demetler yapan ya da girdap benzeri bir yapı oluşturarak dizelenen, iğsi nükleuslara sahip, tek belirgin nükleollü, sınırları net seçilemeyen eosinofilik sitoplazmalı hücreler görülür. Atipi genelde izlenmez[8]. Derin yerleşimli olanlar yüzeyel olanlara kıyasla daha hücresel görünüme sahiptir. Ancak erken evrelerde yüzeyel fibromatozisler de hücresel bir görünüme sahip olabilir. Dolayısı ile sadece histomorfolojik görünümleri esas alınarak bu tümörlerin alt tipi belirlenemez. Bu tümörler genellikle vimentin ve beta katenin ile pozitifdir. Düz kas aktin ile fokal pozitif reaksiyon görülebilmektedir. Desmin ile nadiren, S-100 protein ile çok daha az sıklıkta pozitif reaksiyon görülebilmektedir. Kalretin ile %75'e varan oranda pozitifliği bildirilmiştir[10]. EMA, PanCK, ve CD34 negatiftir. Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle %1 ve daha azdır[9].

Yüzeyel yerleşimli fibromatozisler fasya ya da aponörozları tutan, genellikle küçük boyutlu, yavaş büyüme eğiliminde olan iğsi hücreli proliferasyonlardır. Derin yerleşimli fibromatozisler, desmoid tümör olarak bilinen, benign, lokal agresif, yavaş büyüyen tümörlerdir[8]. Bazı olgular ailevi bir sendrom olan Gardner Sendromu ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Epidermoid kistler, osteomlar, multipl kolon polipleri ve kolon adenokarsinomunun görüldüğü Gardner Sendromlu olgularda ortaya

çıkan agresif fibromatozisler genellikle intra-abdominal yerleşimli olmaya eğilimlidir[11]. Desmoid tümörler ekstremiteler, gövde ve karın dahil tüm bölgeleri etkileyebilir[12]. Sporadik desmoid tümörlerin yalnızca %5'i karın içi yerleşimlidir, ancak ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ile ilişkili desmoid tümörleri olan olguların %80'inde karın içi hastalık gelişir. Desmoid tipi fibromatozisin ayırıcı tanısı, intraabdominal veya ekstraabdominal lokalizasyona göre değişse de bir uçta fibroblastik sarkomlar ve diğer uçta nodüler fasit ve hatta hipertrofik skar, keloid gibi reaktif fibroblastik ve miyofibroblastik süreçleri içeren geniş bir yelpazedir[10]. Ayırıcı tanıda beta kateninin nükleer pozitifliği önemli bir yer tutar. Olguların %80' inde pozitiflik görülse de beta kateninin spesifitesinin düşük olduğu akılda tutulmalıdır.

Ekstra abdominal fibromatozis, öncelikle fibroblastik sarkom ve düşük dereceli fibromiksoid sarkomdan ayrılmalıdır. Fibroblastik sarkom beta-katenin boyamasında pozitif olabilir, ancak genellikle daha selülerdir, daha atipik ve iğsi hücrelerinde belirgin balıksırtı patern gösterir. Düşük dereceli fibromiksoid sarkomda genellikle daha sakin nükleuslar izlenir ve karakteristik vasküler yapıları mevcuttur. Beta-katenin boyanması olguların %30'unda pozitifdir. Travmayı takiben keloidler ve diğer reaktif fibroblastik proliferasyonları da fibromatozdan ayırt etmek zor olabilir. Bu lezyonlar genellikle fokal hemoraji ve inflamasyon ile daha değişken bir tablo gösterir ve genellikle beta - katenin immün reaksiyon göstermez.

İntraabdominal fibromatozis, öncelikle gastrointestinal stromal tümör (GİST) olmak üzere soliter fibröz tümör (SFT), inflamatuvar miyofibroblastik tümör (İMFT), sklerozan mezenterit ve retroperitoneal fibrozis akla gelmelidir.

GİST genellikle c-Kit, DOG1 ve cd34 ile pozitif boyanır.

SFT de belirgin karakteriktirk hemanjiyoperistomatöz damar ağı mevcuttur. Bu patern belirgin olmadığında ayrımı zorlaşır. SFT tipik olarak CD34, STAT6 pozitif boyanır.

İMT genellikle daha selüler, orta-yüksek derecede atipiye sahip tümörlerdir. Zemindeki inflamatuvar infiltrasyon tipiktir. İmmünohistokimyasal teknikler ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. ALK pozitifliği ve tipik olarak beta-katenin negatifliği ile ayırım sağlanabilir.

Retroperitoneal fibromatoziste hyalinizasyon çok belirgindir ve sıklıkla lenfoplazmositik infiltrasyon mevcuttur.

Ayrıcı tanıda diğer bir önemli antite düşük dereceli fibromiksoid sarkomdur (LGFMS). LGFMS, değişken miksoid ve fibröz alanlar, dönen, sarmal büyüme paterni, düşük mitotik indeks ve hafif derecede nükleer pleomorfizm içeren fibroblastik iğsi hücrelerinden oluşan lezyondur. Miksoid alanlar

zengin bir damar ağı gösterir. Fibromatozis ile ayrımı bazen zor olabilmektedir. Ancak LGFMS'nin desmoid tümör aksine metastatik potansiyeli göz önüne alındığında bu ayrım oldukça önemlidir. Beta-kateninin LGFMS' da negatifliği bu konuda yardımcı olmaktadır[13].

Schwannom, schwann hücre kökenli benign neoplazidir.[14]. Schwannoma, genellikle sporadik (olguların %90'ı) yavaş büyüyen, kapsüllü, benign periferik sinir kılıfı tümörüdür. Ayrıca Nörofibromatozis 2 (%3), schwannomatosis (%2) veya NF2'li veya NF2'siz (%5) çoklu meningiomlarla ilişkili ortaya çıkabilir. Schwannomlar, NF1 de nadiren izlenir[1]. Makroskopik olarak, sıklıkla kapsüllü, bronz, elastik kıvamlı ve 10'cm den küçük lezyonlardır. Ancak santral sinir sisteminde, visseral organlar ile burun, nazofarenks gibi mukozal alanlarda görülen schwannomalarda kapsül izlenmeyebilir.

Hemorajik, kistik, dejeneratif değişiklikler içerebilirler. Schwannomların mikroskopik incelemesinde fibröz kapsül dikkati çeker. Klasik schwannoma; selüler, kompakt Antoni A paterni ve gevşek, örümcek ağı benzeri Antoni B paterni olmak üzere, iki karakteristik yapısal paternden oluşur. Schwannomaların Antoni A alanlarında görülen tipik bir histolojik özellik olan "Verocay cisimcikleri" ortada eozinofilik sitoplazmik hücre uzantılarının bulunduğu ve çevresinde nükleusların palizadik sıralanmasıyla oluşan hücresel kümelenmelerdir .

Yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşan Antoni B alanlarında ise mikrokist formasyonları ve hemosiderin pigmenti görülür. Tümörde damarlar genellikle hyalinize ve kalın duvarlıdır.

İmmünohistokimyasal olarak schwannomlar tipik diffüz, S100 proteinini eksprese ederler[14]. Schwannomlarda sıklıkla pozitif olan yeni belirteçler arasında podoplanin, kalretinin ve SOX10 bulunur[15].

Sellüler Schwannoma, schwannomaların yaklaşık %2.8 -5.2'ini oluşturur[16]. Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür. Farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilir ancak sıklıkla 4. Dekadda karşılaşılır. Selüler schwannoma, nispeten nadir olmasına rağmen, tanınması gereken önemli bir schwannoma varyantıdır, çünkü yüksek selülaritesi, fasiküler büyüme paterni, artmış mitotik aktivitesi ve ara sıra kemik erozyonu dahil olmak üzere lokal yıkıcı davranışı nedeniyle sıklıkla maligniteyi düşündürür. Selüler schwannoma, iyi diferansiye, sitolojik olarak sakin schwann hücrelerinin yoğun, fasiküler proliferasyon şeklinde prezente olur. Verocay cisimcikleri genellikle görülmez. Bu tanıya ilişkin önemli ipuçları köpüksü histiyosit kümeleri, lenfoid agregatlar, belirgin kapsül ve yaygın güçlü S100 ve hücre içi kolajen IV pozitifliğidir[14]. Schwannomalar gibi iyi sınırlı, kapsüllü ve genellikle soliter lezyonlardır. Boyutları 1 ile 20 cm arasında değişir. Klasik schwannomalara benzer histomorfolojik özellikler gösterir. Ancak tümör sadece fasiküler, storiform veya nonspesifik bir patern halinde dizilen ve yüksek selülarite ile karakterize iğsi hücrelerden oluşur. Antoni A alanları ile karakterize bir schwannoma tipi olmasına rağmen Verocay cisimcikleri görülmez. Nükleer pleomorfizm ve belirgin

hiperkromazi nadiren görülür. Mitotik aktivite olguların çoğunda izlenir, ancak mitotik aktivite genellikle 10 büyük büyütme alanında (BBA) 4'ü geçmez. Selüler schwannoma metastaz yapmaz, lokal nüks oranı %8-23 arasında değişmektedir[16]. Düz kas aktin(SMA), desmin, CD117 ve DOG1 pozitifliği izlenmemesi, LMS ve GIST'in ayrımında yararlıdır [14].

Sellüler schwannomaların ayırıcı tanısı sıklıkla benign ve düşük dereceli malign düz kas tümörleri, FS, meningiomalar ve iyi diferansiye malign periferik sinir kılıfı tümörünü (MPSKT) içerir. MPSKT fasiküler tarzda üniform iğsi hücrelerden oluşması, belirgin hiperselülarite, hiperkromazi, coğrafi nekroz, mitoz > 4/10BBA, epitelioid hücre baskınlığı, heterolog glandüler veya sarkomatöz komponent gözlenmesiyle histomorfolojik olarak ayrılır. Ayrıca S-100 ve Leu-7 boyanması MPSKT'inde genellikle yama tarzında ve zayıf boyanma şeklindeyken, schwannomada üniform ve kuvvetli bir boyanma görülür. Schwannomadaki köpüksü makrofaj ve lenfoid agregatlar ayırıcı tanıda yardımcıdır[16].

Düz kas tümörlerinde kapsül yoktur ve genellikle kesit yüzeyinde girdapsı yapılanma mevcuttur. Ayrıca immünohistokimyasal olarak aktin sıklıkla pozitifdir ve S-100 proteini diffüz boyanması görülmez.

Fibrosarkomalar vimentinle kuvvetli boyanırken S-100 protein negatifliği ile sellüler schwannomadan kolayca ayrılabilirler.

Sellüler schwannoma tanısında özellikle posterior fossa veya intraspinal yerleşimli kitlelerde meningiomalar da ayırıcı tanıya girer. Meningiomalar duradan köken alır, belirgin bir kapsül veya Antoni A ve B paterni içermez. Ancak bu tümörlerde bazen schwannomalardaki gibi hyalinize vasküler yapılar, perivasküler makrofajlar ve hemosiderin birikimi görülebilir. Meningiomaların meningotelyomatöz ve transizyonel tiplerinin %20 sinde yamasal S-100 boyanması görülür. Bununla birlikte fibröz meningiomalarda yaygın S-100 protein immünoreaktivitesi olabileceğinden sellüler schwannomalarla karışabilir. Ancak epitelyal membran antijeni (EMA) meningiomalarda karakteristik olarak boyanırken schwannomalarda nadir yamasal olduğundan ayırıcı tanıda kullanılabilir. Benzer şekilde ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir diğer immün işaretleyici olan GFAP da, schwannomalarda pozitif olabilirken meningiomalarda negatiftir[17].

Melanositik Schwannom, 2019 DSÖ sınıflamasında malign kategoride sınıflandırılmıştır. Melanositik malign sinir kılıfı tümörü en sık erişkinler, orta hat yerleşiminde görülür. Carney kompleksi ile ilişkilidir. İğsi ve epitelioid hücrelerin yaprak benzeri veya kısa fasiküller şeklinde organize olmuştur. Nükleer psödoinklüzyon sık izlenir. Değişken miktarda pigment içerir. Malign melanotik sinir kılıfı tümörü S100, SOX10, HMB45 ve MelanA eksprese eder[18].

Perinöroma, normal perinöriumu andıran hücrelerden oluşan, nadir görülen yumuşak doku tümörüdür. Nadir görülen bu tümörler intranöral (lokalize hipertrofiknöropati) ve ektranöral (yumuşak doku) yerleşimli olabilir [1]. Cinsiyet ayrımı olmaksızın geniş bir yaş aralığında görülmekle birlikte genellikle orta yaş erişkinlerde görülürler [19]. Sıklıkla ekstremitelerde ağrısız kitle şeklinde

görülür. Gerçek bir kapsül yapısı bulunmayan bu lezyonlar oldukça iyi sınırlıdır, ancak fokal alanlarda infiltratif büyüme gösteren olgular literatürde mevcuttur. Yumuşak doku perinöromalar sklerozan, retiküler ve plexiform olmak üzere üç varyanta ayrılır. Genellikle ekstremiteler ve gövdenin yüzeyel yumuşak dokularında yerleşirler[20]. Yumuşak doku perinöromalarının mikroskopik incelemesinde, tipik olarak kollajenize stromada uzun flama benzeri uzantıları olan ince fibroblast benzeri hücrelerin storiform patern oluşturmalarıyla karakterizedir. Bazı perinöromalarda miksoid stroma belirgin olabilir. Benzer morfolojiye sahip tümörler arasında nörofibrom, ektrakranial meningiom, benign fibröz histiyositom, DFSP, LGFMS yer almakta olup, bu tümörler ile ayırıcı tanısında immünohistokimya (İHK) yararlanılır. Yumuşak doku perinöromalar immünohistokimya olarak EMA, vimentin, laminin, kollajen tip IV pozitif olup, S100, SOX10, nörofilamen, GFAP negatiftir. CD34 ile değişken oranda, CD10 ile nonspesifik boyanma görülebilir (%50). Ayrıca GLUT-1, Claudin-1 ve CD10 ile de pozitif boyanırlar[21, 22].

Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), sık görülen, süperfisyal, düşük dereceli, lokal agresif, düşük malignite potansiyeline sahip, fibroblastik, COL1A1-PDGFB gen füzyonu görülen neoplazidir. Genellikle sporadiktir. 25-45 yaş arasında erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, doğumsal ve çocukluk çağında olgular da bildirilmiştir. En sık gövde ve üst ekstremitelerde daha az sıklıkla baş boyun bölgesi nadiren de genital bölgede görülür. Dermal plak ya da nodül olarak başlar ve yavaş büyür. İnkomplet rezeksiyon sonraları nüks görülebilir.

Makroskopik olarak, deride plak benzeri bir kalınlaşma veya bir veya daha fazla kabarık nodül veya multinodüler bir polip vardır ve dermis ve subkutis soluk kalınlaşır [23]. Mikroskopik incelemede ince epidermisin altında, dermiste infiltratif sınırlı bir nodül ya da sınırları belirsiz dermal plak şeklinde görülür. Lezyon subkutan yağ dokuda bal peteği paterninde yayılım gösterir[24]. Tümör hücreleri iğsi, dar, uzun, ince sitoplazmalı, sınırları belirsizdir, tekdüze girdapvari patern oluşturur. Sitolojik atipi minimaldir. Mitotik aktivite düşüktür, 10BBA'da 5'den daha az mitoz görülür. Stroma kollajenöz karakterde olup, küçük damarlar görülebilir. Nadir olgularda ise belirgin damar yapıları ya da granüler hücre değişiklikleri görülebilir. DFSP'nin miksoid DFSP, pigmente DFSP (Bednar tümörü), myoid diferansiasyonlu DFSP, plak benzeri DFSP ve fibrosarkomatöz DFSP alt tipleri vardır[25]. CD34 pozitif boyanır, EMA ile aberan boyanma görülebilir. S-100, F13a, desmin ve keratinler negatiftir. DFSP lokal agresif bir tümördür. Güvenli cerrahi sınır ile eksize edilmeyen tümörlerde lokal rekürens oranı yüksektir.

DFSP de nadiren fibrosarkomatöz değişiklikler izlenebilir (%7-%16). Bu değişiklikler tipik olarak fasiküler, balıksırtı paternini anımsatan; hiperselülarite ve artan mitotik indeks olarak özetlenebilir. Nadiren pleomorfik sarkomu andıran pleomorfik alanlar izlenebilir, artmış uzak metastaz riski ve kötü

prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu alanlarda DFSP' nin aksice CD34 pozitifliği azalmıştır. Ayrıca p53 pozitifliği görülmektedir [26].

Ayırıcı tanısında;

- Dermatofibrom (kutanöz fibröz histiyositoma), DFSP'yi taklit eden, storiform bir büyüme paterni gösterebilen, içsi hücrelerden oluşan, deri merkezli, hücresel bir lezyondur. Selüler varyantı subkutan dokuya uzanım gösterebilir. Dermatofibroma en sık genç erişkinlerde görülür ve DFSP'nin epidermal incelmesinin aksine üstteki epidermiste hiperplazi izlenir. DFSP' nin uzun içsi hücrelerinin aksine, dermatofibromda hücreler genelde kısa, içsi ve oval morfolojidedir. Dermatofibroma ayrıca lenfositler, köpüksü histiyositler, pigment yüklü makrofajlar ve Touton dev hücreleri dahil değişken sayıda serpiştirilmiş inflamatuvar hücrelerden oluşan, daha karışık bir hücresel popülasyon gösterir. Dermatofibromlar tipik olarak DFSP'de görülen subkutan dokunun belirgin infiltrasyonunu göstermezler. Derinden yüzeye doğru dermatofibromda, DFSP'nin, yatay (yüzeye paralel) bal peteği benzeri uzantılarının aksine, subkutise kısa radyal uzantılar gözlenir. Dermatofibroma, SMA, faktör XIIIa ve D2-40'ın fokal pozitiflik gösterir ve genellikle CD34 ile negatif veya sadece fokal pozitiflik gösterebilir. Ayrıca desmin, S100 proteini ve sitokeratin için genellikle negatiftir.

- Soliter fibröz tümör, yaygın ve güçlü CD34 pozitifliği da gösteren, tek tip içsi hücrelerden oluşan başka bir fibroblastik neoplazidir. Bununla birlikte, SFT ağırlıklı olarak derin yumuşak doku yerleşimli, tipik olarak belirgin kollajenöz stroma içeren, değişen hücresellığe sahip düzgün sınırlı tümördür. SFT hücreleri, DFSP'nin storiform fasiküllerinden ziyade paternsizdir ve belirgin büyük, ince duvarlı hemanjiyoperisitik damarlar izlenir. SFT'de STAT6 ile yaygın ve güçlü nükleer boyanması görülür.

- İçsi hücreli/pleomorfik lipomlar (SC/PL) CD34 pozitifdir ve nispeten seyrek hücresel olmalarına rağmen miksoid değişiklik ile DFSP'ye benzeyebilir, ancak bu tümörlerde oval çekirdekli hücreler rastgele dağılmışlardır. Belirgin kollajenöz stroma mevcuttur.

- Schwannoma, bazen gevşek fasiküler patern ve bazen yaygın CD34 pozitifliği gösterebilmesi ile ayırıcı tanıya girer. Ancak genellikle dalgalı hiperkromatik hücrelere sahip, kalın bir fibröz kapsül varlığı ile ayrımı yapılabilir. Schwannomda, DFSP'nin aksine S100 proteini için yaygın pozitifdir.

-Malign periferik sinir kılıfı tümörü, geniş histolojik patern yelpazesine sahiptir, ancak sıklıkla bazofilik içsi hücrelerinin fasiküllerinden oluşur ve DFSP'ye benzeyebilen belirgin multifokal veya yaygın CD34 pozitifliği gösterebilir. MPSKT En azından fokal hücresel atipi gösterirler ve sıklıkla sinir kılıfı özelliklerine sahip, bükülmüş veya sivrilmiş uzun hiperkromatik çekirdekli hücrelere sahiptir [23].

Yetişkin tip fibrosarkom

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “değişken miktarda kollajen üretimine sahip fibroblastlardan oluşan ve klasik olgularda “balıksırtı” paterni izlenen malign neoplazi” olarak tanımlanan erişkin fibrosarkom (FS), çok nadir görülen bir yumuşak doku sarkomudur.

Fibrosarkomun sıklığı giderek azalmaktadır, bu durumun nedeni yumuşak doku tümörlerinin sınıflandırılmasındaki değişiklikler, fibrosarkomun klinik, morfolojik ve genetik farklı alt tiplerinin tanınması ve fibrosarkomu taklit edebilen diğer birçok mezenkimal ve mezenkimal olmayan tümörün daha iyi anlaşılmasıdır. Yetişkin FS en çok orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde (ortalama yaş 50) görülür, ancak nadiren çocuklarda da ortaya çıkabilir. Erkeklerde daha sık görüldüğü öne sürülmüştür. FS en sık ekstremiteler, gövde, baş ve boyundaki derin yumuşak dokuları tutar. İç organlarda FS'nin varlığı şüphelidir; bu şekilde rapor edilen lezyonların çoğu muhtemelen sitokeratin-negatif karsinomları temsil etmektedir. FS, tanım gereği orta derecede bir pleomorfizm gösteren nispeten monomorfik işçi hücrelerden oluşur; daha yüksek derecede pleomorfizm gösteren tümörler, UPS olarak sınıflandırılmalıdır.

Neoplastik hücreler, karakteristik, balıksırtı deseninde izlenir. Storiform alanları mevcut olabilir, ancak belirgin storiform büyüme varlığında, DFSP’ den kaynaklanan FS düşünülmelidir. Hücreler, belirgin nükleoller ve dar sitoplazma ile koyu boyanan nükleuslara sahiptir. Mitotik aktivite izlenir. Hücreler arası stromal kollajen miktarı çok değişkendir.

Bazı FS, fibromatozisi taklit eden nispeten sakin morfolojili bölgeler içerebilir.

İHK ile FS, vimentin eksprese eder ve bazen miyofibroblastik farklılaşmayı gösteren SMA fokal pozitifliğini gösterebilir.

Fibrosarkom morfolojisi gösteren CD34 pozitif tümörler, muhtemelen DFSP’de ortaya çıkan FS veya malign SFT’de FS benzeri ilerlemeyi temsil eder[27].

Rabdomyosarkom (RMS) çocuk ve adölesanlarda en sık görülen, iskelet kasından köken alan, yumuşak doku sarkomu olup, çocukluk çağı ektrakraniyal solid tümörler içinde Wilms tümörü ve Nöroblastomdan sonra üçüncü sırada yer alır. RMS ayrıca, primitif nöroektodermal tümör, nöroblastom ve lenfomayla birlikte çocukluk çağının küçük mavi yuvarlak hücreli tümörleri arasındadır[28]. Bimodal yaş dağılımı gösteren RMS 2-4 yaşları ve 12-16 yaşları arasında pik yapar ve %80’i 14 yaşına kadar tanı alır. RMS’nin en yaygın görüldüğü bölgeler baş-boyun, genitoüriner sistem ve ekstremitelerdir[29]. RMS’ların patogenezi net olmamakla birlikte, iskelet kası progenitör hücresinin büyüme ve diferansiyasyonundaki kesintilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. RMS’ların

birçoğu sporadik ortaya çıkar, nadiren Li-Fraumeni sendromu, Becwith Wiedemann sendromu ve Nörofibromatozis tip 1 (NF1) gibi ailesel sendromlarla birlikteliği bilinmektedir. Ayrıca kardiyofasiyokutanöz, NF1, Costello ve Noonan sendromları gibi germ line RAS/MAPK yolağında mutasyonlar içeren genetik sendromlarda RMS görülme insidansında artış bildirilmiştir[30]. DSÖ'nün Yumuşak Doku ve Kemik Tümörleri Sınıflandırması, RMS'u alveolar, embriyonal, pleomorfik ve iğsi hücre/skleroza tiplere ayırır. Alveolar RMS ve Embriyonal RMS, olgunlaşmamış iskelet miyoblastlarına benzeyen hücrelerin mikroskopik özelliklerine dayanan iki ana RMS alt tipi olarak tanımlanır. En sık görülen tip ERMS olup, olguların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Bu iki alt tip klinik ve moleküler özellikler açısından birbirinden farklıdır. Pleomorfik RMS, tipik olarak yetişkinlerde görülen RMS'nin morfolojik bir varyantıdır. ERMS gibi, pleomorfik RMS'deki moleküler genetik sapmalar henüz net değildir. Çocuklarda iğsi hücreli/skleroza RMS varyantı da görülür; baş/boyun bölgesinde ortaya çıkan bu tümörlerin spesifik somatik mutasyonlar taşıması ve daha kötü bir prognoza sahip olması daha olası görünmektedir[31]. Histolojik incelemede, desmin, miyogenin ve MyoD1 ve SMA, RMS'u tanımlamak için yaygın kullanılan belirteçlerdir[28]. Mikroskopik incelemede kalın ve ince filamentlerden zengin, eksantrik eozinofilik granüler sitoplazma ve yuvarlak veya uzun olabilen değişken hücre şekli gösterirler. Anaplazi, birçok patolog tarafından kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. RMS'de anaplazi, komşu hücrelerden üç kat daha büyük hiperkromatik çekirdeklerin ve çok kutuplu mitozların varlığı olarak tanımlanır. ERMS, miksoid matris içinde tabakalar ve büyük yuvalar halinde düzenlenmiş tipik rabdomiyoblastlardan oluşur. Alveolar RMS, interseptal yuvalarda ve diskohezif alveolar düzende düzenlenmiş rabdomiyoblastlarla kesişen fibröz septa ve genetik FOXO1 yeniden düzenlemesi, t (1; 13) (PAX3-FOXO1) veya t (2; 13) (PAX7-FOXO1) gösterir[32]. FUS-TFCP2 veya EWSR1-TFCP2 füzyonlarına sahip ESRMS literatürde bildirilmiştir. EWSR1/FUS-TFCP2 füzyonlarına sahip ESRMS, oldukça agresif tümörlerdir.

İğsi hücreli/skleroza RMS; iğsi hücre morfolojisine sahip, RMS'un az görülen bir varyantı olup tüm RMS olgularının %5-10'unu kapsar. Çocuklarda daha sık olmakla birlikte (ortalama yaş:7) erişkinlerde de görülebilmekte olup, erkek/kadın görülme oranı 6:1'dir. Pediatrik popülasyonda iğsi hücreli tümörler tipik olarak paratestiküler bölge ve skrotal yumuşak dokudan gelişirken erişkinlerde olguların %50'sinden fazlası baş boyunun derin yumuşak dokularından kaynaklanır. Skleroza morfolojili tümörler ise tüm yaş gruplarında en sık ekstremitelerde izlenir. Diğer nadir tutulum izlenen bölgeler, iç organları ve retroperitonu kapsar. İğsi hücreli/skleroza RMS klinik olarak, sıklıkla, ağrısız kitle şeklinde bulgu verir. Bazen tümör lokal bası bulguları da oluşturabilir.

Makroskopik incelemede tümörler iyi sınırlı, kapsülsüzdür, ortalama 4-6 cm boyutlarındadır (aralık 2-35 cm). Kesit yüzü gri beyaz renkli, elastik kıvamlı ve girdapsı özelliktedir. Nekroz ve kanama da izlenebilir. Skleroza RMS sklerotik kollajenize stroma nedeniyle daha sert kıvamlıdır.

Mikroskopik özellikleri; MYOD1 mutasyonu, VGLL2 veya NCOA2 gen füzyonlarına sahip sklerozan RMS tipleri literatürde bildirilmiştir[33, 34]. Morfolojik özellikleri oluşan mutasyona bağlı değişkendir, iğsi, epiteloid olabilirler. Monomorfik proliferasyon gösterir, ve ileri derecede agresif seyirlidirler. İğsi hücreli RMS'lar çevre dokuya infiltratif yayılım gösterir, fasiküler veya storiform büyüme paternine sahiptir. Baskın hücre tipi oval veya uzamış nükleuslu, veziküler kromatinli, belirsiz nükleollü, dar ve soluk eozinofilik sitoplazmalı iğsi özellikte neoplastik hücrelerdir. Ekzantrik yerleşimli ve hiperkromatik nükleuslu eozinofilik sitoplazmalı rabdomyoblastlar tümör boyunca dağınık şekilde veya nadir olarak izlenebilir[30]. Bu yoğun hyalinize matriks nedeniyle kondrosarkom, osteosarkom varyantları ve sklerozan epiteloid fibrosarkom ile karışabilir. Bazen iğsi hücreli morfolojideki RMS'de de fokal, subtotal veya total stromal hyalinizasyon ve tümör hücrelerinde yuvalanmalar, mikroalveol yapıları veya trabeküller izlenebilir. Bu durum psödoasküler görünüme sebep olabilir ve zemindeki hyalinize stromal komponent yaygın olduğunda RMS'nin sklerozan varyantını işaret edebilir. Bu nedenle iğsi hücreli ve sklerozan morfoloji içiçe geçmiş şekilde bulunabilmektedir.

İğsi hücreli RMS diffüz desmin pozitifliği ile karakterizedir. Çoğu olguda ayrıca SMA (düz kas aktin) ve MSA (kas spesifik aktin) pozitifliği de izlenir. Myogeninin (MYF4) nükleer pozitifliği neredeyse tüm olgularda görülür. Bu belirteç, büyük poligonal rabdomyoblastlarda ve değişken oranda iğsi hücrelerin bir bölümünde pozitifdir. Sklerozan RMSde ise desmin ve myogenin pozitifliği oldukça sınırlı olabilirken, genellikle myoD1'in güçlü pozitifliği izlenir[35, 36]. Kaldesmon pozitifliği izlenmez. Bununla birlikte yaygın desmin ve myogenin pozitifliği LMS'dan ayrımı sağlar. ALK ve S100 fokal pozitifliği görülebilir ancak SOX10 pozitifliği beklenmez[30].

Ayırıcı tanı; iğsi hücre morfolojisine sahip tümörlerde ayırıcı tanıda RMS' un alt tipleri ve yumuşak dokunun diğer iğsi hücreli sarkomları olan LMS, SS, LGFMS, MPSKT, dediferansiye liposarkom (DLPS), GİST ve İMT bulunmaktadır. Sklerozan hücre morfolojisine sahip tümörlerde ise içerdiği primitif osteoid veya kondroid materyali andıran yoğun hyalinize matriks nedeniyle ayırıcı tanıya osteosarkom ve kondrosarkom varyantları girer. Ancak bu tümörlerde desmin, Myogenin ve MyoD1 negatiftir. Ayırıcı tanıya giren diğer bir yumuşak tümörü olan sklerozan epiteloid fibrosarkomda da bu belirteçlerle boyanma izlenmemekle birlikte tipik FS veya LGFMS'a ait fokal alanlar dikkati çekmektedir. Pediatrik popülasyonda iğsi hücreli RMS genellikle erken evrede tanı alır (IRS evre 1 ve 2) ve diğer RMS alttiplerinden farklı olarak lenf nodu metastazı olguların yaklaşık %16'sında izlenir. İğsi hücreli RMS, "Uluslararası Pediatrik Rabdomyosarkomlar Prognostik Sınıflaması'na göre diğer altgruplardan farklı olarak %95'in üzerine çıkan 5 yıllık sağkalım oranı ile çok iyi prognostik gruba dahil edilmiştir. Bununla birlikte tümör yerleşim bölgesine göre değerlendirildiğinde parameningeal yerleşimli tümörler hariç prognozunun embriyonel RMS'den farklı olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. İğsi hücreli/sklerozan RMS görülen erişkinlerde ise prognoz genellikle daha kötüdür. Sık

nüks ve akciğerlere metastazlarla seyreden agresif bir seyir gösterir. Rekürrens ve metastaz oranı yaklaşık olarak %40-50'dir[30, 37].

Leiomyosarkom, düz kas yönünde diferansiasyon gössteren malign tümördür. Orta-ileri yaş erişkinlerde görülür. Genç erişkin ve çocuklarda nadirdir. Tüm sarkomların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Retroperiton ve büyük damar (en sık vena cava inferior) ilişkili leiomyosarkom genellikle kadınlarda görülür[38]. Retroperiton ve ekstremitelerde (en sık alt ekstremitte) sık görülür. İntramusküler ve subkutanöz yerleşimli leiomyosarkom olgularının damar duvarı kökenli/ilişkili olduğu bildirilmektedir [39]. Makroskobik olarak bu tümörler genellikle soliter, büyük, sınırları düzensizdir. Mikroskobik incelemede en sık “İğsi Hücreli (Konvansiyonel) LMS” görülür. LMS tanısında tümör nekrozu, mitotik aktivite, hücrel atipi karakteristiktir. Mikroskopik incelemede geniş parlak eosinofilik sitoplazmalı iğsi hücrelerin birbirini dik kesen demetler oluşturur. Hücrelerde pleomorfizm ve mitotik aktivite tümörün diferansiasyon derecesi ile ilişkili olarak değişir. Nükleer özellikleri tipikdir, veziküler ve puroyu anımsatan şekilde künt kenarlıdır. Yüksek dereceli tümörlerde pleomorfik hücreler baskın olabilir. Zeminde kollagenden zengin hyalinize alanlar, miksoid değişiklikler, stariform patern, palizatik dizilim veya perisitik patern görülebilir[40].

SMA, desmin ve kaldesmon olguların yaklaşık %70-80'inde pozitifdir. SMA pozitifliği kas diferansiasyonu için spesifik olmadığından en az iki belirleyicinin pozitifliğini görmek ve morfoloji ile birlikte değerlendirmek tanı için güvenilirdir. Literatürde pleomorfik leiomyosarkomlarda SMA ve desmin pozitifliğinin pleomorfik alanlarda %86-100'den %59-63'e düştüğü bildirilmiştir. CD117 negatiftir. Bazı olgularda %40'a varan oranlarda EMA, sitokeratin pozitifliği bildirilmiştir. CD34 ve S100 pozitifliği görülebilir. Son yıllarda düz kas diferansiasyonunu göstermek için trans-genin çalışılmış ve SMA, desmin, h-kaldesmon ve calponin ile kıyaslandığında özgünlük ve duyarlılığın daha yüksek olduğu bildirilmiştir[41].

Sinoviyal sarkom, genç yetişkinlerin ekstremitelerinde sık görülen agresif yumuşak doku sarkomudur, t(X;18)(p11;q11) patognomoniktir ve SS18-SSX geninde yeniden düzenleme oluşur. Sinovyal sarkom, monofazik, bifazik ve az diferansiye varyantları vardır. Bu varyantlar diğer tümörler ile histomorfolojik benzerlikler gösterir[42]. Büyük tümör boyutu, yüksek evre ve tanı anında yüksek dereceli histoloji, daha kötü prognoz ile ilişkilidir. İHK rutin olarak ayırıcı tanıda kullanılsa da, şu anda mevcut olan belirteçler özgül değildir. Bu nedenle, tanıyı doğrulamak için sıklıkla sitogenetik veya moleküler teknikler kullanılır[42]. Monofazik SS, tel gibi kolajen lifler ve bazen kaba kalsifikasyonlar içeren değişken bir kollajen matris içinde yoğun fasiküller halinde düzenlenmiş, üst üste binen hiperkromatik oval- uzamış çekirdeklere sahip tek tip iğsi hücrelerden oluşur. Miksoid stroma fokal veya yaygın olabilir ve bazı olgularda SFT benzeyen belirgin staghorn vasküler patern bulunur. Bifazik SS, iğsi hücreler ile birlikte glandların, yuvaların veya kordonlar şeklinde izlenebilen belirgin epitelyal bileşen içerir. Az diferansiye SS, diğer agresif neoplazmların yanı sıra, yuvarlak hücreli

sarkomları (Ewing, CIC veya BCOR tarafından yeniden düzenlenmiş sarkomlar gibi) veya yüksek dereceli MPNST taklit eden yüksek mitotik aktiviteye sahip yuvarlak veya iğsi hücrelerden oluşur[42]. Bifazik ve kistik SS genellikle H&E boyanmış örneklerde daha kolay tanınabilirken, monofazik fibröz SS (MFSS) ve az diferansiye SS alt tiplerini tanımak çoğu zaman patologlar için zordur [43]. Az diferansiye SS, yuvarlak hücreli sarkomlar, MPSKT, FS, LMS, malign emanjiyoperisitom ve Ewing sarkomu/PNET ile karışmaktadır.

Monofazik SS ayırıcı tanısına öncelikle MPSKT, FS, LMS girmektedir. EMA epitelyal diferansiasyonu göstermek için kullanılabilir, keratinler daha az hassasiyete sahiptir. SS'nin büyük çoğunluğu, Ewing sarkomundaki gibi CD99 ile membranöz pozitif boyanabilir. SS'da %40'a varan oranlarda S100 pozitifdir. Son dönemde SS'da transkripsiyonel koruyucu TLE1'in pozitifliği gösterilmiş ve %90'dan fazlasında orta - güçlü TLE1 nükleer boyaması olduğu bildirilmiştir. Ancak benign ve malign sinir kılıfı tümörleri, SFT, mezotelyoma ve az diferansiye karsinomlar da TLE1 pozitif olabilirler. İHK ile, SS'nin %85-90'ı INI1 negatif olabilir. Tanıdaki zorluklar göz önüne alındığında, geleneksel sitogenetik ile t(X;18)'in tespiti, FISH ile SS18 yeniden düzenlemeleri veya RT-PCR veya yeni nesil dizileme ile SS18-SSX füzyon transkriptlerinin gösterilmesi SS tanısı için altın standarttır. SS18-SSX füzyona özgü antikor ve SSX'e antikorları tanımlanmış spesifitesi yüksek antikorlardır. Yapılan çalışmalarda bu yeni antikorlar olan SS18-SSX füzyona özgü antikor, SS için yüksek düzeyde duyarlı (%95) ve özgül (%100) ve SSX C-terminaline karşı gelişen antikorun da duyarlılığı (%100), özgüllüğünü (%96) bildirilmiştir[42].

Malign periferik sinir kılıfı tümörü ; Yumuşak doku sarkomlarının %3 ila %10'unu oluşturan MPSKT, nadir, agresif ve kötü prognozlu lokal invaziv iğsi hücreli sarkomlardır. MPNST'lerin %50' kadarı, otozomal dominant aktarılan kromozom 17'deki NF1 tümör baskılayıcı gendeki mutasyonla oluşan NF1 olgularında ortaya çıkar. Etiyolojide %10'dan azında radyasyon suçlanmaktadır, genetik yatkınlık bildirilmemiştir. (i) Bir periferik sinirden (ii) önceden var olan bir iyi huylu sinir kılıfı tümöründen (genellikle nörofibroma) veya (iii) NF1 tanılı olgularda görülen malign tümördür. Bu ilişkilerin yokluğunda tanı, Schwann hücre diferansiasyonunun histolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özellikleri temelinde konur[44]. Mikroskopide genellikle FS'u andırır. Belirgin pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite ve fasiküller oluşturan iğsi hücrelerden oluşur. MPSKT 'lerde heterelog elemanlar diğer sarkomlardan daha yaygın görülmektedir (%10-%15). Matür kondroid ve kemik adaları en yaygın görülen elementlerdir. Sınırlı ve düşük oranda S100 ve SOX10 pozitifliği tipiktir. TLE1, MPSKT 'lerin %40'a kadar pozitif olabilir. Nörofibromin ve H3K27me3 potansiyel olarak umut verici yakın zamanda keşfedilen MPNST belirteçleridir[1].

MPSKT ve DDLPS pleomorfik iğsi hücreli sarkomun 2 ana tipidir. MPSKT ve DDLPS'nin tek başına histomorfoloji ile ayırt edilmesi zor olabilir. Bu iki tümörün ayrımında MPSKT'de tam H3K27me3 kaybı ve DDLPS FISH ile MDM2 amplifikasyonunun gösterilmesi yararlıdır [45].

Düşük dereceli fibromiksoid sarkom (LGFMS), proksimal ekstremitelerde veya genç erişkinlerde gövde derin yumuşak dokularında ortaya çıkan fibroblastik bir neoplazilerdir. LGFMS, lokal nüksler ve geç uzak metastaz izlenir. LGFMS, FUS-CREB3L2 veya nadiren FUS-CREB3L1 füzyon genibi barındırır. Klasik formunda, LGFMS, iğsi veya yıldızlı hücrelerin miksoid stromada girdaplar yapması tipiktir. Bazen, LGFMS hiperselülarite, fokal nükleer pleomorfizm, epitelioid morfoloji veya belirgin hemanjiyoperisitoma (HPC) benzeri vasküler alanlar içerebilir[46]. Yakın zamanda, sklerozan epitelioid fibrosarkomların bir alt grubunun, LGFMS ile hem morfolojik hem de moleküler örtüşme gösterdiği, bu 2 tümör tipi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir[47].

LGFMS'yi bazı benign mezenkimal tümörlerden ve diğer düşük dereceli sarkomlardan ayırt etmek zor olabilir. Kromozom 3'ün (3q29) uzun kolunda yer alan müsin 4 (MUC4) geni, upregüle edilmiş genlerden biridir ve protein seviyesinde buna karşılık gelen aşırı MUC4 pozitifliği gösterilmiştir. MUC4, normalde respiratuar sistem, kolonik ve vajinal epitel de dahil olmak üzere birçok epitelden eksprese edilen ve koruyucu bir rol üstlenen yüksek moleküler ağırlıklı bir transmembran glikoproteindir. MUC4 ayrıca, ErbB/HER2 büyüme faktörü reseptör ailesi ile etkileşim ve hücre proliferasyonu ve hayatta kalmasıyla sonuçlanan down- regülasyon yoluyla hücre büyümesi sinyalleşmesine katılır. MUC4'ün anormal pozitifliği veya aşırı pozitifliği, pankreas, safra kanalı, meme, kolon, over, akciğer ve prostatta ortaya çıkanlar dahil olmak üzere çeşitli karsinomlarda rapor edilmiştir[47].

LGFMS'nin moleküler özelliklerindeki gelişmelere rağmen, IHK bulguları spesifik değildir. Vimentin pozitif boyanır, olguların %43 ila %91'inde görülen EMA pozitifliği en tutarlı bulgudur. Ancak EMA morfolojik olarak LGFMS'ma benzeyen birçok mezenkimal tümörde de pozitif boyanır[47].

LGFMS'da SMA, desmin, CD34 ve/veya sitokeratin fokal pozitif boyanabilir, S100, GFAP, kaldesmon ve c-kit negatiftir.

Yumuşak doku perinöriomasi tümör hücreleri sakin morfolojide, kıvrımlı demetlerden oluşan yapısal patern gösterdiğinden ve miksoid değişiklikler içerebildiğinden LGFMS'yi taklit edebilir. MUC4, LGFMS'yi yumuşak doku perinöriomundan ayırt etmede yardımcı olabilir. Monofazik SS %30'u MUC4'ün fokal pozitifliği gösterebilmektedir.

Uygulamada, monofazik SS, LGFMS ile morfolojik ayırıcı tanıya nadiren girer.

Ayrıca, keratinler ve TLE1 immünohistokimyasal pozitiflik ve t(X;18) için FISH veya RT-PCR ile pozitifliğin gösterilmesi, sinovyal sarkom tanısını doğrulamaya yardımcı olabilir.

MUC4'ün anormal pozitifliği çeşitli karsinomlarda patogenetik bir rol oynadığı düşünülürken, MUC4'ün LGFMS patogeneziindeki rolü ve varsa, MUC4 aşırı pozitifliği ile FUS-CREB3L2 füzyon geni arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Özetle, LGFMS'nin global gen ekspresyonu analizi, MUC4 geninin upregülasyonunun tanımlanması yoluyla teşhis açısından faydalı bir biyobelirteç keşfine yol açmıştır. MUC4, LGFMS için oldukça hassas ve oldukça spesifik İHK belirteçidir ve bu tümör tipini histolojik taklitlerden ayırt etmede yardımcı olabilir.

Soliter fibröz tümör, mezenkimal ve mezenkimal olmayan birçok tümörü taklit edebildiğinden tanınması zordur[18]. SFT erişkinlerde ve derin yumuşak dokuda, vücut boşluklarında sık görülür. Dallanmalar gösteren, ince duvarlı geyik boynuzu şeklindeki kan damarları ve belirgin stromal kollajen ile gelişigüzel düzenlenmiş iğsi ile oval hücrelerden oluşur. Yağdan ve dev hücreden zengin varyantlar mevcuttur. Yaygın nükleer STAT6 pozitifliği SFT'nin tipik özelliğidir. Klinik seyrini histolojik özelliklerden bağımsızdır. Tümörlerin çoğunluğu benign seyir izler. Nadiren benign morfolojideki olgular da %5-10 nüks ve metastaz izlenir. Metastazlarını tipik olarak akciğerlere, karaciğere ve kemiğe yapmaktadır. Büyük boyut, infiltratif patern, pleomorfizm, nekroz ve mitoz $\geq 4/10$ BBA maligniteyi düşündürür. Malign SFT'ler %20 ila %30 metastaz potansiyeline sahiptir. Histoloji ve klinik davranış arasındaki öngörülemez ilişki, son yıllarda risk sınıflandırma modellerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü 2019 baskısında bazı değişiklikler ve yenilikler mevcuttur. Bunlardan bazıları;

Atipik İğsi Hücreli Lipomatöz Tümör, değişken sayıda lipoblast içeren, orta derecede atipik iğsi hücreli tümör olarak tanımlanmaktadır. Önceki sınıflamalarda iğsi hücreli liposarkom olarak bilinen bu tümör 2019 DSÖ sınıflamasında Atipik İğsi Hücreli Lipomatöz Tümör olarak adlandırılmıştır. MDM2 ve/veya CDK4 genlerinin amplifikasyonu izlenmemesiyle iyi diferansiye liposarkom/atipik lipomatöz tümör grubundan ayrılır[18].

Kinaz yeniden düzenlenmesi içeren sarkomlar

Tümörlerin birçoğunda belirsiz diferansiasyon izlenirken, bir grubu fibrosarkoma benzer. Bu kategorideki en iyi karakterize edilen antitelerden biri, klasik olarak bir ETV6-NTRK3 translokasyonuna sahip olan infantil fibrosarkomdur (konjenital fibrosarkom), ancak son zamanlarda EML4-NTRK3, TPM3-NTRK1 ve LMNA-NTRK3 dahil başka translokasyonlar da bildirilmiştir. NTRK (nörotropik reseptör tirozin kinaz) yeniden düzenlemeleri, hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarında, lipofibromatoz benzeri nöral tümörler, fibrosarkoma benzeyen uterus tümörleri ve yetişkin fibrosarkom dahil çeşitli iğsi hücreli tümörlerde rapor edilmiştir. Tümörler 1-6 cm çapında, fasikül şeklinde düzenlenmiş, minimal atipiye sahip iğsi hücrelerden oluşur. Çoğu tümörde yamalı CD34 ve S100 pozitifliği ve ayrıca fokal yamalı SMA ile pozitiflik izlenir, SOX10 ile negatiftir.

Ayrıca, TRK'nın C-terminalinde (pan-TRK antikorları) korunmuş bir diziye karşı antikorlar kullanan immünohistokimyasal çalışmaların, NTRK'de yeniden düzenlemeleri olan tümörler için oldukça duyarlı ve bir şekilde spesifik olduğu bildirilmektedir[48].

Genel olarak materyalin ileri inceleme ile kesitleri yapılarak büyüme paterni, hücresellik, üretilen matriks tipi ve miktarı araştırılır. Büyüme paternlerinden demetsel, balık sırtı tarzında, storiform paternler fibroblastik/ myofibroblastik ve fibrohistiyositik tümörlerde görülür. Pleksiform, yuvalanma gösteren endokrinoid paternler, palizatlanma, Homer-Wright ve Flexner-Wintersteiner tipi rozetler benign ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerine yönlendirir. Epitelyal ve içsi hücrelerden oluşan bifazik hücresel patern sinovyal sarkomun karakteristiğidir. Büyüme paternleri kesin tanıya götürmese de tanı yelpazesini daraltmada oldukça yardımcıdır.

Tablo 2 Büyüme Modeli ve Tümör Tipinin Korelasyonu

Büyüme paterni	Tümör Tipi
Alveolar	ASPS, alveolar rabdomyosarkom
Bifazik	Sinovyal sarkom
Kordon	Epitelioid hemanjioendotelyoma, miksoid kondrosarkom, miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom MPSKT epitelioid tip, yuvarlak hücreli liposarkom (nadir), sklerozan epitelioid fibrosarkom
Fasiküler	Fibromatozis (desmoid tümör), sellüler schwannom, fibrosarkom, MPSKT, sinovyal sarkom
Endokrinoid (Zellballen)	Paraganglioma, ASPS
Lobüler, nodüler, yuvalanma	Lipoblastom, liposarkom, epitelioid sarkom, berrak hücreli sarkom, çocukluk çağıının fibröz hamartomu, PEComa, ossifiye fibromiksoid tümör
Palizatlanan	Schwannom, MPSKT, gastrointestinal stromal tümör, sinovyal sarkom(nadir)
Pleksiform	Nörofibrom, schwannoma, pleksiform fibrohistiyositik tümör, SDH eksik gastrointestinal stromal tümör
Pleksiform Kapiller	Miksoid liposarkom, miksofibrosarkom, düşük dereceli fibromiksoid sarkom (miksoid bölgelerde)

Perisitik	Soliter fibröz tümör, sinovyal sarkom, mezenkimal kondrosarkom, MPSKT, miyofibrom, liposarkom (nadir)
Rozet/psödorozet	Nöroblastom, Ewing sarkomu, schwannoma, düşük dereceli fibromiksoid sarkom (kollajen rozetler)
Storiform	DFSP, fibröz histiositoma, indifferansiye pleomorfik sarkom, nörofibrom, perinörioma

Ekstrasellüler matriks miktarı ve tipi de ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bol miksoid ara madde çok farklı benign ve malign tümörlerde (miksom, miksoid nörofibrom, miksoid liposarkom). Metastaz potansiyeli ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bol kollajen yapımı da yavaş büyüyen tümörlere özgüdür. Ancak bu kesin olmayıp SS, PS, postradyasyon sarkomu gibi agresif tümörler de bol kollajen içerebilir. Kalsifikasyon, metaplastik kemik yapımı, kırık oluşumu da belli bazı tümörlerde daha baskın olmak üzere görülebilir.

2.9 Yumuşak Doku Patolojisinde Sık Kullanılan İmmünohistokimya Belirteçler

İHK, yumuşak doku sarkomlarının tanısında anahtar rol oynar. Çalışılabilecek çok sayıda belirteç olduğu için tümörün morfolojisine göre uygun belirteçler kullanılmalıdır. İHKSsal belirteçler hücre kökenine özgü transkripsiyon faktörleri(myogenin, myoD1, ERG, FLI-1, SOX10), moleküler değişikliklerin protein ürünleri (B-catenin, MDM2, CDK4,INI-1, ALK, STAT6) ve gen ekspresyonu profillemesi ile tanımlanan belirteçler (TLE-1, MUC4, DOG1) olarak 3 ana grupta toplanabilir[49] Transkripsiyon faktörleri primeri bilinmeyen bir karsinom için olası anatomik bölgelerin belirlenmesini sağlar (örneğin, TTF1, CDX2, PAX8). Yumuşak doku tümörleri için yaygın kullanılan transkripsiyon faktörü, ekspresyonu iskelet kası hücreleri ile sınırlı olan miyogenindir[49].

Yumuşak doku patolojisinde sık kullanılan belirteçler sitokeratinler, desmin, myogenin, H-kaldesmon, kalponin, SMA, S100, EMA, CD31, CD34, ERG, beta-katenin, CD45, CD99, HMB45, MelanA, CD38 ve CD117 belirteçlerdir. Bunların yanı sıra son zamanlarda ortaya çıkan MUC4, TFE3, TLE1, STAT6, MDM2, CDK4, INI1, DOG1 gibi belirteçler de tanıya katkıda bulunan belirteçlerdir.

Sitokeratinler; En sık kullanılan epitelyal belirteçtir. Yirmiden fazla sitokeratin tanımlanmıştır, bunlar asidik/bazik ve düşük/yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere 2 farklı şekilde gruplandırılırlar. Asidik sitokeratinler CK 1-8, bazik sitokeratinler CK 9- 20'dir. CK8, CK18, CK19 ve CK20 düşük moleküler ağırlıklı, CK1, CK4, CK5, CK6, CK10, CK13, CK14 ve CK17 yüksek moleküler ağırlıklı

keratinlerdir. Rutinde sitokeratin alt tiplerini spesifik olarak tanıyan antikörler kullanılmakla birlikte daha yaygın olarak pansitokeratin adı verilen birden fazla sitokeratin alt tiplerini tanıyabilen klonlar kullanılmaktadır. Bunların en yaygın kullanılanı AE1/AE3'tür. AE1 klonu CK10, 14, 15, 16 ve 19'u işaretlerken, AE3 klonu CK 1-6 ve 8'i işaretlemektedir. Sitokeratinler karsinomları epitelyal olmayan tümörlerden (lenfoma, sarkomlar, melanoma) ayırmada oldukça yararlı belirteçlerdir. Işık mikroskopide tanısal güçlük çekilen her türlü durumda oluşturulan İHK'sal panelin başında yer alırlar. SS, ES, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, kordoma, myoepitelyoma gibi yumuşak doku tümörlerinin sitokeratin pozitif olduğu unutulmamalıdır[50].

Vimentin; tüm mezenkimal hücrelerden eksprese edilen intermedier filaman proteindir. Embriyogenezin erken aşamalarında tüm hücrelerden eksprese edilirler. Bazı mezenkimal hücrelerde hücreye spesifik tip antijenle eksprese edilirler (desmin ve vimentin kas hücrelerinde, vimentin ve GFAP schwan hücrelerinden eksprese edilirler. Yumuşak doku tümörlerinde kullanımı oldukça sınırlıdır[51].

EMA; karbonhidrat açısından zengin, protein oranı düşük, yüksek molekül ağırlıklı antijendir. Barsak, tükürük bezi, solunum yolu, idrar yolu, pankreas, mide ve memenin normal yüzey epitelinde bulunur. Normal mezenkimal hücrelerin perinöral ve meningeal hücreler dışında EMA salınımı kısıtlıdır[52, 53].

S100; % 100'lük amonyum sülfat solüsyonunda çözündüğü için bu ismi alan S100 antikoru 20 kDa'luk asidik kalsiyum bağlama proteindir. Nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterir. Nevüs ve melanomların % 97-99'unu boyar. MPSKT'lerinin 2/3'ünde fokal, epitelioid tipinde ise diffüz pozitifliği saptanır. Schwannom, kordoma, berrak hücreli sarkom, myoepitelyoma ve melanom S100'ün diffüz ve kuvvetli pozitif olduğu tümörlerdir [54].

SOX10, nöral krest gelişiminde ve nöral krest hücrelerinin melanositik ve schwannian diferansiasyonunda rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Berrak hücreli sarkomların %60'ı, nörofibromlarının %93'ünden fazlası, Schwannomların %100'ü, ve MPSKT'lerinin %30'u eksprese eder. Ayrıca, çeşitli nöroendokrin tümörlerin sustentaküler hücrelerinde SOX10 pozitifliğine dikkat çekmektedir. Genel olarak, SOX10'un pozitifliği, melanomlarda ve MPSKT S100 pozitifliğine paraleldir. SOX10 pozitifliği miyoepitelyal tümörlerde de yaygındır. Genel olarak, ossifiye fibromiksoid tümör ve kordoma gibi diğer S100 pozitif tümörler SOX10 negatiftir.

Claudin-1; claudinler, sıkı bağlantı yapısını ve geçirgenliği belirlemeye yardımcı olan yaklaşık 20 homolog proteinden oluşan bir ailedir. Claudinler dokularda farklı şekilde eksprese edilmektedir. Claudin-1 pozitifliği epiteller arasında nispeten yaygındır ve claudin-3 pozitifliği akciğer ve karaciğer epiteliyle sınırlıdır. Claudinler, birleşme adezyon molekülü (JAM) ve okludin gibi diğer transmembran proteinleri ile kompleks oluşturan ve ZO-1, ZO-2 ve ZO-3 gibi yapı iskele proteinleri ile etkileşime

giren integral transmembran proteinlerdir. Normal mezenkimal dokular arasında claudin-1 ekspresyonu perinöral hücrelerle sınırlıdır. Claudin-1, perinöriomaların %20 ila %90'ında bulunan, ancak nörofibromlar, schwannomalar, düşük dereceli fibromiksoid sarkom, desmoplastik fibroblastom gibi ayırıcı tanıdaki diğer tümörlerde olmayan, perinöriomların tanısında yararlı bir belirteçdir. Claudin-1 ve diğer sıkı bağlantı ile ilgili proteinlerin anormal, polarize olmayan pozitifliği, önemli sayıda SS ve Ewing sarkomu/ilkel nöroektodermal tümörde (ES/PNET) görülür.

GLUT-1, glikozun epitelyal ve endotelyal bariyerlerden taşınmasında özel bir rol oynayan eritrosit tipi glikoz taşıyıcı proteindir. GLUT-1 pozitifliğinin, normal perinöral hücrelerin ve perinöral tümörlerin bir özelliğidir. Bununla birlikte, yumuşak doku ve kemik tümörlerinde, GLUT-1 pozitifliği sıklıkla nekroz odaklarına bitişik görülür.

Kas belirteçleri (SMA, H-kaldesmon, desmin, myogenin); Myojenik diferansiyasyon düz kas, çizgili kas ve myofibroblastik olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. SMA düz kasa spesifiktir ancak, hem düz kas hem myofibroblastik diferansiyasyon gösteren tümörlerde pozitifdir. Düz kas tümörlerinde kuvvetli ve diffüz boyanırken, myofibroblastik tümörlerde „tren yolu“ paterninde ve daha zayıf boyanır. H-kaldesmon düz kas diferansiyasyonunu belirlemede SMA ve desminden daha spesifiktir[55].

Desmin, düz kas ve çizgili kasta yoğun bulunan bir intermedier filamandır (55,000d). Primer olarak düz kas ve iskelet kası tümörlerini tanımlamak için kullanılsa da kas tümörlerine spesifik değildir. Ewing sarkomu, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, PEComa gibi birçok tümörde boyanma gösterir. RMS'ların tüm tiplerinde % 100 pozitiflik gösterir.

Myogenin, myoD ailesindeki erken ve çizgili kas diferansiyasyonunda ilk ortaya çıkan myojenik transkripsiyon faktörüdür. RMS ve myojenik diferansiyasyon gösteren Wilms tümörlerinde nükleer myogenin pozitifliği görülür.

Kalponin, bir diğer düz kas belirteçidir. 34 kDa ağırlığında omurgalı kas dokusundan saflaştırılmış, aktin ve kalmmodulin bağlayıcı proteindir. Düz kas dokusunun ince filamentlerinde varlığı gösterilmiştir. Parankimal ve vasküler düz kas dokusu ve myofibroblastlardan eksprese edilir. SS ve LMS'da da pozitif olduğundan kullanımı kısıtlıdır.

Vasküler Belirteçler (CD34, CD31, Fli1, ERG); CD34, fonksiyonu bilinmeyen 110 kD ağırlığında transmembran glikoproteinidir. Vasküler endotelde, bazı mezenkimal hücrelerde ve vasküler neoplazilerde saptanmıştır. DFSP, ES, SFT, GİST, adipöz doku tümörlerinin iğsi hücreli komponenti, benign polipler ve periferik sinir kılıfı tümörleri gibi çeşitli yumuşak doku neoplazilerinde pozitif bulunmuştur. SS ve karsinomlarda hemen hiç CD34 pozitifliği bulunmaz. CD31 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) 130 kD ağırlığında transmembran glikoproteinidir. En sensitif

ve spesifik endotelial belirteçtir. Epitelioid sarkomda boyamaması sebebiyle anjiosarkomdan ayırımında kullanılır. Makrofaj ve trombositlerde de pozitif izlenmektedir. İki ETS ailesi transkripsiyon faktörü (ERG, FLI1) endotelial hücreler ve türetilmiş neoplazilerde pozitif izlenebilse de FLI1 ayrıca bazı normal lenfositlerde, lenfoblastik lenfomalarda ve yumuşak doku tümörlerinde çeşitli subtipelrinde de pozitifdir[49]. Buna karşılık, son çalışmalar, ERG'nin endotelial farklılaşma için oldukça hassas ve spesifik bir belirteç olduğunu göstermiştir[49]. ERG, neredeyse tüm epitelioid hemanjiyoendotelialomalar psödomiyojenik hemanjiyoendotelialomalar ve kötü diferansiye (epitelioid ve iç hücreli) anjiosarkomlar dahil olmak üzere benign, nadiren metastaz yapan ve malign vasküler lezyonlarda nükleer boyanma gösterir[49]. Epitelioid sarkom negatiftir, epitelioid sarkomun epitelioid anjiosarkomdan ayırımında kullanır. Fli1'in lenfoblastik lenfoma, merkel hücreli karsinom, melanoma ve psödomiyojenik hemanjiyoendotelialomada da pozitifliği bildirilmiştir. ERG pozitifliği prostat adenokarsinomlarının % 50'sinde bildirilmiştir [49].

Mikroftalmi Transkripsiyon Faktörü, Kromozom 3p14.1 üzerinde bulunan mikroftalmi (mi) geninin ürünü olan mikroftalmi transkripsiyon faktörü (MiTF), melanosit gelişimi için kritik bir transkripsiyon faktörüdür. MiTF, esasen tüm dinlenme halindeki melanositlerde ve nevüslerde eksprese edilir. MiTF başlangıçta oldukça hassas ve spesifik melanom belirteci olarak tanımlanmış ve epitelioid melanomların %90'ından fazlasında eksprese edilmiştir. Sarkomatoid melanomlar daha az sıklıkla pozitifdir (%40) ve gerçek desmoplastik melanomlar nadiren pozitifdir (<%5). MiTF, hemen hemen tüm berrak hücreli sarkomlarda da eksprese edilir. MiTF ifadesi, her tür PEComa'da da görülebilir[49].

MiTF, melanom olduğundan şüphelenilen S-100 protein pozitif, HMB-45/melan-A/tirozinaz-negatif tümörlerin doğrulanması için kullanılabilir. S-100 protein pozitifliği yokluğunda MiTF pozitifliği, melanom için tanısal değildir. MiTF pozitifliği gösterilmesi, özellikle pleksiform fibrohistiyositik tümörden ayırımında, hücresel nörotekoma tanısında bir miktar değere sahip olabilir.

CD68; Lizozomal bir glikoprotein olan CD68 birçok tümörde pozitiflik göstermektedir. Bir tümörün CD68 pozitifliği onu fibrohistiyositik kökenli yapmaz. Yumuşak doku tümörlerinde kullanımı oldukça kısıtlıdır.

CD99; MIC2 gen ürünü olan transmembran glikoproteindir. Ewing sarkomlarının % 90'dan fazlasında membranöz boyanma gösterirken, Ewing sarkom ayırıcı tanısındaki tümörlerde (lenfoblastik lenfoma, alveoler rabdomyosarkom, az diferansiye sinovyal sarkom, mezenkimal kondrosarkom, küçük hücreli osteosarkom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli sarkom pozitifliği ayırıcı tanıda uygulanabilirliğini kısıtlamıştır.

Beta catenin; yumuşak doku tümörlerinde moleküler değişikliklerin protein korelasyonlarından biridir. B-Catenin, Wnt sinyal yolunda (APC ile birlikte) yer alan CTNNB1 geninin ürünüdür. B-katenin desmoid fibromatozis olgularının çoğunda anormal nükleer boyama (normal hücrede membranöz boyama) gösterir. B-katenin immünohistokimyası desmoid fibromatozis için %70-90 duyarlılığa sahiptir[49]. Ayrıca SFT'lerin % 40'ında, düşük dereceli myofibroblastik sarkomda % 30 oranında nükleer boyanma gösterir[13]

ALK; İMT % 50'sinde, RMS MPSKT'nin bazı alt tiplerinde, sitoplazmik nadiren nükleer boyanma gösterir. Nöroblastom, anaplastik büyük hücreli lenfomada % 50 oranında pozitifdir.

DOG1; GİST, SS'ların küçük bir kısmı ve uterin tipte retroperitoneal leiomyomların bir kısmında sitoplazmik membranöz boyanır. Yumuşak doku tümörlerinin tanısında başvurduğumuz klasik İHK'sal belirteçlere ek olarak bazı yeni belirleyiciler ortaya çıkmıştır.

MDM2/CDK4; İyi diferansiye LPS, dediferansiye LPS ve bazı yüksek dereceli sarkom alt tiplerinde nükleer boyanma ile karakterlidir. Atipik lipomatöz tümör spektrumunda liposarkomu ayırmada yardımcı olabilir. MDM2 geni kromozom 12q13-14'de lokalizedir. Sarkomların % 30'unda MDM2 amplifikasyonu izlenmiştir. MDM2, p53'ün aminoterminal transkripsiyon bölgesine bağlanır ve transkripsiyonu inhibe eder. Aynı zamanda MDM2, p53 yıkımına yol açar. MDM2'nin p53'e bağlanamadığı MDM2' de mutasyon ve delesyon izlenen hücrelerde p53 daha stabildir. Bu durumda MDM2, p53'ü yıkamaz. Hasarsız hücrelerde p53 oldukça değişken ve düşük konsantrasyondadır. Çünkü MDM2 ile etkileşim halindedir. DNA hasarı p53'ün MDM2'ye bağlanmasını engeller ve p53 yıkımını azaltır. MDM2'ye bağlanmada azalma, p53'ün gen transkripsiyonunu artırır. MDM2 overekspresyonunun rat embriyo fibroblastlarında immortalizasyona yol açtığı ve neonatal rat astrositlerinde tümörojenik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vivo olarak transjenik farelerde MDM2 overekspresyonunun meme epitelinde tümör gelişmesine neden olması da MDM2'nin hücre transformasyonunda bir onkogen gibi fonksiyon gösterdiğini desteklemektedir.

SMARCB1 (INI1); 22q11.2 kromozom bandı üzerinde yer alır. SNF5, BAF47 olarak da adlandırılır. Nükleer boyanmada kayıp ile belli tümörlerde ayrımda yardımcıdır. Bunlar malign rabdoid tümör, ES, epitelioid MPSKT (% 50) ve myoepitelial karsinomun bazı alt tipleridir[49, 56].

TFE3; TFE3 ve ASPL gen füzyonundan oluşan t(X;17) (p11;q25) ASPS için spesifik füzyon genidir. ASPS, granüler hücreli tümör, PEComaların ve epitelioid hemanjiyoendotelioma'ların küçük bir kısmında diffüz, güçlü nükleer boyanma gösterir. Sadece nükleer güçlü pozitifliği tanısaldır, sitoplazmik boyanması nonspesifik kabul edilir [1].

STAT 6 (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü); STAT ailesinin üyesi bir transkripsiyon faktörüdür. Sitokin ve büyüme faktörlerine karşı reseptör ilişkili kinazları fosforile ederek, transkripsiyonda görevlidir. NAB2-STAT6 füzyonu, STAT6 proteininin yüksek düzeyde nükleer

ekspresyonuna yol açar. Bu iki füzyon partneri 12q13 kromozomu üzerinde birbirine çok yakın olduğundan, gen füzyonu geleneksel FISH analizi ile gösterilemez. NAB2-STAT6 füzyonu, STAT6 proteininin yüksek düzeyde nükleer ekspresyonuna yol açar[49].Soliter fibröz tümör için oldukça spesifik ve sensitif bir belirleyicidir, nükleer boyanma gösterir [57].

TLE1 (Transducer-like enhancer of split 1); TLE1, Drosophila groucho gen homolog transkripsiyon korepresörleri kodlayan TLE gen ailesinin 4 üyesinden biridir. Wnt sinyal yolağında yer alan, hematopoez kontrolü, nöronal ve terminal epitel diferansiyasyonundan sorumlu proteindir. SS için sensitivitesi oldukça yüksek (% 100) bir belirleyici olmasına rağmen, sinovyal sarkomun ayırıcı tanısında yer alan SFT, schwannom ve MPSKT'lerinde de pozitifliği gösterilmiştir. SS'larda nükleer boyanma göstermektedir. Zayıf boyanma nonspesifik, yüzde yirmi ve daha fazla hücrede boyanma pozitif kabul edilmiştir. TLE1 SS tanısında oldukça kullanışlı bir belirleyici olmasına rağmen SS'a spesifik SS18-SSX füzyonunun moleküler yöntemlerle gösterilmesi ile ayırıcı tanıların ekarte edilmesi ile altın standarttır[58].

MUC4, yüksek moleküler ağırlıklı transmembran glikoproteindir. Normalde gland epitel hücrelerinde bulunur. Sıklıkla FUS-CREB3L2 gen yeni düzenlenimi ile sonuçlanan t(7;16) veya nadiren t(11;16) ile FUS-CREB3L1 füzyonu ile karakterize Düşük dereceli fibromiksoid sarkomda (LGFMS) yüksek oranda eksprese edilir. MUC4 LGFMS için oldukça hassas ve spesifik bir belirteçtir. Yumuşak doku perinörioma, MPSKT, SFT, desmoid fibromatozis ve intramüsküler/hücrel miksomada negatiftir. Yoğun hyalinize stroma içinde epiteloid hücre kordlarından oluşan, nadir görülen sklerozan epiteloid fibrosarkomlarda %70'e varan oranlarda MUC4 pozitifliği izlenmektedir [47, 49, 59].

İğsi hücreli sarkomlarda ilk İHK paneli sitokeratin alt tipleri (CK7, CK 20,panCK), S-100, CD34, SMA içermelidir. İkinci panelde gerekirse EMA, melanositik belirteçler, H-kaldesmon, desmin, kalponin, beta-katenin, ALK ve diğerleri eklenebilir

2.10 Moleküler Çalışma

2.10.1 Floresan in-situ hibridizasyon:

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), floresan problemlerin hücre çekirdeği üzerindeki belirli kromozomal bölgelere bağlanması ile kromozomal bozuklukların saptanmasını sağlayan moleküler sitogenetik bir tekniktir. Son yıllarda tümöre spesifik kromozomal translokasyonlar, delesyonlar, amplifikasyonlar ve yeni onkojenlerin saptanması ile FISH yöntemi diagnostik, terapötik ve prognostik açılardan patoloji pratiğinde büyük önem kazanmıştır. Patolojide FISH tekniği formalinle fikse paraffin bloklardan çalışmaya olanak vermesi sebebi ile günlük uygulamada birçok tümör için kullanılmaktadır. FISH tekniği, floresan özelliği taşıyan bir molekülün (prob) kromozom üzerindeki hedeflenen DNA dizisine bağlanması (hibridizasyon) sonucu floresan (ışık) özelliği sayesinde genetik bozukluğun tespit edilebilmesi temeline dayanmaktadır [60].

2.10.2 Kullanılan FISH problemleri:

SS18 (SS18, nBAF kromatin yeniden modelleme kompleksi alt birimi, diğer adıyla SYT) genini barındıran 18q11.2 kromozomal bölgesini içerir. 18q11.2 bölgesini içeren translokasyonlar, sinovyal sarkomun %90'ından fazlasında bulunur. SS18 gen bölgesini içeren en sık translokasyon, 18q11.2'de SS18 genini yan yana getiren t(X;18) (p11.23;q11.2)'dir. SS'ların %10'dan azında diğer kromozomları içeren kompleks translokasyonlar gözlenir. Histopatolojik tanı ile birlikte, FISH analizi yoluyla SS18 yeniden düzenlemelerinin tespiti, SS tanısını doğrulamak için değerli bir araçtır[61].

MDM2 (MDM2 proto-onkogen) geni 12q15 kromozomal bölgesinde bulunur ve tümör baskılayıcı p53'ün ana negatif düzenleyicisi olarak görev yapan bir E3 ubiquitin ligazını kodlar. İlgili kromozomal bölgenin amplifikasyonu nedeniyle, MDM2, yumuşak doku sarkomları, osteosarkomlar, gliomalar, NSCLC, mide ve meme kansinimleri gibi birçok tümörde aşırı eksprese edilir. Erişkinlerde en yaygın yumuşak doku tümörleri olan iyi diferansiye liposarkomlar (WDLPS), MDM2 onkogenini barındıran 12q türevli kromozomal materyalin amplifikasyonu ile karakterize edilirken, lipomlar 12q13-15'i içeren dengeli translokasyonlar gösterir. Buna göre, 12q14-15 amplifikasyonunun tespiti, WDLPS ve lipomlar arasındaki ayırıcı tanı için değerli bir araç olarak kabul edilmektedir[62, 63].

EWSR1 (EWS RNA bağlayıcı protein 1, diğer adıyla EWS) geni 22q12.2 bölgesini barındırmaktadır. 22q12.2 kromozomal bölgesini içeren translokasyonlar, Ewing sarkomu veya periferik nöroektodermal tümörleri (PNET) olanların %90-95'inde bulunur. Ewing sarkomu, çocuklarda ve genç erişkinlerde ikinci en sık görülen, malign kemik tümörüdür. EWSR1 gen bölgesini içeren en sık translokasyon, 22q12.2'de EWSR1 genini 11q24'te FLI-1 lokusunun yanında yan yana getiren t(11;22)(q24.3;q12.2)'dir. FLI-1, ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. Daha seyrek olarak, EWSR1, FLI-1 ile yakından ilişkili, ancak 21q22.2'de bulunan bir transkripsiyon faktörü olan ERG'ye de kaynaştırılabilir. Prognoz ve uygun tedavi için Ewing sarkomu/PNET'i klasik nöroblastom, Wilms tümörü ve rabdomiyosarkomdan ayırt etmek önemlidir. Histopatolojik tanı ile birlikte, EWSR1 yeniden düzenlemelerinin FISH ile gösterilmesi, Ewing sarkomu/PNET tanısını doğrulamak için kullanılabilir[64].

3-MATERYEL VE METOD

3.1 Olgu Seçimi ve Olguların Analizi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2010-2021 yılları dış merkezden tarafımıza konsültasyona gelmiş arasında iğsi hücreli mezenkimal tümör tanısı almış 180 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgular içinde iğsi hücreli mezenkimal tümör tanısı almış ancak lam/ parafin blok arşivinde materyali olmayan, dokusu azalmış ve/veya incelenemeyecek kadar bozulmuş olan olgular, DFSP veya kaposi sarkomu gibi kesin tanı almış ve 99 yaş üzeri olgular çalışmaya dahil edilmedi. Aynı olguya ait biyopsi ve rezeksiyon materyeli mevcut olduğunda rezeksiyon materyeli çalışmaya alındı. İlk tanı anında gerekli immünohistokimyasal çalışmaları (EMA, desmin, vimentin, S100, SMA, CD34, CD68, ki67) tam olan ve dışlama kriterlerini karşılayan 90 olgu çalışmaya dahil edildi.

90 olgu iğsi hücreli mezenkimal tümör veya malign mezenkimal tümör tanısı almış idi. Olguların 32'si iğne biyopsi, 41'ü eksizyonel biyopsi, 17'u ameliyat spesimeni materyeline aitti. Olguların 27'i alt ekstremité, 13'u üst ekstremité, 14'ü gövde, 2'si retroperiton, 6'sı baş boyun, 13'ü visseral, 5'i inguinal bölge yerleşimli idi. Hazır parafin blok konsültasyon olarak gönderilen 10 olguda lokalizasyona ulaşılamadı. Bu olguların formalin fiksasyonlu, parafine gömülü bloklardan elde edilen Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyalı tüm kesitleri ve tanı anında uygulanmış olan

immunhistokimyasal boyalı lamaları arşivden çıkarılıp 2 patolog tarafından (SÖ,TB) yeniden gözden geçirildi. İmmünhistokimyasal boyama ve gerekli olgulara FİSH çalışmak için tümörden zengin, en uygun bloklar seçildi ve yöntemlere uygun kesitler hazırlandı.

Olguların yaş, cinsiyet, tümör tipi ve tanı tarihlerine Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı otomasyon sistemindeki patoloji raporlarından ulaşıldı.

Tablo 3 Olguların alınma biçimine göre dağılımı

Örnekleme Biçimi	Olgu Sayısı
Ameliyat Spesmeni	17
Eksizyonel Biyopsi	41
İğne Biyopsi	32

3.2 Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek:

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 30.03.2021 tarihinde 320 numaralı karar ile yerel etik kurul onayı alındı. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, nolu proje kod numarası ile desteklendi.

3.3 Yöntem

3.3.1 Morfolojik Parametreler:

Olguların bölümümüzde incelenen materyallerine ait lam ve parafin blokları ana bilim dalımız arşivinden temin edildi. Olguların morfolojik özellikleri H&E boyalı lamlardan, ışık mikroskobu altında tekrar değerlendirildi. Olgulara ait tümör içeren H&E boyalı lamalar taranmış ve DSÖ sınıflamasına göre olgular lipomatöz, fibroblastik/myofibroblastik, fibrohistiyositik, damar, perivasküler, düz kas, çizgili kas, GİST, kondro-osseöz, sinir kılıfı, kökeni bilinmeyen ve andiferansiye olmak üzere histolojik alt tiplerine ayrıldı. Olgular ışık mikroskopi ile morfolojik olarak yeniden değerlendirilerek hücre tipi, paterni, stroma, damar çatısı, atipi varlığı, dev hücre varlığı, inflamasyon, nekroz varlığı, mitoz sayısı ve diferansiyasyon skoruna göre gruplandırıldı. Daha önce tanısal amaçlı çalışılan İHK boyamalardan ulaşılabilenler tekrar değerlendirildi. Ulaşılamayan veya değerlendirmeye elverişli olmayan olgularda orijinal patoloji raporlarından yararlanıldı. Gerekli görüldüğünde yeniden çalışıldı.

3.3.2. İmmünohistokimya Yöntemi

Çalışmamızın ikinci aşamasında mezenkimal tümör olgularına tanı anında tümör morfolojisine göre çalışılmış İHK'sal antikorlara ek olarak MUC4, INI-1, STAT6, TLE1, Beta Katenin İHK'sal belirleyicileri yine tümörlerin morfolojilerine uygun olarak çalışıldı. Çalışmada MUC-4, STAT6, INI-1, TLE1, Beta Katenin 'e yönelik İHK'sal belirteçler için, rutin doku takibi işlemleri uygulanan bloklardan mikrotom cihazı (Shandon, ABD) kullanılarak adezivli lamlara (Isotherm, Almanya) 5µm kalınlığında kesit alındı. Kesit alınmadan önce doku bulaşmasını önlemek için mikrotom cihazı ksilen ile temizlendi ve her olgu için mikrotom bıçağı değiştirilerek mikrotom cihazı yeniden silindi. İHK'sal çalışma için kesit alınan lamalar 65°C'lik etüvde 30 dakika bekletilerek deparafinizasyonu yapıldı ve lamlara dokuların yapışması sağlandı.

İHK'sal çalışmada TLE-1 (Medaysis, fare/IgG antikor, 1F5 klonu, katalog no: MC0574), STAT6 (Vitro master diagnostica, tavşan/ IgG, EP325 klonu, katalog no: MAD-000763QD-7)), MUC4(Cell Marque, tavşan/ IgG, 8G7 klonu, katalog no: 460M-15) ,INI-1 (Cell Marque, fare/ IgG, klon: MRQ-27, katalog no: 272M-18) ve Beta katenin (p120, ScyTek klon 15B8, fare/IgG antikor, katalog no: RA0544-C.1 konsantre) kullanıma hazır formda primer antikorlar kullanıldı

İmmünohistokimyasal çalışmanın en doğru şekilde değerlendirilmesi için kontrol dokular ile birlikte çalışıldı. TLE-1 için tümörsüz meme dokusu, MUC4 için tümörsüz kolon dokusu, INI-1 için tümörsüz beyin ve meme dokusu, STAT-6 için tümörsüz tonsil ve soliter fibröz tümör olgusuna ait doku kullanıldı. MUC4.1/10 oranında, B-catenin 1/100 oranında dilüe edildi. Beta katenin kontrol için tümörsüz kolon dokusu ve kolon adenokarsinomu dokuları içeren parafin bloklar kontrol bloğu olarak seçildi. Bu kontrol blokları kullanılarak primer antikorların optimum çalışma dilüsyonu ve inkübasyon süresi saptandı

Tablo 4 İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar

Antikor	Klon	Sellüler	Dilüsyon	İnkübasyon	Firma
Lokalizasyon					
TLE-1	Poliklonal	Nükleer	RTU	60 dk	Medaysis
STAT-6	Monoklonal	Nükleer	RTU	60 dk	Master Diagnostica
B-catenin	Poliklonal	Nükleer	1/100	56 dk	ScyTek
MUC-4	Monoklonal	Sitoplazmik	1/10	60 dk	Cell Marque
INI-1	Monoklonal	Nükleer	RTU	24 dk	Cell Marque

İmmünohistokimyasal çalışma Ventana BenchMark Ultra cihazında (Roche Diagnostics, ABD) otomatik olarak, aşağıda belirtilen sıra ile yapıldı:

Beta Katenin antikoru için;

- 1) Cihaza yerleştirilen lamalar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.
- 2) 95°C'ye kadar ısıtılarak Ventana Conditioner 1-EDTA solüsyonu (ph:8)(Roche Diagnostics, ABD) ile 52 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.
- 3) Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.
- 4) Bu aşamada primer antikor uygun dilüsyonda el ile lamlara uygulandı. 56 dakika süre ile inkübe edildi.
- 5) Arka plan boyanma için bir damla hematoksilen uygulanıp 20 dk, Bluing belirteci uygulanıp 8 dk süre ile inkübe edildi.

TLE-1 antikorları için;

- 1) Cihaza yerleştirilen lamalar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.
- 2) 97°C'ye kadar ısıtılarak Ventana ULTRA Conditioner 2-Sitrat solüsyonu (Roche Diagnostics, ABD) ile 44 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.
- 3) Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.
- 4) Bu aşamada primer antikor ile 60 dakika süre ile inkübe edildi.
- 5) Arka plan boyanma için bir damla hematoksilen uygulanıp 16 dk, Bluing belirteci uygulanıp 4 dk boyunca inkübe edildi.

STAT-6 antikorları için

- 1) Cihaza yerleştirilen lamalar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.
- 2) 95°C'ye kadar ısıtılarak Ventana Conditioner 1-EDTA solüsyonu (ph:8) (Roche Diagnostics, ABD) ile 76 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.
- 3) Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.
- 4) Bu aşamada primer antikor uygun dilüsyonda el ile lamlara uygulandı. 60 dakika süre ile inkübe edildi.
- 5) Arka plan boyanma için bir damla hematoksilen uygulanıp 12 dk, Bluing belirteci uygulanıp 4 dk süre ile inkübe edildi.

MUC-4 antikoru için;

1. Cihaza yerleştirilen lamalar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.
2. 95°C'ye kadar ısıtılarak Ventana Conditioner 1-EDTA solüsyonu (ph:8) (Roche Diagnostics, ABD) ile 64 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.
3. Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.

4. Bu aşamada primer antikor uygun dilüsyonda el ile lamlara uygulandı. 60 dakika süre ile inkübe edildi.
5. Arka plan boyanma için bir damla hematoksinen uygulanıp 16 dk, Bluing belirteci uygulanıp 4 dk süre ile inkübe edildi.

INI-1 anitkoru için;

1. Cihaza yerleştirilen lamalar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.
2. 95°C'ye kadar ısıtılarak Ventana Conditioner 1-EDTA solüsyonu (ph:8) (Roche Diagnostics, ABD) ile 36 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.
3. Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.
4. Bu aşamada primer antikor uygun dilüsyonda el ile lamlara uygulandı. 24 dakika süre ile inkübe edildi.
5. Arka plan boyanma için bir damla hematoksinen uygulanıp 16 dk, Bluing belirteci uygulanıp 4 dk süre ile inkübe edildi.

Makineden çıkarılan lamalar deterjanlı su ile zarar verilmeden yıkandı, saf alkolde 5 dakika boyunca bekletildi. Ardından 5 dakika boyunca ksilende bekletildi ve lamel ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal Skorlama

İmmünohistokimyasal boyama uygulanan preparatlar ışık mikroskopunda, 2 patolog tarafından(TB, SÖ) semikantitatif ve subjektif olarak değerlendirildi. TLE-1, STAT6, INI-1 ve b-katenin için nükleer boyanma ayrı ayrı değerlendirilerek pozitif kabul edildi. MUC4 için sitoplazmik boyama pozitif kabul edildi.

TLE1 immünoreaktivitesi, değerlendirilirken tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi (yaygınlığı) ve boyanma şiddeti (yoğunluğu) skorlandı ve toplam skor elde edildi. Tümör hücrelerinin %0- 5'inde boyanma skor 0, %6-25'inde boyanma skor 1, %26-50'sinde boyanma skor 2, %51-75'inde boyanma skor 3 ve %76-100'ünde boyanma skor 4 olarak belirlendi. Hücrelerin boyanma şiddeti ise; tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası 4x10 objektif gücünde görülebilen güçlü boyama sergiliyorsa, 3+ (güçlü) olarak derecelendirildi, 2+ (orta) 4x10 objektif gücünde %26-50 görünür güçlü boyama gösterdiyse veya hücrelerin %50'sinden fazlası 10x10 objektif gücünde arka planın üzerinde açıkça pozitif boyandıysa, 1+ (zayıf) bu eşiğin altında boyama mevcutsa ve boyama görünmüyorsa 0 (negatif) puan olarak belirlendi. Toplam skorda boyanma yoksa negatif, 1 ve 2 zayıf pozitif, 3 ve 4 orta şiddette pozitif, 5-7 ise güçlü pozitif olarak kabul edildi[65, 66].

Tablo 5 TLE-1 antikoru boyanma skoru ve pozitiflik ilişkisi

İmmünreaktivite Durumu	Toplam Skor
Negatif	0
Zayıf Pozitif	1-2
Orta Pozitif	3-4
Şiddetli Pozitif	5-7

β -katenin tümör hücrelerinde nükleer boyanma >1 ise pozitif boyanma kabul edildi. Diğer boyanma paternleri negatif kabul edildi [67].

Stat 6 ile boyama yoğunluğu ve şiddeti ise; tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası 4x10 objektif gücünde görülebilen güçlü boyama sergiliyorsa güçlü, 4x10 objektif gücünde %26-50 görünür güçlü boyama gösterdiyse veya hücrelerin %50'sinden fazlası 10x10 objektif gücünde arka planın üzerinde açıkça pozitif boyandıysa orta, bu eşiğin altında boyama mevcutsa zayıf ve boyama görünmüyorsa negatif olarak belirlendi. Boyama yoğunluğu heterojen olduğunda, en güçlü yoğunluk kaydedildi. Boyanma derecesi negatif (%0 veya <5), fokal (%5 ila %50) ve yaygın (>50) olarak grublandırıldı[57].

INI-1 için boyama, "ya hep ya hiç" olarak değerlendirildi, yani, neoplastik hücrelerin >95 'inin fazlasında INI1 boyamasının kaybı anlamlı kabul edildi. Normal neoplastik olmayan epitel hücreleri, inflamatuvar hücreler, endotelyal hücreler veya diğer bağ dokusu hücreleri pozitif iç kontroller olarak değerlendirildi[68].

MUC-4 için immün reaktivite, pozitif tümör hücrelerinin yüzdesine göre derecelendirildi (0, boyanma yok; 1+, <5 ; 2+, %5 ila %25; 3+, %26 ila %50; 4+, %51 ila %75 ve 5+, %76 ila %100) ve Hücrelerin boyanma yoğunluğu ise; tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası 4x10 objektif gücünde görülebilen güçlü boyama sergiliyorsa, güçlü, 4x10 objektif gücünde %26-50 görünür güçlü boyama gösterdiyse veya hücrelerin %50'sinden fazlası 10x10 objektif gücünde arka planın üzerinde açıkça pozitif boyandıysa orta, bu eşiğin altında boyama mevcutsa zayıf ve boyama görünmüyorsa negatif olarak belirlendi[47].

3.3.3 FİSH Çalışma:

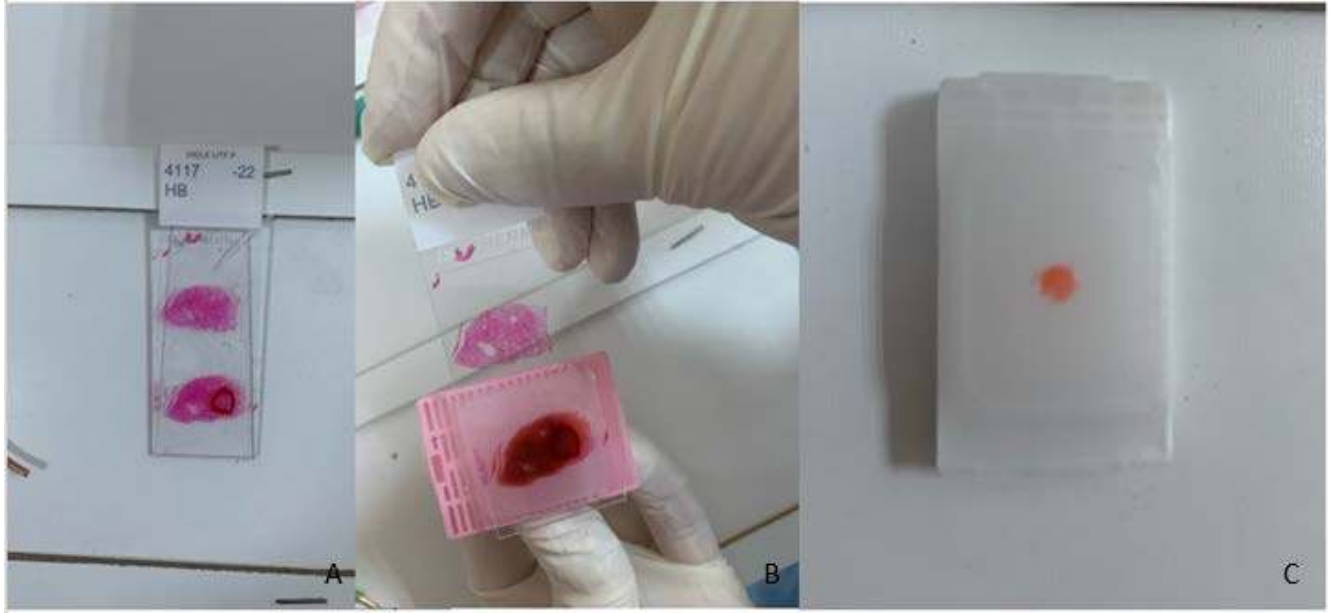
FISH İçin Yeni Parafin Blok Hazırlanması

İğne biyopsi niteliğindeki materyeller için parafin blok FİSH çalışmaya dahil edildi.

Amputasyon, rezeksiyon, eksizyonel biyopsi niteliğindeki materyeller için tümör tipini temsil eden FISH çalışmaya uygun alan H&E boyalı kesitten cam yazar kalem ile işaretlendi. İşaretlenen kesitin parafin bloğu seçildi, işaretli alana uyan bölge deri punch biyopsi bıçağı ile bloktan çıkarıldı ve

yeniden parafin blok hazırlandı. Punch biyopsi bıçağının çapı 4mm olduğundan yeni hazırlanan blokta doku 4mm çapında oldu.

Yeni oluşturan bloklardan ve iğne biyopsi niteliğindeki orijinal parafin bloktan 4µm kalınlığında 2 kesit alındı, birine FISH çalışıldı, biri de yedek olarak saklandı. Yeni oluşturan bloklardan ayrıca 1 kesit alınarak H&E boyandı.



Şekil 1 Lamda belirlenen alanın blokta işaretlenmesi ve yeni blok oluşturulması(A,B,C)

FISH Çalışma Prosedürü

Prosedür, FISH için kesitler alındıktan sonra hazırlık, denaturasyon ve hibridizasyon, DAPI uygulaması ve kapama aşmalarından oluşur. Hazırlık, denaturasyon ve hibridizasyon uygulamaları I. gün, kapatma II. Gün tamamlandı. Mikroskopik incelemede uygun sinyal elde edilemeyen örneklerin yedek kesitlerinden 1'ine 2. defa FISH çalışma prosedürü tekrarlandı.

Ön işlemler (parafin giderme/proteoliz)

1. Pozitif sarı lam üzerine alınan 2 mikron kalınlığındaki kesitler 60°C'lik etüvde 16 saat bekletilerek deparafinize edildi.
2. Lamlar sıcak bir levha üzerinde 70°C'de 10 dakika ısıtıldı.
3. Lamlar ksilen içinde 2x10 dakika inkübe edildi.
4. Her birinde 5 dakika olmak üzere %100, %100, %90 ve %70 etanolde inkübe edildi.
5. Deiyonize veya distile su ile 2x2 dakika yıkandı.
6. 98°C'ye önceden ısıtılmış Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) içinde 15 dakika inkübe edildi.

7. Lamlar hemen deiyonize veya distile suya aktarıldı, 2x2 dakika yıkandı, suyu üzerinden akıtıldı veya emdirerek alındı.
8. Örneklere Pepsin Solution (ES1) uygulanıp (damlatarak) ve bir nemli kap içinde 37°C'de 9 dakika inkübe edildi. Adiposit tümörlerde Pepsin Solution (ES1) 7-8 dakika inkübe edildi.
9. Wash Buffer SSC (WB1) ile 5 dakika yıkandı.
10. Lamlar %1 Formaldehit solüsyonunda 15 dakika inkübe edildi ve ardından Wash Buffer SSC (WB1) ile 5 dakika yıkandı.
11. Deiyonize veya distile suda 1 dakika yıkandı.
12. Her birinde 1 dakika olmak üzere %70, %90 ve %100 etanol ile dehidrasyon yapıldı.
13. Kesitleri havada kurutuldu.



Denatürasyon ve hibridizasyon:

Bu aşamadan sonraki işlemler karanlık odada yapıldı.

- (1) Ön işlemi yapılmış olan her örneğin üzerine 8 µl ZytoLight FISH Probe uygulandı.
- (2) Örnekleri 22 mm x 22 mm boyutlarında bir lamel ile kapatıldı (hava kabarcığı bırakmadan) ve lamelin yalıtımını sağlandı. Yalıtım için lastik solüsyonu (örn., Fixogum) kullanıldı.
- (3) Lamaları bir sıcak levha üzerine ya da bir hibridizasyon cihazına yerleştirildi ve örnekleri 75°C'de 10 dakika denatüre edildi.
- (4) Lamaları bir nemli kutuya aktarıldı ve 37°C'de (örn. bir hibridizasyon etüvünde) gece boyu hibridize edildi.

Hibridizasyon sonrası ve tespit

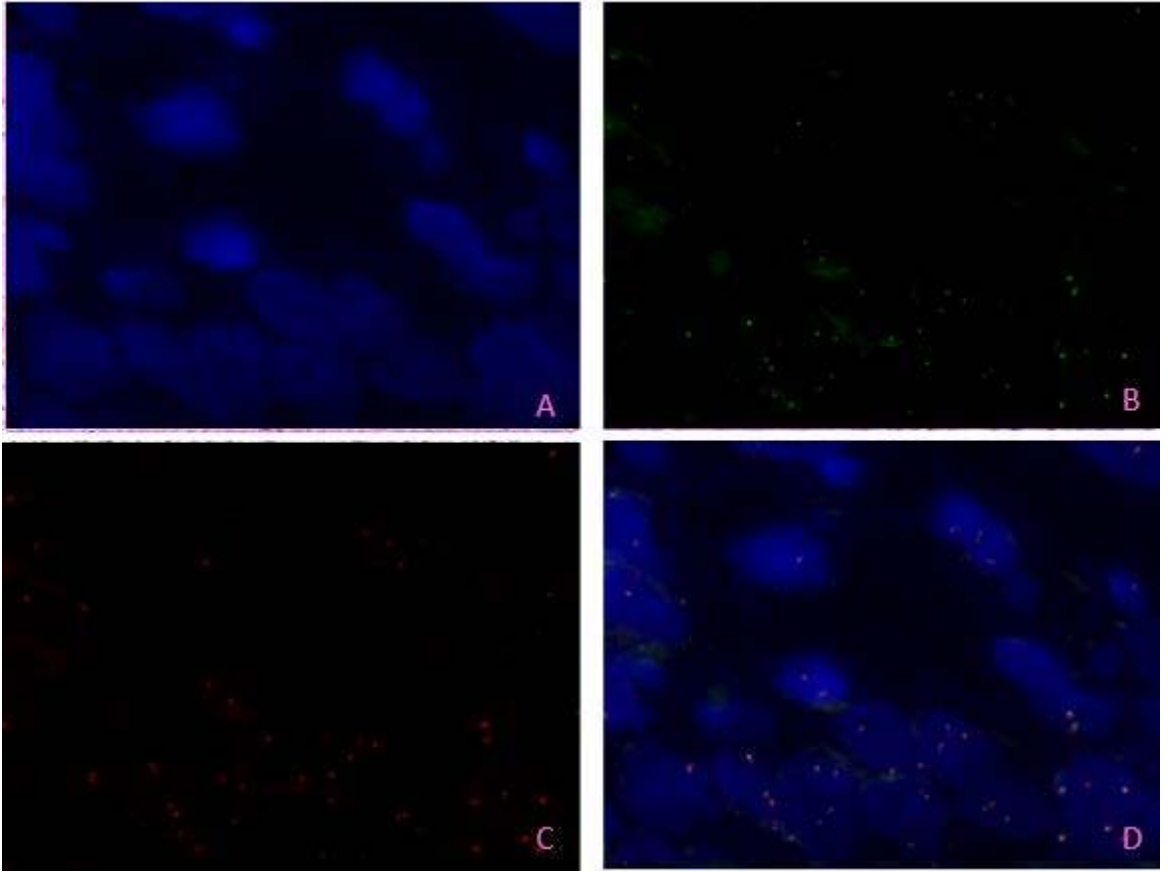
- (1) Lastik solüsyonunu veya yapıştırıcı dikkatlice söküldü.
- (2) 37°C'deki 1x Wash Buffer A içinde 1-3 dakika tutarak lameli çıkarıldı.
- (3) 37°C'deki 1x Wash Buffer A içinde 2x5 dakika yıkandı.
- (4) Lamalar her birinde 1 dakika olmak üzere %70, %90 ve %100 etanol içinde inkübe edildi.
- (5) Örnekleri ışıktan korunaklı şekilde havada kurutuldu.
- (6) Lamalara pipetle 10 µl DAPI/DuraTect-Solution (MT7) uygulandı. Hava kabarcığı kalmamasına dikkat ederek örnekleri bir lamel ile (24 mm x 60 mm) kapatıldı. 15 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- (7) Lam karanlıkta muhafaza edildi. Uzun süre saklanmak istenirse 2-8°C'de saklandı.
- (8) Lamalar analiz öncesi en az 15 dakika buzdolabında bekletildi.

FISH değerlendirilmesi:

Floresan mikroskopik incelemeden önce H&E boyalı kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Tümör saptandı. Floresan mikroskopik inceleme Axio Imager A1 Manuel model Zeiss marka mikroskopta 1000x büyütmede immersiyonda ZyBlue, ZyGreen, ZyRed floresan filtreleri ile Argenit Marka easyFISH Model yazılım programı ile iki araştırmacı (S.Ö. ve T.B.) tarafından yapıldı

FISH yöntemi için ZytoLight® SPEC SS18 Dual Color Break Apart Prob, Z-2097-50 ve ZytoLight® SPEC MDM2/CEN 12 Dual Color Probe kullanıldı. Flöresan mikroskopik incelemede hücre sınırları ve siyalleri net ayırte edilen, üstüste gelmemiş, hücreler sayıldı

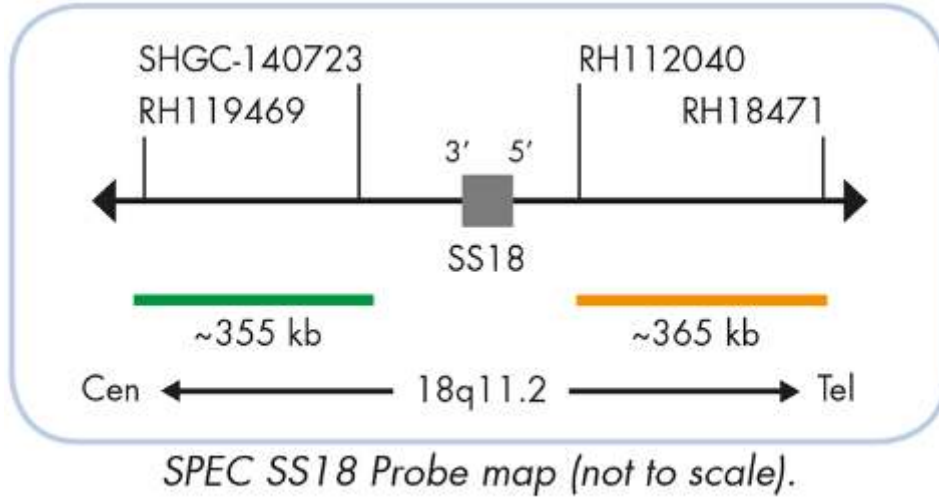
Lamda doku seçilebilen alana immersion damlatıldı, dapide (Zyblue) hücreler görüldü, netlik ayarından yapıp fotoğraflandı, hiçbir değışiklik ve ayarlama yapılmadan aynı hücrelerde yeşil filtre (Zygreen) ile 3' sinyaller görüldü, fotoğraflandı, yine hiçbir değışiklik yapmadan kırmızı filtre (Zyred) ile 5' ile sinyaller görüldü fotoğraflandı . Daha sonra birleştiriilmiş resimlerde değeriendirme yapıldı.



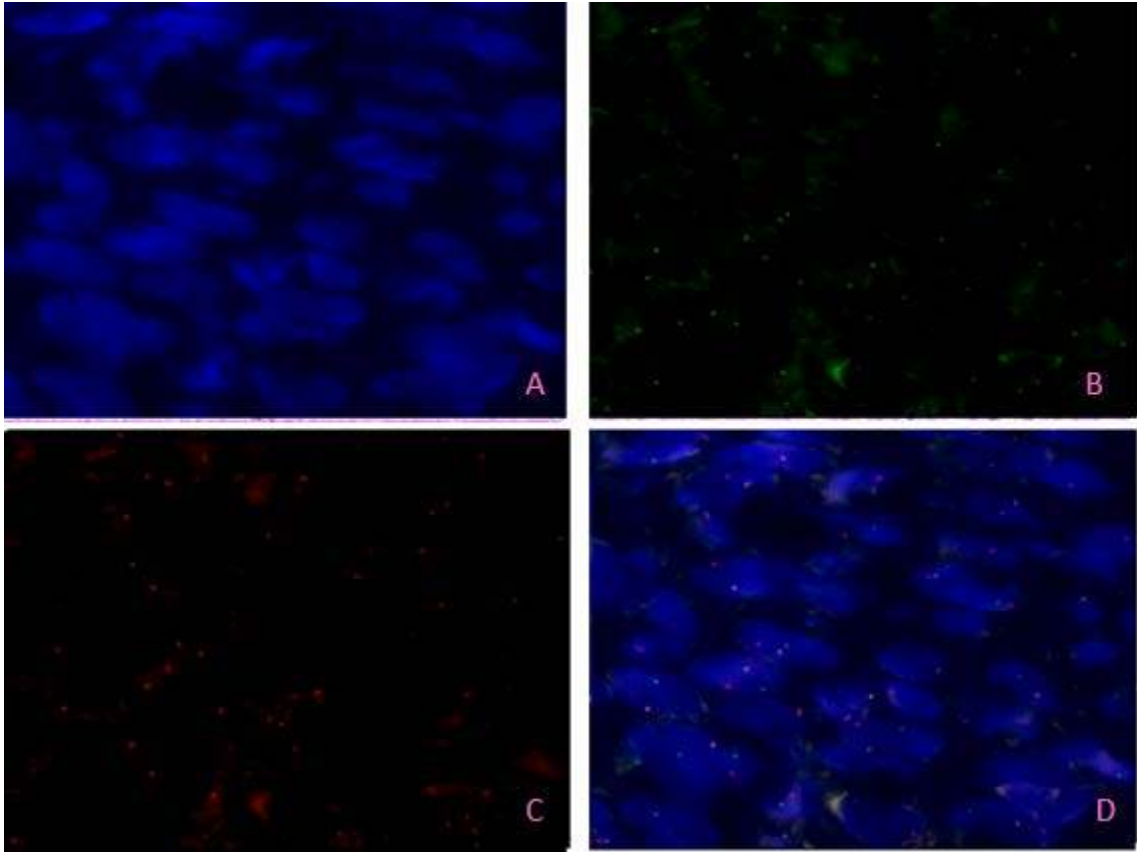
Şekil 3 A Zyblue, B Zygreen, C Zyred, D birleştiriilmiş resimde normal sinyaller

SS18 Translokasyonunun değeriendirilmesi:

SS18 translokasyonu değeriendirilirken klasik bir FISH paterni, 1 kırmızı sinyal ve 1 yeşil sinyal (“ayrılma” sinyali) (1F + 1R + 1G) ile 1 normal sinyal olarak tanımlanmaktadır. Atipik FISH modeli, klasik modelden sapan herhangi bir FISH modeli olarak tanımlanır[69]. Flöresan mikroskopik incelemede hücre sınırları ve siyalleri net ayırte edilen, üstüste gelmemiş, hücreler sayıldı. SS18 için 200 hücre sayıldı. Eşik değeri %15 olup Pozitif hücre sayısı >%15 ve /veya >30 ise gen yeni düzenlenimi olduğı kabul edildi[69].



Şekil 4 SPEC SS18 Probe map zytovision.com/downloads_products/datasheets

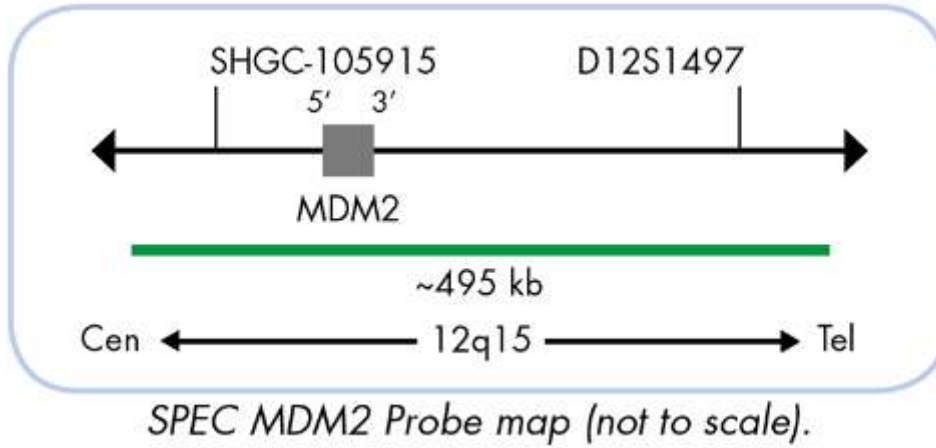


Şekil 5 A Zyblue, B Zygreen, C Zyred, D birleştirilmiş resimde ayrılmış sinyaller

Mdm2 Amplifikasyonunun değerlendirilmesi:

ZytoLight SPEC MDM2/CEN12 Çift Renkli Prob kiti (ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Almanya) kullanılarak FISH, üreticinin tavsiye ettiği protokole göre tam doku bölümünde gerçekleştirildi. Prob kokteyli, insan kromozomal bölgesi MDM2'yi yeşil bir sinyalle ve kromozom 12'nin (D12Z3 dizileri) sentromerik bölgesini kırmızı bir sinyalle temsil eder.

MDM2 için yaklaşık 200 interfaz hücresi değerlendirildi. Analiz yapılan 200 interfaz nükleusunun; yeşil sinyal sayısının toplamının, turuncu sinyal sayısının toplamına bölüldüğünde çıkan değer 2' den küçük ise "amplifikasyon yok", 2' ye eşit veya büyük ise "amplifikasyon var" olarak değerlendirildi. Amplifikasyon gösteren tümör çekirdeklerinin %15'lik bir eşiği pozitif olarak kabul edildi [70, 71]. Hücrelerin en az %80'inde çekirdek başına en az 1 veya 2 parlak floresan nokta görülemezse, sonuç yorumlanamaz olarak kabul edildi[72].



Şekil 6 SPEC MDM2 Probe map zytovision.com/downloads_products/datasheets

3.3.4 İstatistiksel Yöntem

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 18.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkinlerin sıklığı, numerik verilerin ortalamaları ve standart sapmaları bulundu. Ölçümsel değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Kategorik değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1. Klinik bulgular

Çalışmaya dahil edilen en küçük olgunun yaşı 1, en yaşlı olgunun yaşı 97' idi. Ortalama yaş 46 olarak hesaplandı. Olguların 81'i (% 90) >18 yaş, 9'u (% 10) 0-18 yaş arasındaydı. Olguların 46'sı (% 51) kadın, 44'ü (% 49) erkekti. Olguların 32'si iğne biyopsi, 41'i eksizyonel biyopsi, 17'si ameliyat spesimeni, 15'i hazır parafin blok konsültasyon materyeline aitti. Olguların 27'si alt ekstremitte, 13'u üst ekstremitte, 14'ü gövde, 2'si retroperiton, 6'sı baş boyun, 13'ü visseral, 5'i inguinal bölge yerleşimli idi. Hazır parafin blok konsültasyon olarak gönderilen 10 olguda lokalizasyona ulaşamadı.

Tablo 6 Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu Sayısı	Olgu Yüzdesi
Kadın	46	%51
Erkek	44	%49

Tablo 7 Olguların lokalizasyona göre dağılımı

Yerleşim yeri	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Alt ekstremit	27	30
Üst ekstremit	13	14,4
Gövde	14	15,5
Retroperiton	2	2,2
Visseral	13	14,4
İnguinal	5	5,5
Baş-boyun	6	6,6
Toplam	90	100

Dünya Sağlık Örgütü 2019 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre olguların, olgular kesin tanı alamamış ancak 64'ü fibroblastik/myofibroblastik, 11'si kökeni belirsiz yumuşak doku tümörü, 3'si periferik sinir kılıfı tümörü, 5'i lipomatöz tümör, biri çizgili kas tümörü, biri vasküler tümör grubundadır. Olguların 5'i sınıflandırılmamış ve malign mezenkimal tümör olarak yorumlanmıştır.

90 olgunun 22'si fibromatözis/desmoid tümör, 16'sı fibrosarkom, 13'ü düşük dereceli fibromiksoid sarkom, 9' SFT, 5'i SS, 5'ü dediferansiye liposarkom, 5'i andiferansiye PS, 2'si MPSKT, biri miksofibrosarkom, biri RMS, biri epitelioid sarkom, biri hemanjiyoendotelyoma, biri nodüler fasiit, biri DFSP, biri inflamatuvar myofibroblastik tümör, biri myofibrosarkom ve beşi alt tiplerine ayrılamamış mezenkimal tümör lehine yorumlanmıştır.

Tablo 8 Olguların ilk tanıların dağılımı

Fibromatozis/ Desmoid tümör	25
Fibrosarkom	13
LGFMS	7
Soliter fibröz tümör	9
Sinovyal sarkom	7
Dediferansiye Liposarkom	5
UPS	6
MPSKT	3
Miksofibrom	1
Rabdomiyosarkom	2
Epitelioid Sarkom	1
Hemanjiyoendotelyoma	1
Nodüler Fasiit	1
Epitelioid Sarkom	1
DFSP	1
İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör	1
Myofibrosarkom	1
Malign mezenkimal tümör	5
Toplam	90

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Klinik, radyolojik ve histomorfolojik olarak uygun, tanısı sinoviyal sarkom olarak konmuş, sinoviyal sarkom lehine yorumla raporlanmış veya yorumunda sinoviyal sarkom net olarak ekarte edilememiş 25 olguya TLE-1 çalışıldı. Bunların altısında boyanma skoru 7, birinde boyanma skoru 6, birinde boyanma skoru 5, 3'ünde boyanma skoru 4, beşinde boyanma skoru 2, birinde boyanma skoru 1, 8'inde boyanma skoru 0 idi.

Düşük dereceli fibromiksoid sarkom tanısı almış, düşük dereceli fibromiksoid sarkom lehine yorumla raporlanmış veya yorumunda düşük dereceli fibromiksoid sarkom net olarak ekarte edilememiş 18 olguya immünohistokimyasal MUC4 çalışıldı. Bir olguda 5 pozitif, 16 olgu negatif, bir olgu çalışma sonrası inceleme için uygun nitelikte değildi.

Morfolojik olarak uygun, soliter fibröz tümör tanısı almış veya soliter fibröz tümör ekarte edilememiş 16 olguya immünohistokimyasal Stat-6 uygulandı. 7 olgu %100, güçlü pozitif izlendi. Dokuz olguda negatif immünreaksiyon izlendi.

Önceki tanısı fibromatozis / desmoid tümör olan 23 olguya betakatenin uygulandı. 19 olguda Beta- catenin üç olgu +2, 11 olgu +1, bir olgu negatif izlendi. İki olgu dokuya bağlı, muhtemel takip tespit artefaktından, İHK çalışmada 2 kez tekrarlanmasına rağmen dokular döküldüğünden değerlendirilemedi. Ayrıca tanı için uygulanan 16 olgudan sadece desmoid mezotelyoma olgusunda +1 pozitiflik izlendi.

Epiteloid sarkom tanısı alan iki olguya uygulanan INI-1 çalışmada, birinde INI-1 kaybı görüldü. Diğer olguda INI-1 pozitif izlendi.

4.3 FISH Çalışma Bulguları

İmmünohistokimyasal TLE-1 sonucu skor 7, 6, 5, 4 ve 2 olarak hesaplanan 10 olguya SS18 FISH moleküler çalışması yapıldı. TLE-1 boyanma skoru 7 olan altı olguda translokasyon saptandı. Boyanma skorları 6, 5, 4 ve 2 olan dört olguda translokasyon saptanmadı.

Olgu 4'te değerlendirilen hücre sayısı 200, translokasyon izlenen hücre oranı %25

Olgu 5'te değerlendirilen hücre sayısı 200, translokasyon izlenen hücre oranı %20

Olgu 7'de değerlendirilen hücre sayısı 200, translokasyon izlenen hücre oranı %25

Olgu 34’te değerlendirilen hücre sayısı 200,translokasyon izlenen hücre oranı %30

Olgu 35’te değerlendirilen hücre sayısı 200,translokasyon izlenen hücre oranı %35

Olgu 84’te değerlendirilen hücre sayısı 200,translokasyon izlenen hücre oranı %25

Tanısı dediferansiye liposarkom olan veya iyi diferansiye liposarkom- dediferansiye liposarkom kesin ekarte edilemeyen 20 olguya MDM-2 FİSH moleküler çalışması uygulandı. İki olguda amplifikasyon saptandı. İki olguda dokular döküldüğünden sinyaller elde edilemedi. Sağlıklı sonuç elde edilemedi.

86 kayıtlı olguda 200 hücre değerlendirildi, MDM2/CEN 12 oranı 20 izlendi.(Hücre başına 15 sinyalden fazla)

89 kayıtlı olguda 200 hücre değerlendirildi, MDM2/CEN 12 oranı 25 izlendi. .(Hücre başına 15 sinyalden fazla)

Tablo 9 Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri

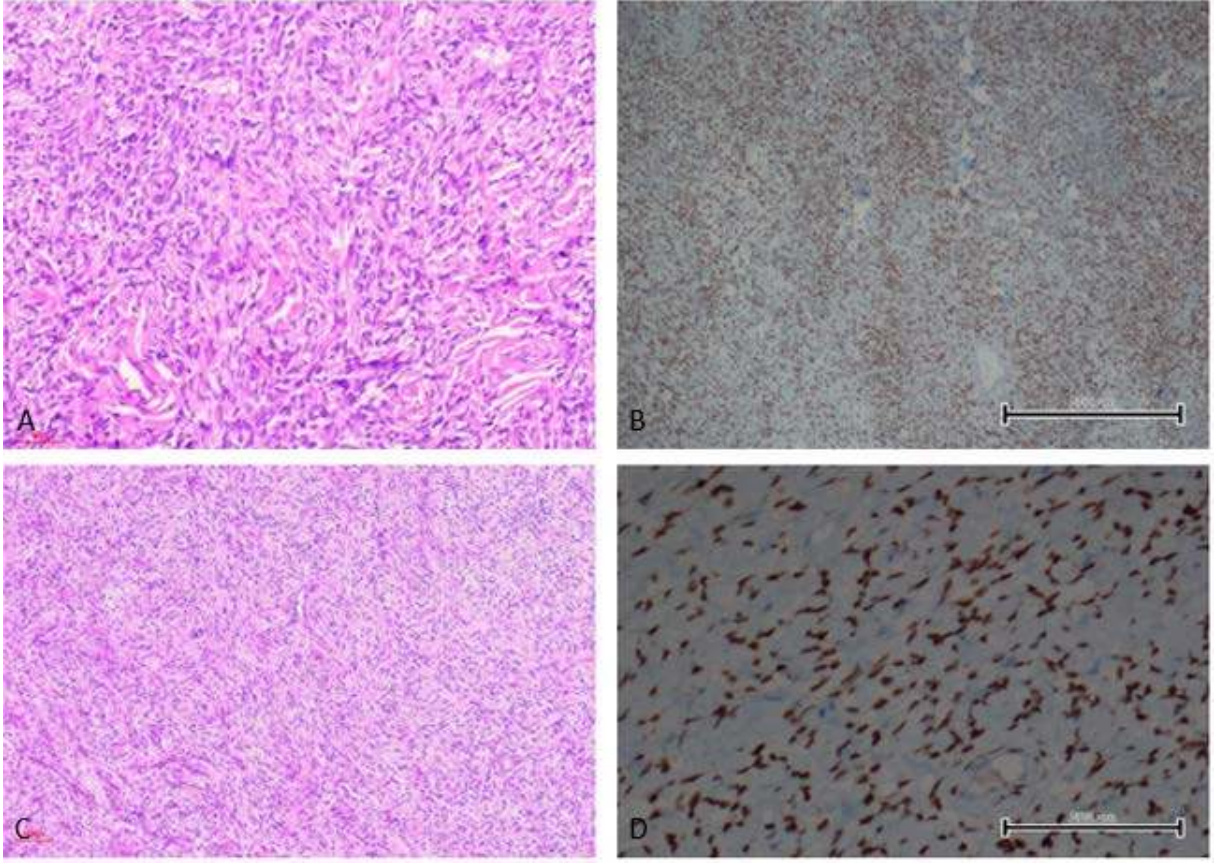
No	C	Yaş	Eski Tanı	Yeni Tanı	İHK/FİSH
1	E	71	SFT	SFT	STAT6 pozitif
2	E	56	SFT	SFT	STAT6 pozitif
3	E	60	SFT	SFT	STAT6 pozitif
4	E	15	SS	SS	Tle-1 pozitif, SS18 translokasyonu izlendi
5	E	17	SS	SS	Tle-1 pozitif, SS18 translokasyonu izlendi
6	E	73	SFT	miksofibrosarkom	STAT6 negatif, MDM-2 amp yok
7	E	10	SS	SS	Tle-1 pozitif, SS18 translokasyonu izlendi
8	K	70	MPSKT	MPSKT	S100+
9	E	56	LGFMS	ALT/ İyi diferansiye liposarkom	MUC4 negatif, Mdm-2 amp. izlenmedi
10	K	70	SS	Plöropulmoner blastom	Tle-1 negatif , SS18 negatif
11	E	76	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
12	E	58	LGFMS	Ekstraskeletal miksoid kondrosarkom	MUC4 negatif
13	K	14	Fibromatozis	LGFMS	MUC4 pozitif, EMA fokal pozitif
14	E	67	UPS	UPS	MDM-2 amp yok
15	E	60	Fibromatozis	DFSP	Beta-catenin negatif cd34 pozitif
16	E	4	İgsi hücreli mezenkimal tm	Schwannom	S100 pozitif
17	E	72	Fibromatozis	Desmoid mezotelyoma	Beta-catenin pozitif
18	E	30	Fibromatozis	SFT	Beta-catenin negatif, stat6 pozitif
19	E	48	UPS	UPS	
20	E	62	Dediferansiye LPS	Miksoid Pleomorfik liposarkom	MDM-2 amp yok
21	K	69	SFT	SFT	STAT6 pozitif
22	E	62	Dediferansiye LPS	fibrosarkom	MDM-2 amp yok

23	K	38	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
24	K	15	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
25	K	22	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
26	E	80	UPS	Derinin dermal pleomorfik sarkomu	
27	K	77	Malign mezenkimal tm	Derinin dermal pleomorfik sarkomu	
28	K	65	İgşi h. mezenkimal	LMS	SMA+
29	E	75	Fibrosarkom	Fibrosarkom	
30	K	69	UPS	UPS	MDM-2 amp yok
31	K	45	SFT	SFT	STAT6 pozitif
32	E	3	İnfanıl Fibrosarkom	RMS	Myogenin, myoD1 pozitif
33	K	32	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
34	K	43	Fibrosarkom	SS	Tle-1 pozitif, SS18 translokasyonu izlendi
35	E	24	SS	SS	Tle-1 pozitif, SS18 translokasyonu izlendi
36	K	55	UPS	İMT	
37	E	25	MPSKT	Hemanjiyoendotelyoma	Erg, cd34 yaygın pozitif
38	K	37	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
39	E	83	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
40	E	58	Anjiyomiksom	İgşi hücreli lipom	CD34 pozitif
41	E	40	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
42	E	28	Fibromatozis	MPSKT	S100 fokal pozitif
43	K	29	SFT	SFT	STAT6 pozitif
44	K	37	Fibromatozis	Noduler Fasiitis	Beta-catenin negaitf
45	K	14	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
46	E	39	İgşi hücreli mezenkimal tm	Nodüler fasit	
47	K	48	İgşi hücreli mezenkimal tm	Prolifere fasiitis	
48	K	40	UPS	Osteosarkoma dediferansiye kondrosarkom	
49	E	76	Hemanjiyoendoltelyoma	Kavernöz hemanjiyom	Panck negatif
50	K	33	Fibromatozis	Endometriozis	Cd10 pozitif
51	E	32	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
52	K	57	İgşi hücreli mezenkimal tm	DFSP	CD34 pozitif, STAT6 negatif
53	K	37	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin pozitif
54	K	37	Fibrosarkom	Dediferansiye Liposarkom	
55	K	24	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin pozitif
56	K	40	LGFMS	Dermatofibrom	MUC-4 negatif
57	K	20	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin pozitif
58	E	54	Fibrosarkom	Kutanöz leiomyom	Caldesmon SMA fokal pozitif
59	E	71	LGFMS	Atipik lipomatöz tm	MUC4 negatif
60	K	71	Fibrosarkom	Desmoid tümör	Beta-catenin nükleer pozitif
61	E	56	LGFMS	İntramusküler lipom	Cd34 pozitif
62	E	81	LGFMS	Miksofibrosarkom	MUC4 negatif
63	E	33	LGFMS	İMT	MUC4 negatif
64	K	56	Fibrosarkom	Fibrosarkom	
65	K	28	Fibromatozis	Nodüler Fasiitis	Beta-catenin nükleer pozitif
66	K	55	İgşi hücreli mezenkimal tm	RMS	Desmin vimentin myogenin myoD1 pozitif
67	K	63	Fibrosarkom	Filloides tm	
68	E	83	Fibrosarkom	Pyojenik granulom	
69	K	35	Fibromatozis	İMT	Betacatenin negatif,MDM amp yok

70	E	27	Epiteloid sarkom	Epiteloid sarkom	INI-1 kaybı, cd34 pozitif
71	K	35	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta katenin pozitif
72	E	35	SS	Plöropulmoner blastom	TLE-1 negatif, SS18 translokasyon negatif
73	K	42	RMS	Myofibroblastik sarkom	
74	K	21	Fibromiksoid sarkom	Kondromiksoid Fibrom	
75	K	97	Dediferansiye LPS	MPSKT	MDM-2 amp yok, INI-1 kaybı yok S100 pozitif
76	E	22	SFT	İğsi hücreli lipom	
77	K	24	Fibromatozis	Fibromatozis	Beta-catenin nükleer pozitif
78	E	54	Fibrosarkom	Leiomyosarkom	Caldesmon, SMA fokal pozitif
79	E	67	Fibrosarkom	İMT	
80	E	48	Rabdomyosarkom	Leiomyosarkom	Myogenin, myoD1 negatif, caldesmon, SMA pozitif
81	K	60	Fibrosarkom	Fibrosarkom	
82	K	69	Fibrosarkom	Fibrosarkom	
83	E	60	Fibrosarkom	Fibrosarkom	
84	E	40	SS	SS	Tle-1 pozitif, SS18 translokasyonu izlendi
85	E	68	Fibromatozis	Nodüler Fasiitis	Beta-catenin negatif
86	K	67	Dediferansiye LPS	Dediferansiye LPS	Mdm-2 amp. Var
87	E	19	MPSKT	RMS	Myogenin, myoD1 pozitif
88	E	1	İnfanıl Fibrosarkom	RMS	Myogenin, myoD1 pozitif
89	E	45	Dediferansiye LPS	Dediferansiye LPS	Mdm-2 amp. Var
90	E	39	SFT	fibromatozis	Stat6 negatif, betacatenin pozitif

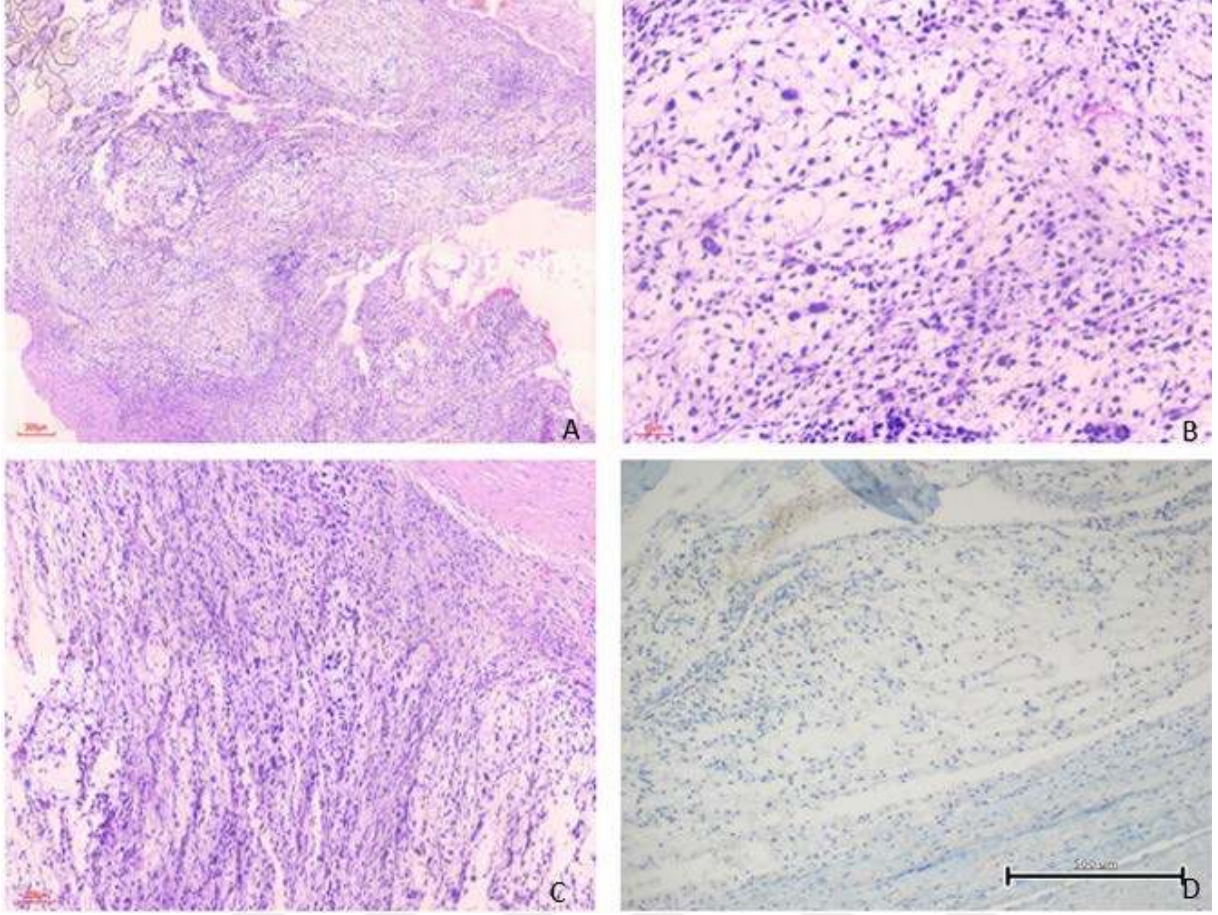
4.4 Çalışmanın Sonucuna Göre Spesifik/ Kesin Tanı Verilebilen ve Tanısı Değişen Olgular

İlk tanılarında SFT düşünülen dokuz olguya ek STAT-6 antikoruna uygulandı. Altı olguda yaygın nükleer pozitiflik gözlemlendi. Tanıları SFT olarak doğrulandı.(olgu 1,2,3,21,31,43)



Şekil 7 A-olgu 21 H&E gelişigüzel dağılmış iğsi hücreler B-STAT6 pozitifliği C-olgu 31 H&E, iğsi hücreler geyik boyunuzu paternde damarlar D- STAT6 pozitifliği

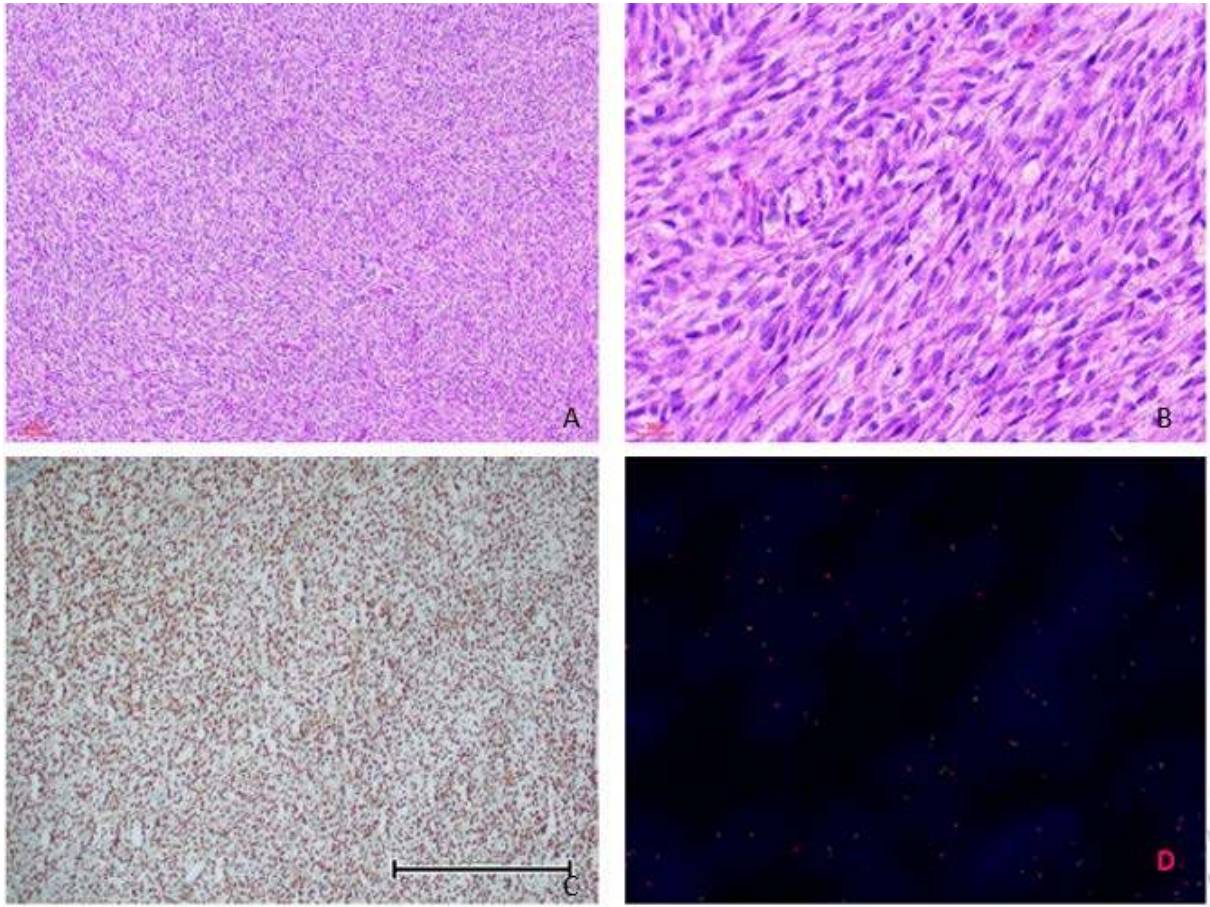
Bir olguda SFT ‘nin patensiz paterni aksine demetler şeklinde dizelenen tümör izlendi. Tümörde nükleer beta catenin pozitifliği gözlemlendi ve fibromatozis tanısı verildi.(olgu 90) Diğer olgu ise konsültasyon materyeli idi. Yapılan kesitlerde tümörün hiposellüler ve lobüler görünümde, bir kısmı oval yuvarlak çekirdekli sitoplazmik uzantıları olan atipik hücrelerden oluştuğu görüldü. Seyrek dev hücreler dikkati çekti. Tümörde bir kısmı yarık şeklinde, bir kısmı dilate olan proliferasyon konjesyone damarlar görüldü. Sitoplazmik müsin içeren vakuollü görünümde fibrblastlar (psödolipoblast) izlendi. Bu görünümde iyi diferansiye /dediferansiye liposarkomu ekarte etmek için FISH ile MDM-2 çalışıldı. Amplifikasyon saptanmadı. Histomorfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler bulgular birlikte değerlendirildiğinde tanı miksofibrosarkom olarak verildi.(olgu 6)



Şekil 8 Olgu 6 A-B-C H&E lobüle görünümde miksoïd zeminde iğsi, yıldızsı hücreler D- MUC4 negatifliği

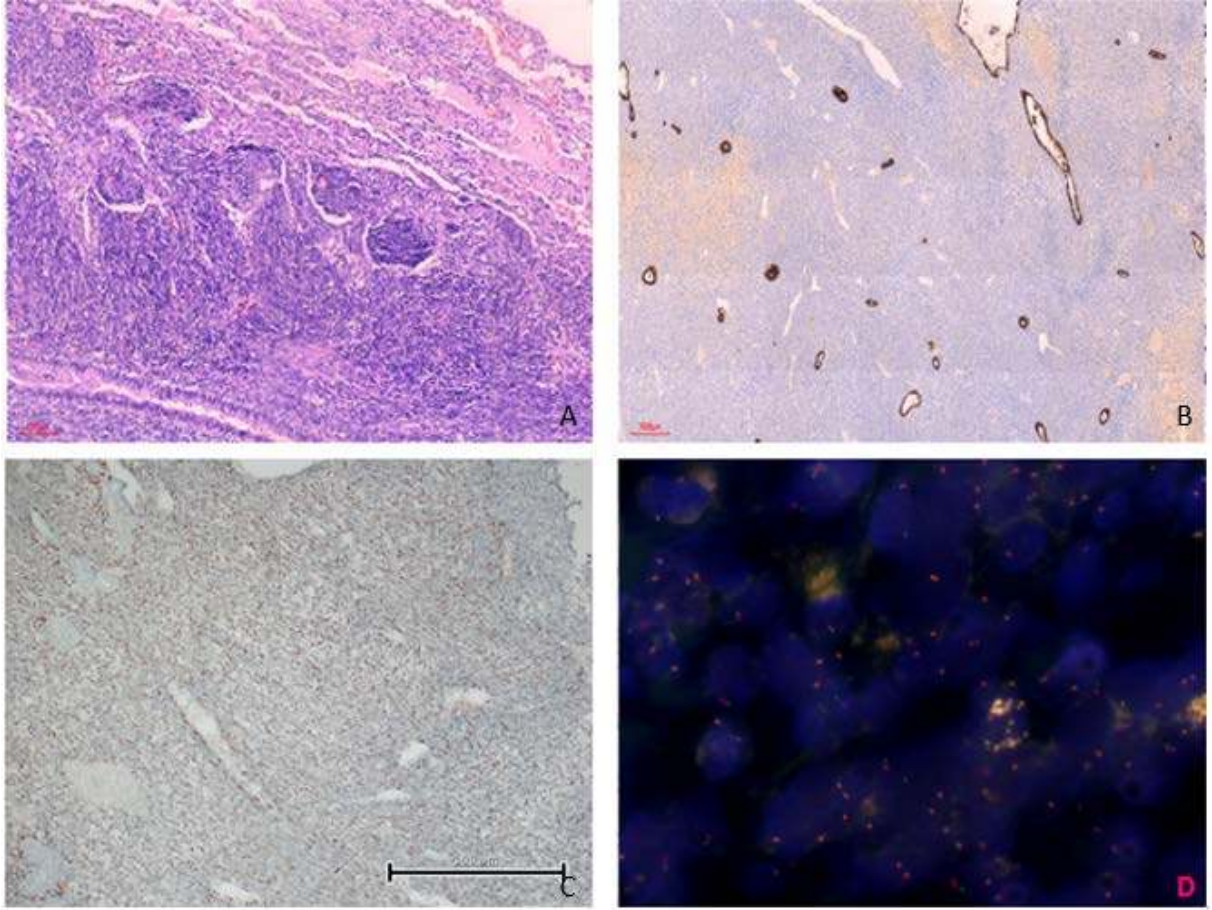
Soliter fibröz tümör düşünölen 76 kayıtlı olguda STAT-6 negatifliği ve damar paterni seçilemediğinden, CD34 pozitifliği göz önüne alınarak tanı iğsi hücreli lipom olarak değıştirildi.

Sinoviyal sarkom düşünölen 7 olguya immünhistokimyasal TLE-1 uygulandı. Bunların beşinde boyanma skoru 7 olarak hesaplandı ve FISH ile SS18 translokasyonu saptandı. Tanı Sinoviyal sarkom olarak doğrulandı. (olgu 4,5,7,35, 84)

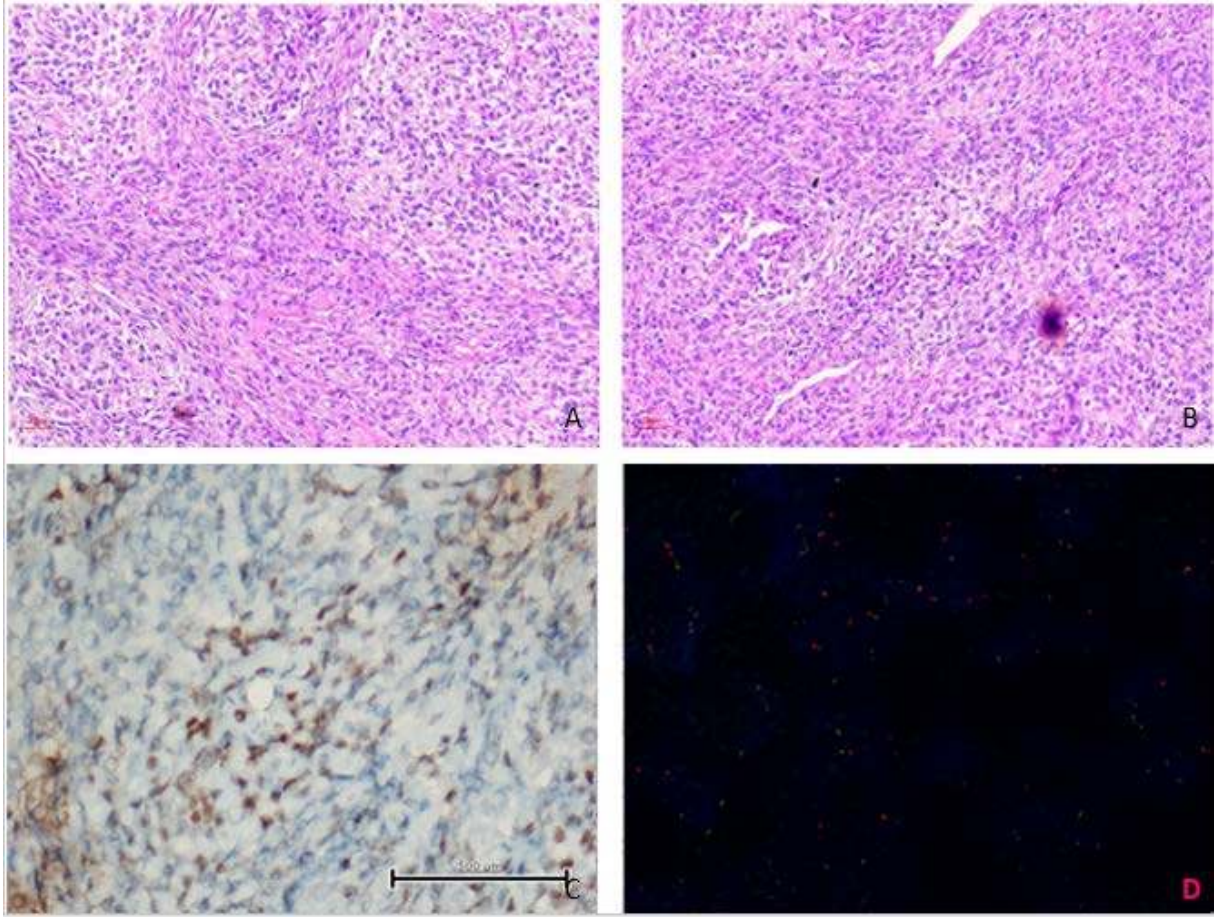


Şekil 9 Olgu5 A-B H&E İğsi morfolojide tümör hücreleri C- TLE-1 yaygın güçlü pozitifliği D- FISH SS18 translokasyonu

Diğer iki olguda sırasıyla TLE-1 boyanma skoru 5 ve 6 saptandı. FISH ile SS18 translokasyonu izlenmedi. (olgu 10, 72). 10 kayıtlı olgunun lezyonu uylukta idi. Kesitlerde iğsi ovoid nükeluslu, solid, lobule görünümde tümöral lezyon izlendi. Olgunun klinik öyküsüne ulaşıldığında akciğer yerleşimli kitlesinden 10 yıl önce plöropulmoner blastom tanısı olduğu öğrenildi. Uyluktaki kitlesi metastaz lehine yorumlandı. 72 kayıtlı olguda akciğer yerleşimli kitleye yeni kesitlerle yapılan incelemede hiperkromatik nükleuslara ve yüksek N:C oranına sahip daha sıkı paketlenmiş blastemal hücre yuvaları dikkti çekti. Bu alanlar CD56, CD99, S100 ve desmin ile pozitif boyandı. Diğer tümör alanları iğsi görünümde eosinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşmuştu. Olgunun tanısı plöropulmoner blastom olarak değiştirildi.

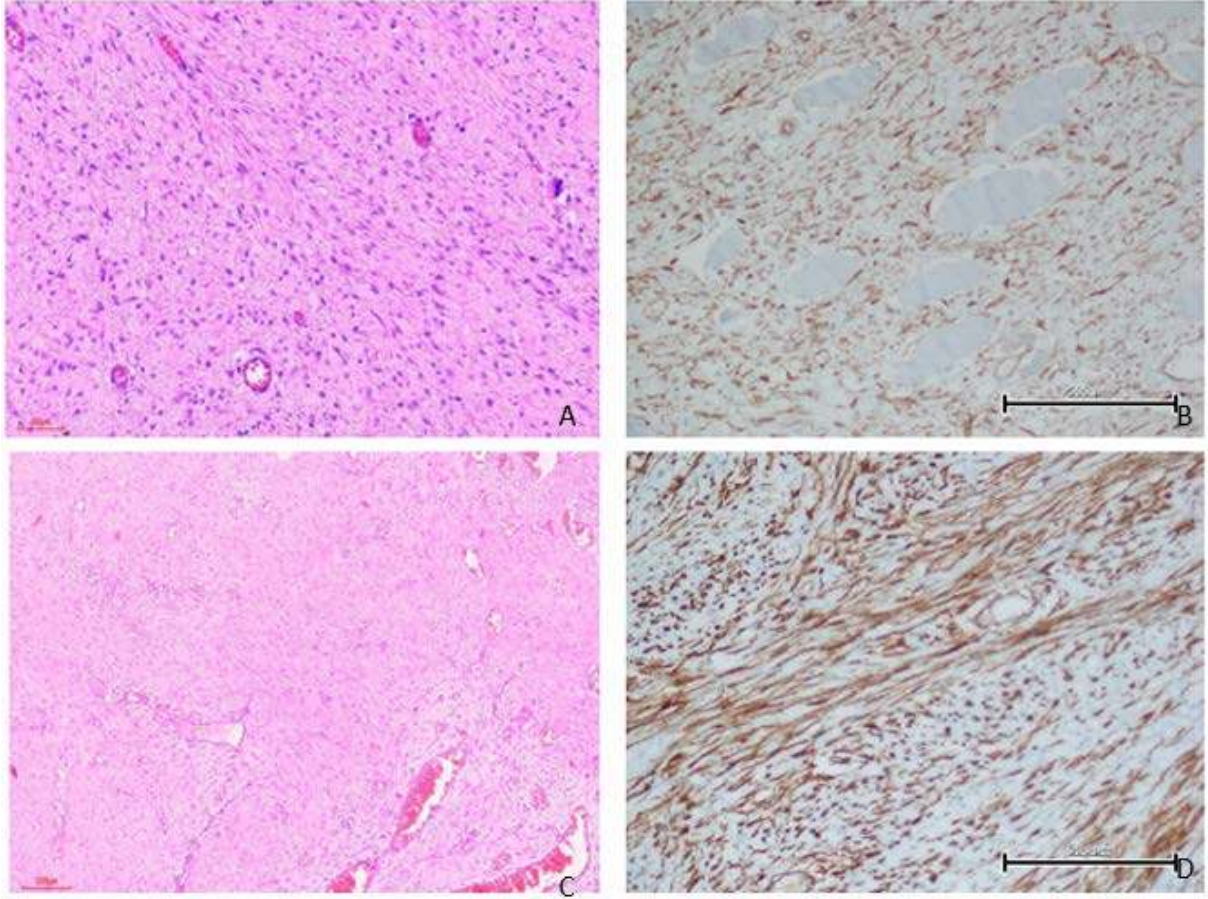


Şekil 10 Olgu 72 A- H&E boyalı kesitte imamtur hücre adaları B- PanCK pozitifliği C- TLE-1 fokal güçlü pozitifliği D- FISH SS18 normal paterni



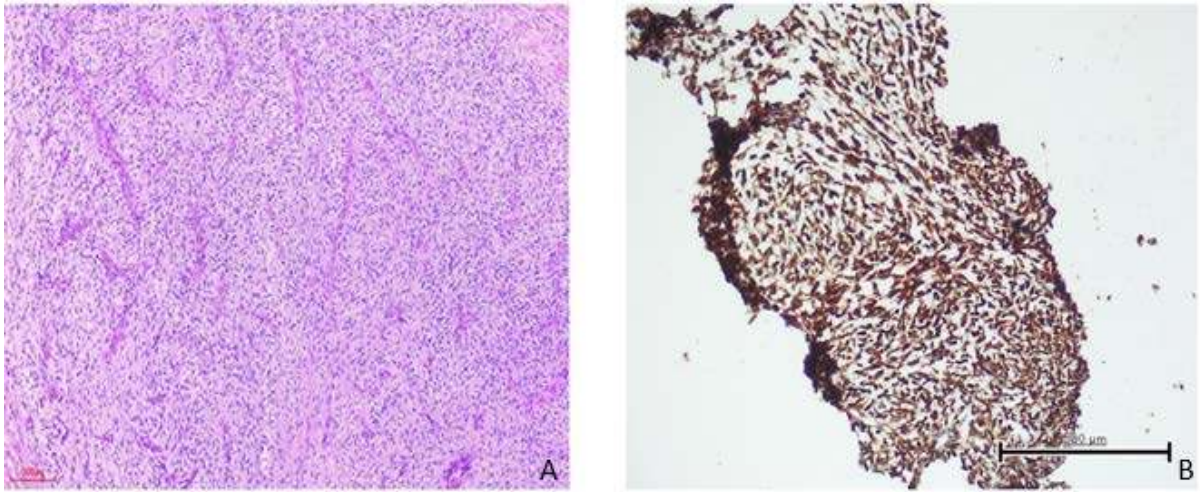
Şekil 11 Olgu 10 A- B H&E boyalı kesitte iğsi tümör hücreler C- TLE-1 fokal güçlü pozitifliği D- FISH SS18 normal paterni

İlk tanıda Fibromatozis/ desmoid tümör düşünülmüş 23 olguya Beta katenin uygulandı. 17 olguda nükleer betacatenin pozitifliği görüldü.(olgul 1,23,24,25,33,39,42,45,51,53,55,57,60 ,71, 77) Palmopantar yerleşimli olgularda fibromatozis, derin yerleşimli olgularda desmoid tümör tanısı doğrulandı.



Şekil 12 A- Olgu 11 H&E iğsi sakin görünümlü tümör hücreleri B-B-katenin nükleer pozitifliği C- Olgu 33 H&E iğsi morfolojide tümör hücreleri D- B-katenin nükleer pozitifliği

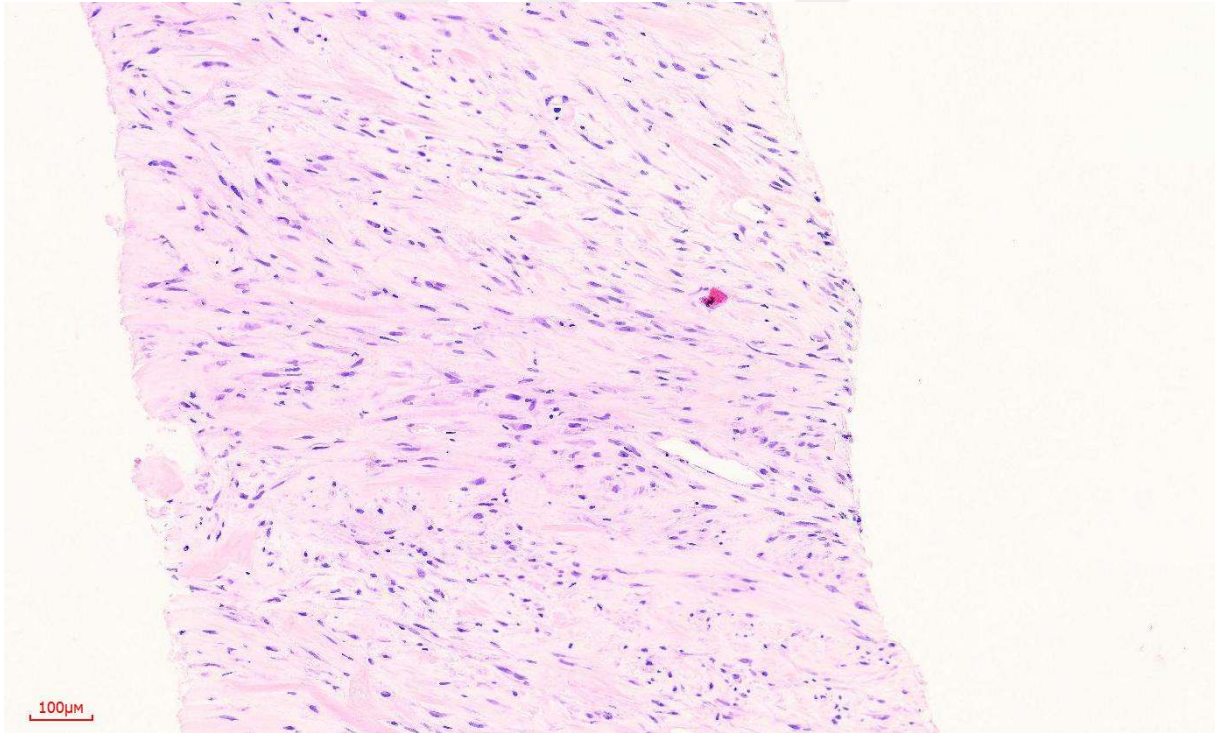
13 kayıtlı, sağ kol yerleşimli kitlesi olan olguya yapılan kesitlerde hiposelüler alanlar ve görece daha selüler miksoid stromaya sahip alanlar dikkati çekti. MUC4 ile pozitif immün reaksiyon görüldü. Olgunun tanısı Düşük Dereceli Fibromiksoid Sarkom olarak değiştirildi.



Şekil 13 Olgu 13 A- H&E Miksoid zeminde iğsi tümör hücreleri, ince damar yapıları B- Yaygın güçlü MUC4 pozitifliği

15 kayıtlı olguda lezyonun yüzeysel yerleşimli olması, subkutan yağ dokuda bal peteği paterninde yayılım göstermesi, tümörü oluşturan hücreler iğsi, dar, uzun, ince sitoplazmalı, sınırları belirsiz, tekdüze girdapvari patern oluşturmaları ve immünohistokimyasal CD34 ile pozitiflik göstermesi nedeniyle olgunun tanısı DFSP olarak değiştirildi.

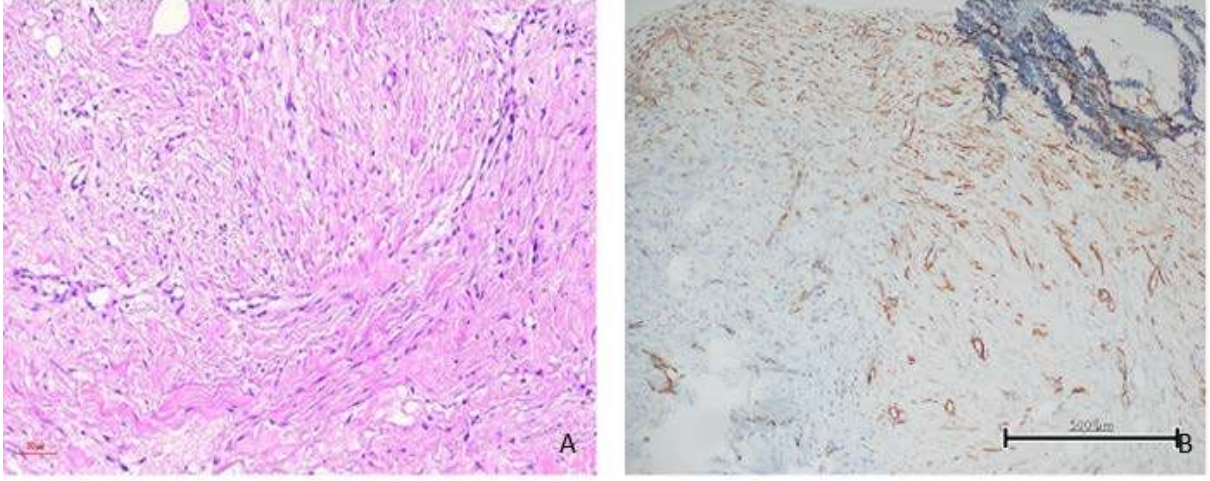
17 kayıtlı olgu akciğerdeki kitleye ait biyopsiye ait kesitlerde selüller ve hiposellüler alanlar içeren bir kısmı demetler oluşturan iğsi hücrelerden oluşmuş tümör izlendi. Hücreler arasında ve hiposellüler alanlarda keloid benzeri kollajen demetleri dikkati çekti. Olgu takibinde plevra biyopsisinde benzer morfolojide tümör görüldü. Tümörde calretinin, CK5/6 fokal pozitif izlendi. BT görüntüleme bulgularında yaygın plevral kalınlaşma, yer yer fibrotik bantlar ve plevral efüzyonu mevcuttu. Olgu klinik, histomorfolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, beta katenin fokal pozitifliği, calretinin, CK5/6 pozitifliği göz önüne alınarak fibromatozis tanısı, desmoid mezotelyoma ile değiştirildi.



Şekil 14 Olgu 17 H&E iğsi yer yer minimal atipi izlenen tümör hücreleri

18 kayıtlı olguda yer yer dilate dallanmış vasküler yapılar içeren, çoğu hyalinize görünümlü, küçük bir odakta hafif pleomorfizm gösteren, iğsi hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşmuş tümöral lezyon izlendi. Herhangi bir dizelenim paterni oluşturmadığı görüldü. Lezyonun beta catenin negatifliği, CD34 ve STAT6 pozitifliği ile tanısı Soliter Fibröz Tümör olarak değişti.

44, 65 ve 85 kayıtlı, ikisi batın ön duvarı, biri sakrum kaynaklı üç olguda yapılan histomorfolojik incelemede iğsi- stellat hücrelerin gevşek fasiküler/ storiform paternde (doku kültürü benzeri) dizelenmesinden oluşmuş, yer yer kistik miksoid değişiklikler içeren tümör izlendi. Lezyonda beta catenin negatifti. SMA tren rayı benzeri pozitiflikler gösterdi. Mevcut immünohistokimyasal bulgular, lezyonların fasya kaynaklı olması ve olguların genç erişkin olması göz önüne alındığında tanı nodüler fasiitis olarak değiştirildi.



Şekil 15 Olgu 44 A-H&E İğsi tümör hücrelerini gevşek paterni B- Tren rayı SMA pozitifliği

50 kayıtlı, 33 yaşında kadın olgunun pelvik kitleye ait biyopsisine yapılan kesitlerde endometriyum glandlarına benzer yapılar izlendi, stromada yer yer hemosiderin pigmenti dikkati çekti. İmmünohistokimyasal çalışmada beta-catenin negatif, CD10 pozitif izlendi. Olgunun klinik bilgisinde yakın zamanlı sezeryan öyküsüne ulaşıldı. Bulgular birlikte değerlendirildiğinde endometriozis tanısına gidildi.

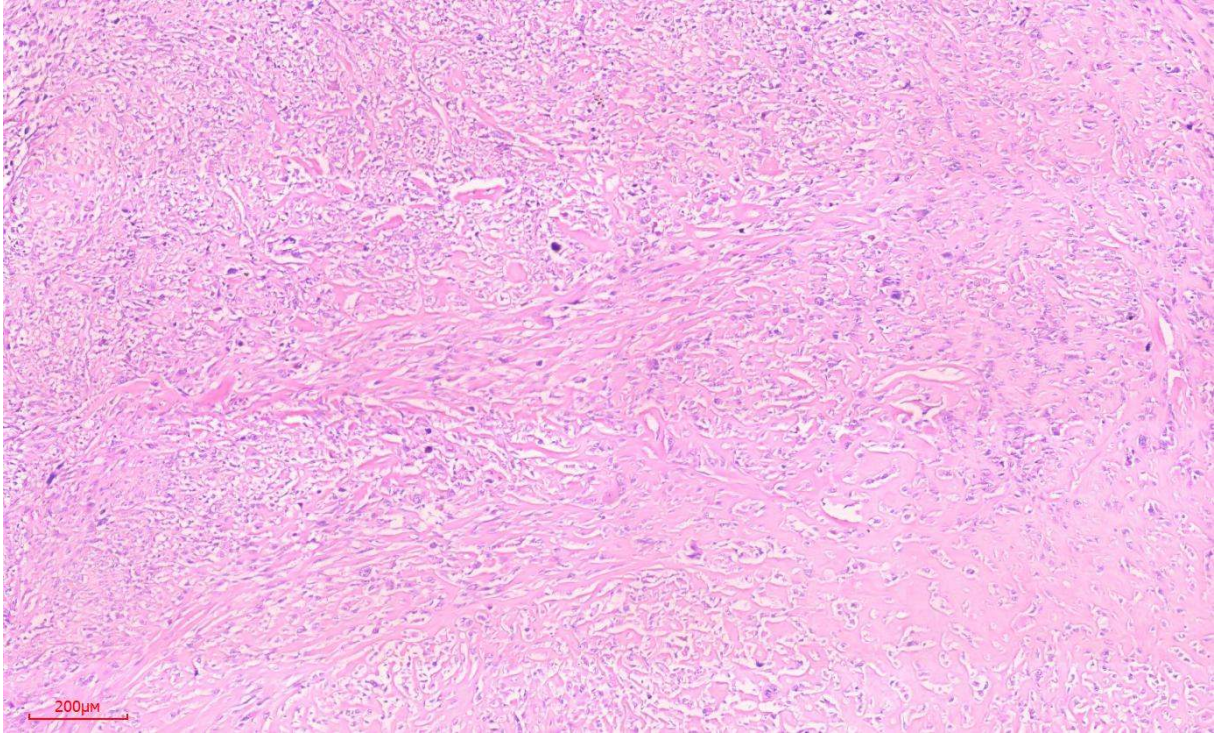
69 kayıtlı olgunun tanısı, beta-catenin negatifliği, zeminde plazma hücreleri ve eosinofilden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığı, olgunun 35 yaşında olması ve kitlenin jejunum mezenterinden kaynaklandığı göz önüne alındığında inflamatuvar myofibroblastik tümör olarak değişti.

Undiferansiye pleomorfik sarkom tanısı alan altı olgu mevcuttu.(14,19,26,30,36,48) Bu olgularında 3'üne yapılan yeni kesit, ek immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalara rağmen spesifik bulgu saptanmadı, olgular iğsi/pleomorfik görünümeleri ile aldıkları UPS tanıları değişmedi.(14,19,30)

26 kayıtlı olgu dermal lokalizasyonu ile tanısı pleomorfik dermal sarkom olarak değişti.

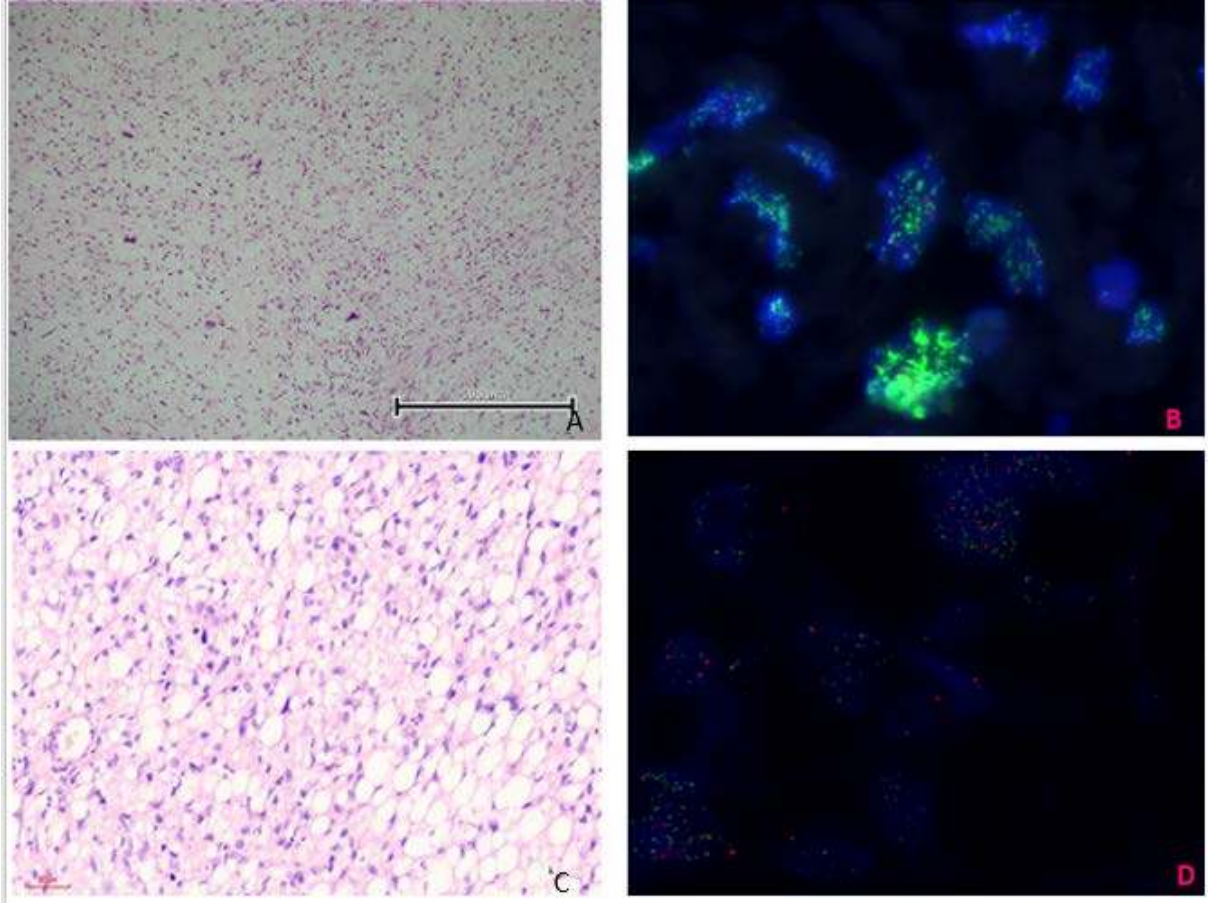
36 kayıtlı jejunum mezenteri kaynaklı kitleye ait biyopside miksoid zeminde iğsi fibroblastik/myofibroblastik hücreler, eosinofil ve lenfositten zengin infiltrasyon izlendi. Olgunun tanısı inflamatuvar myofibroblastik tümör olarak değişti.

48 kayıtlı femur yerleşimli kitesi olan olguda iğsi/ pleomorfik hücrelerden oluşmuş düşük ve yüksek dereceli sarkom izlendi. Düşük dereceli sarkomda yer yer kondroid doku görüldü. Yüksek dereceli sarkom alanlarında osteoid benzeri materyel izlendi. Olgunun klinik ve radyolojik bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde osteosarkoma dediferansiye kondrosarkom tanısı aldı.



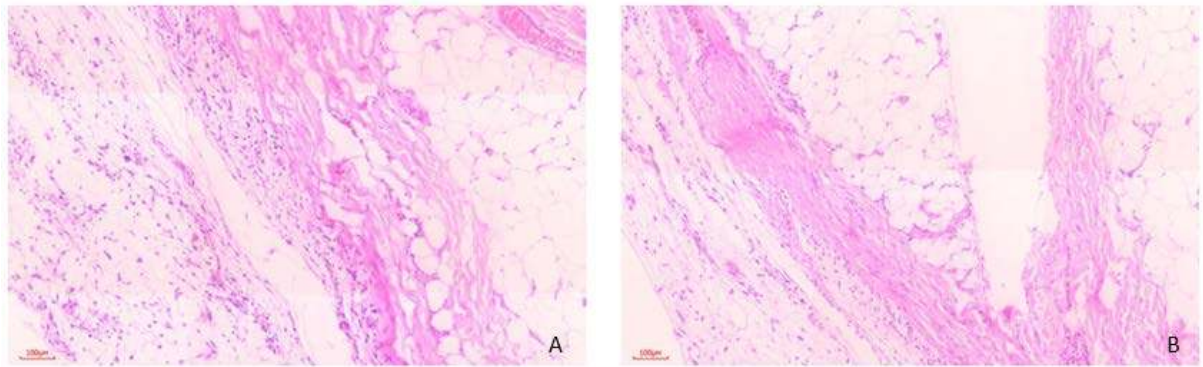
Şekil 16 Olgu 48 H&E iğsi atipik tümör hücreleri içinde osteoid materyel

İyi difernasiye / dediferansiye liposarkom lehine tanı alan beş olguya FISH incelemesi yapıldı. (20,22,75,86,89) iki olguda MDM-2 amplifikasyonu saptandı. Tanıların dediferansiye liposarkom olarak doğrulandı. (86,89)



Şekil 17 A- Olgu 86 H&E atipik lipoblastlar B- FISH MDM 2 amplifikasyonu C- Olgu 86 atipik lipoblastlar D- FISH MDM2 amplifikasyonu

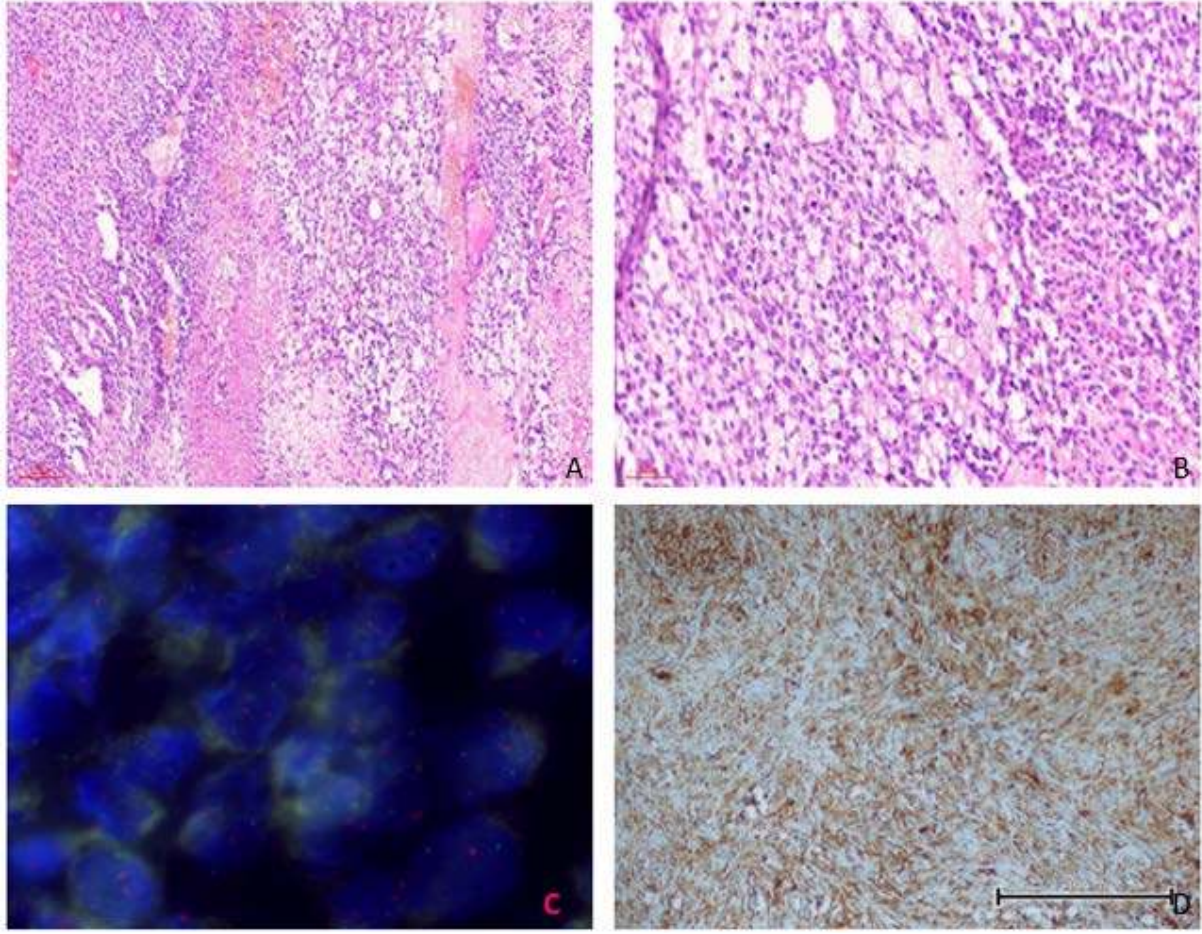
20 kayıtlı olguda MDM-2 amplifikasyonunun gözlenmemesi, miksoid zemini ve pleomorfik hücreleri ile tanı miksoid pleomorfik liposarkom olarak değişti.



Şekil 18 Olgu 20 A-B H&E miksoid zeminde sakin içsi hücreleri ve pleomorfik hücreler

22 kayıtlı olguda fasiküler paterni, monoton hücre görünümü, pleomorfik hücrelerin bulunmaması ve MDM-2 amplifikasyonu saptanmaması ile tanı fibrosarkom olarak değişti.

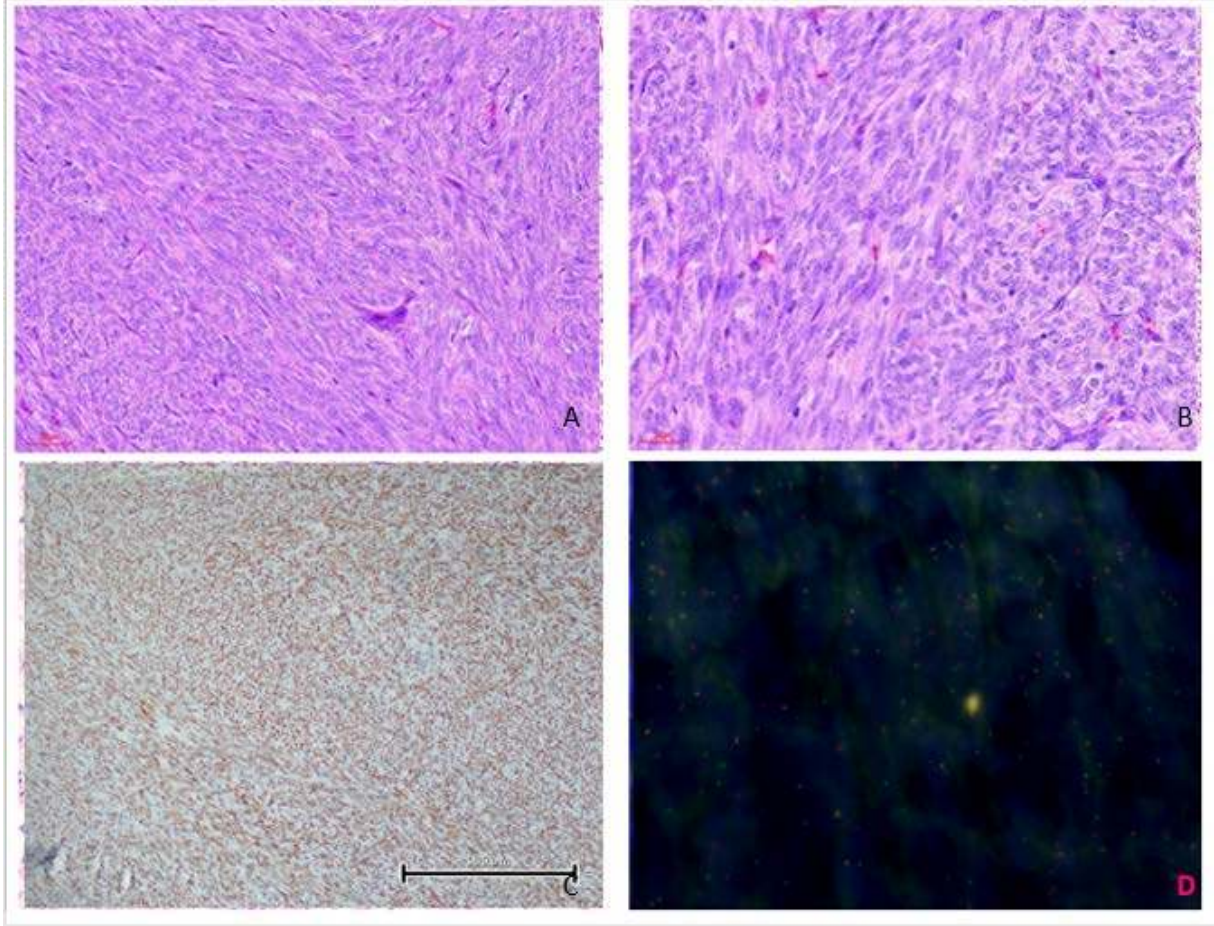
75 kayıtlı olguda fokal S-100 pozitifliği ve MDM-2 amplifikasyonu olmamasıyla tanı MPSKT olarak değişti.



Şekil 19 Olgu 75 A-B H&E iğsi -pleomorfik hücreler C-FISH MDM2 normal paterni D-S100 pozitifliği

Fibrosarkom lehine yorumlanmış 14 olguya yapılan ek immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar sonucu beş olguda fasiküler paternde dizelenmesi, monoton hücre görünümüyle tanı aynı kaldı.(29,64,81,82,83)

34 kayıtlı olguda TLE-1 +7 pozitif izlendi. FISH ile SS18 translokasyonu saptandı. Olgunun tanısı sinoviyal sarkom olarak değiştirildi.



Şekil 20 Olgu 34 A-B H&E İğsi tümör hücreleri C- TLE-1 yaygın güçlü pozitifliği D- FISH SS18 translokasyonu

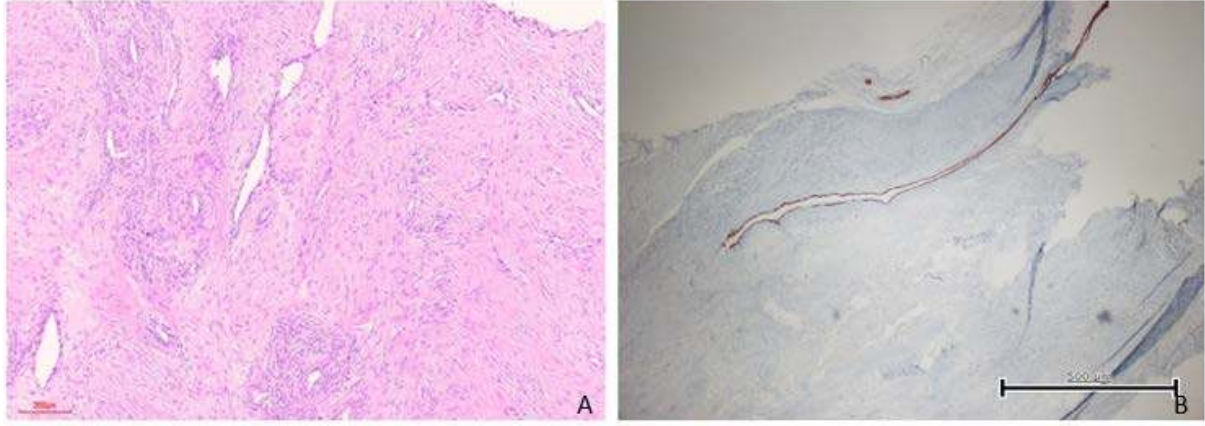
42 kayıtlı olgunun NF1 sendromlu olduğu öğrenildi, S100 pozitifliği ile tanı MPSKT olarak değiştirildi.

54 kayıtlı olguya yapılan ek kesitlerde atipik lipobastlara sahip iyi diferansiye liposarkom benzeri alanlar ve yüksek dereceli diferansiasyon göstermeyen sarkom alanları dikkati çekti. Olguya yapılan FISH inceleme dokuya bağlı sebeplerle MDM-2 amplifikasyonu değerlendirilemedi. Tanı histomorfolojik bulgular eşliğinde dediferansiye liposarkom olarak değişti.

58 kayıtlı olgu yüzeysel yerleşimli olması, kaldesmon ve SMA pozitifliği ile tanı yüzeysel yerleşimli leiomyom olarak değişti.

60 kayıtlı olgu nükleer yaygın beta-catenin pozitifliği, arada kalmış kas demetleri ve pozitifliği ile tanı desmoid tümör olarak değişti.

67 kayıtlı olgu meme yerleşimli olması, yer yer yaprak benzeri epitelyal büyüme paterni, bu alanların keratin boyanması ile tanı malign filloides tümör olarak değişti.



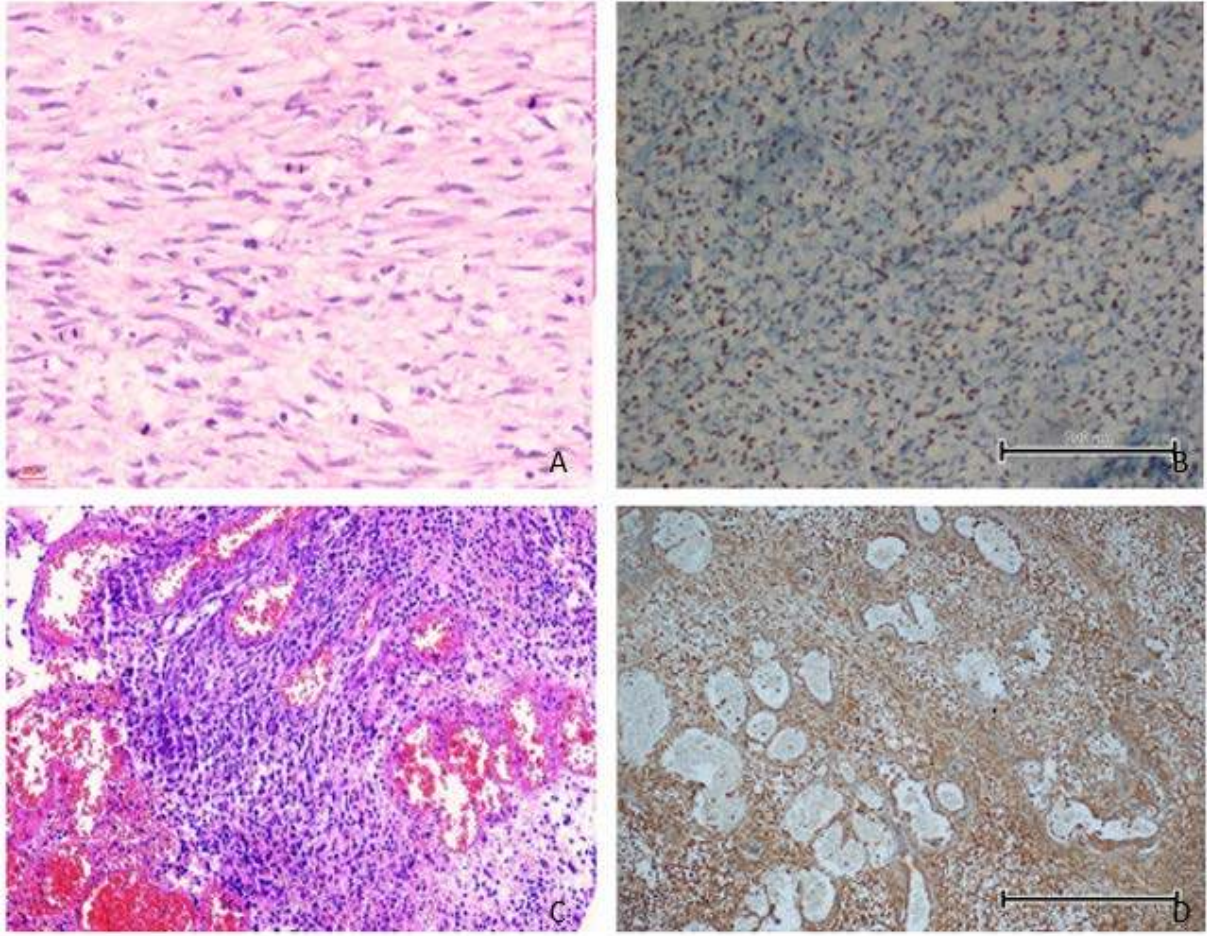
Şekil 21 Olgu 67 A- H&E artmış stromal selülarite B- Sitokeratin7 ile yaprak benzeri duktuslar

68 kayıtlı olguda yeni kesitlerle yapılan incelemede lobule büyüme paterni ve cd34, erg pozitifliği ile tanı piyojenik granulom olarak değişti.

78 kayıtlı olgu caldesmon ve SMA pozitifliği ile leiomyosarkom olarak tanı değişti.

79 kayıtlı olguda zeminde lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu varlığı ile tanı inflamatuvar myofibroblastik tümör olarak değişti.

İki olgu infantil fibrosarkom lehine tanı almıştı (32,88) Yapılan myogenin ve myoD1 immünohistokimyasal pozitifliği ile tanılar iğsi hücreli/ sklerozan rabdomyosarkom olarak değişti.



Şekil 22 A- Olgu 32 H&E iğsi tümör hücreleri B- Myogenin pozitifliği C- Olgu 88 H&E yer yer kanama alanları içeren atipik iğsi tümör hücreleri D- Myogenin pozitifliği

7 kayıtlı olgu LGFMS lehine yorumlanmıştı. MUC4 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada hiçbir olguda pozitiflik saptanmadı.(9,12,56,61,62,63)

9 kayıtlı olguya ait tümörde fibröz komponent içinde iğsi morfolojide yer yer atipik hücreler ve matür lipositlerden oluşan komponent izlendi. Önceki tanıda fibröz komponentin LGFMS'un fibromiksoid komponenti olarak yorumlandığı, iğsi, genelde sakin yer yer atipik özellikler içeren, nekroz ve mitoz seçilemeyen bu tümöre LGFMS lehine tanı verildiği düşünüldü. 56 yaşında testis kaynaklı tümörde, lokalizasyon, hasta yaşı ve MUC4 negatifliği ile tanı ALT/ iyi diferansiye liposarkom olarak değişti. FISH ile MDM-2 çalışıldı, dokuya bağlı sebeplerle değerlendirme yapılamadı.

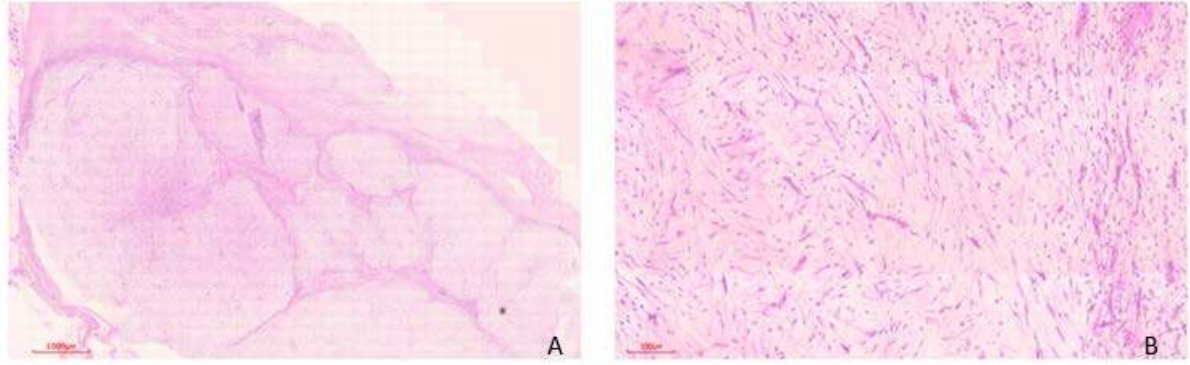
12 kayıtlı olgunun yeni kesitlerle incelenmesinde miksoid zeminde kordlar küçük kümeler oluşturmuş, iğsi hücreler izlendi. S100 fokal pozitif idi. Olgunun radyolojik bulgularında kitlenin büyük boyutlu ve multiloküle olduğu görüldü. Bulgular birlikte değerlendirildiğinde olgunun tanısı ekstraskeletal miksoid kondrosarkom olarak değişti.

56 kayıtlı olgu yüzeysel yerleşimli olması, düzgün sınırlı-psödokapsüllü izlenmesi, nekroz atipi ve/veya mitoz izlenmemesi nedeniyle tanısı dermatofibrom olarak değişti.

59 kayıtlı olguda arada lipoblastlar izlenmesi ile tanı atipik lipomatöz tümör olarak değişti. MDM2 ile FISH çalışması prob kalmadığından yapılamadı. Tanı doğrulanamadı.

61 kayıtlı olguda kitlenin kas içine yerleşmiş, düzgün sınırlı olması, atipi nekroz izlenmemesi, hiposelüler görünümde olması, LGFMS miksoid ve fiböz hibrid görünümü aksine sadece miksoid alanlardan oluşması, kıvrımlı damar paterni olmaması ile selüler intramuskuler miksoma lehine yorumlandı.

62 kayıtlı olguda kesitlerde multilobuler görünümde miksoid zeminde hiposelüler, atipik fibroblastlar içeren, kıvrıntılı damarları belirgin tümöral lezyon izlendi. Olgunun tanısı miksofibrosarkom olarak değişti.

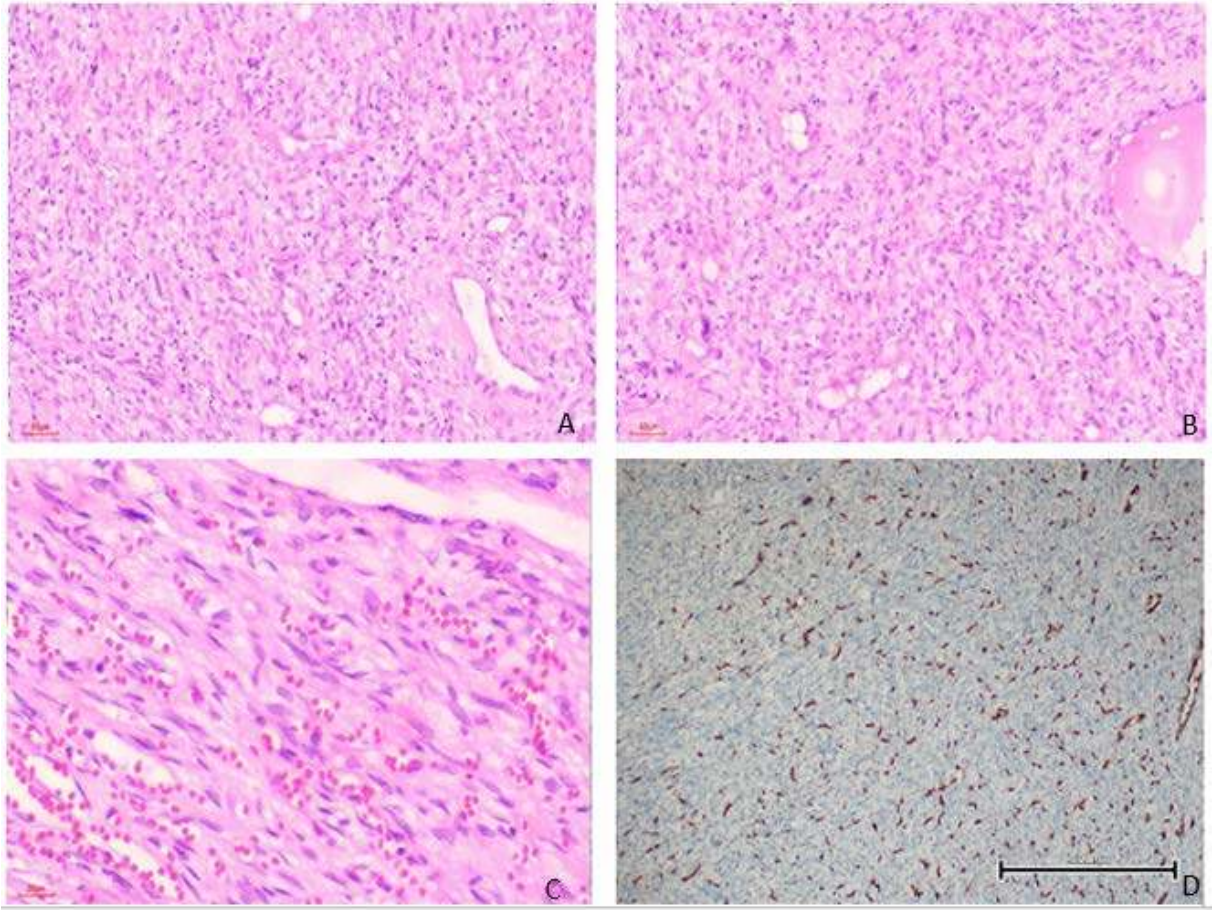


Şekil 23 Olgu 62 A- Küçük büyütmede lobüler büyüme paterni B- Miksoid zeminde iğsi yıldızlı hücreler, Kıvrımlı damar paterni

63 kayıtlı olgu zeminde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yoğun olması ile inflamatuvar myofibroblastik tümör olarak tanısı değişti.

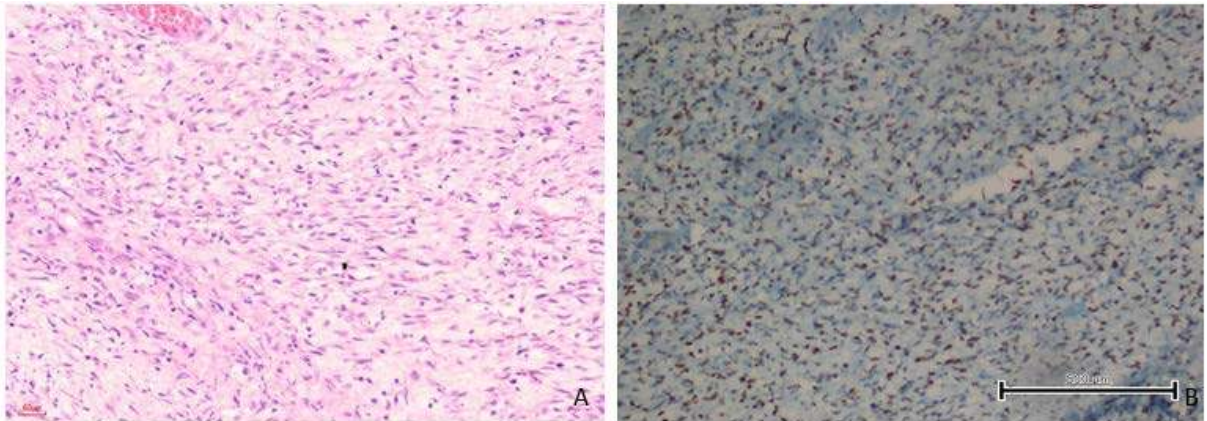
16 kayıtlı olguda kesin tanı verilememiş idi. S100 pozitifliği ile schwannom tanısı verildi.

Üç olgu MPSKT tanısı almıştı.(8,37, 87) 37 kayıtlı MPSKT tanısı almış olguya ek ERG, CD34 çalışıldı. Kesitlerde yarık şeklinde lümene sahip vasküler yapılar, saçılmış eritositler içeren olguda tanı hemanjiyoendotelyoma olarak değişti.



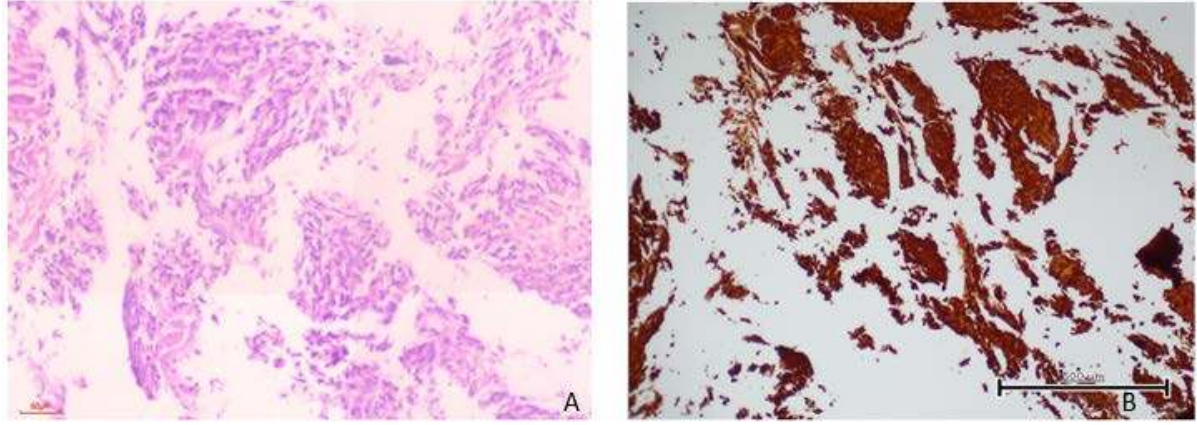
Şekil 24 Olgu 37 A-B-C H&E değişik çapta damarlar ve saçılmış eritrositer D- ERG pozitifliği

MPSKT tümör tanısı almış diğer olguda desmin, myogenin ve myoD1 pozitifliği ile tanı rabdomyosarkom olarak değiştirildi.(87)



Şekil 25 Olgu 87 A- H&E İğsi hücreler B- Myogenin pozitifliği

8 kayıtlı olguda tanı değiştirilmedi.

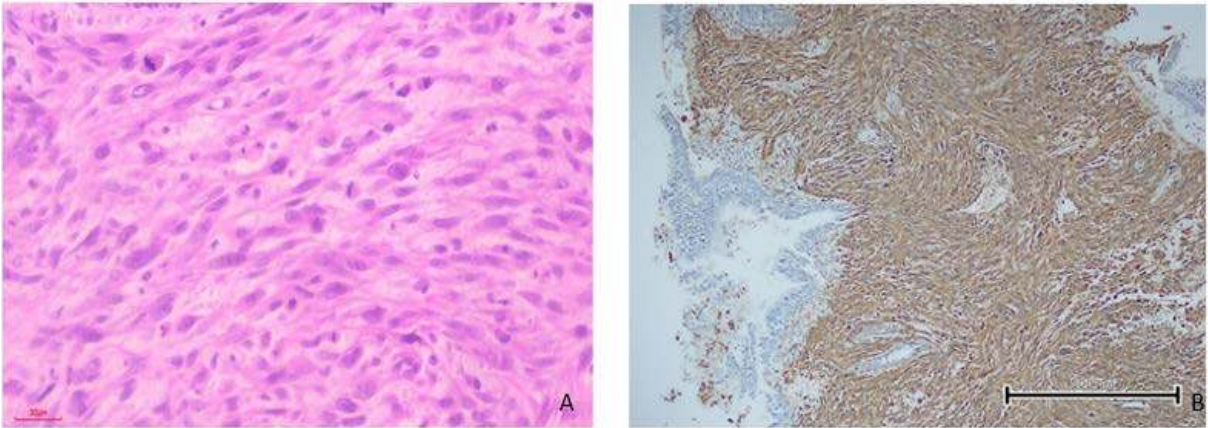


Şekil 26 Olgu 8 A- H&E İğsi tümör hücreleri B- S100 pozitifliği

40 numaralı anjiyomiksom tanısı almış olguda ropy kollajen demetleri, lipositler ve CD34 pozitifliği ile tanı iğsi hücreli lipom olarak değişti.

İğsi hücreli tümör tanısı verilmiş spesifiye edilememiş beş olgu mevcuttu. (28,46,47,52,66)

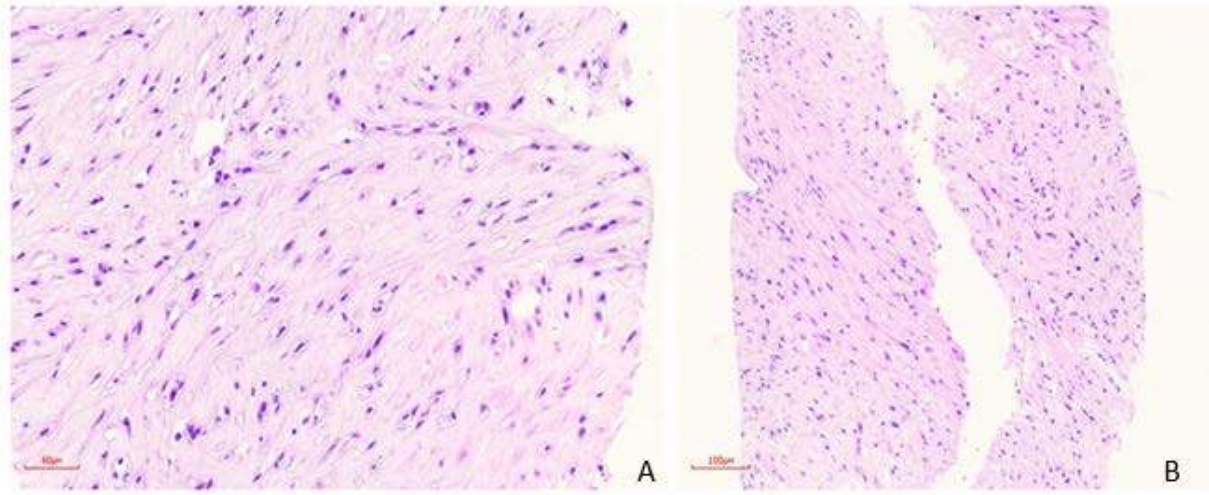
28 numaralı olguda detaylı anamnezin geriye dönük incelenmesi, SMA yaygın pozitifliği ile tanı LMS olarak değişti.



Şekil 27 Olgu 28 A- H&E küntü kenarlı atipik iğsi tümör B- SMA pozitifliği

46 numaralı olguda SMA fokal pozitifliği ile tanı nodüler fasiitis olarak verildi.

47 numaralı batın ön duvarı kaynaklı kitlesi olan olguda iğsi hücrelerden oluşmuş tümörde arada ganglion benzeri hücreler seçildi. SMA trenrayı şeklinde boyandı. Tanı proliferatif fasiitis olarak değiştirildi.



Şekil 28 Olgu 47 iğsi yer yer ganglion benzeri hücreler

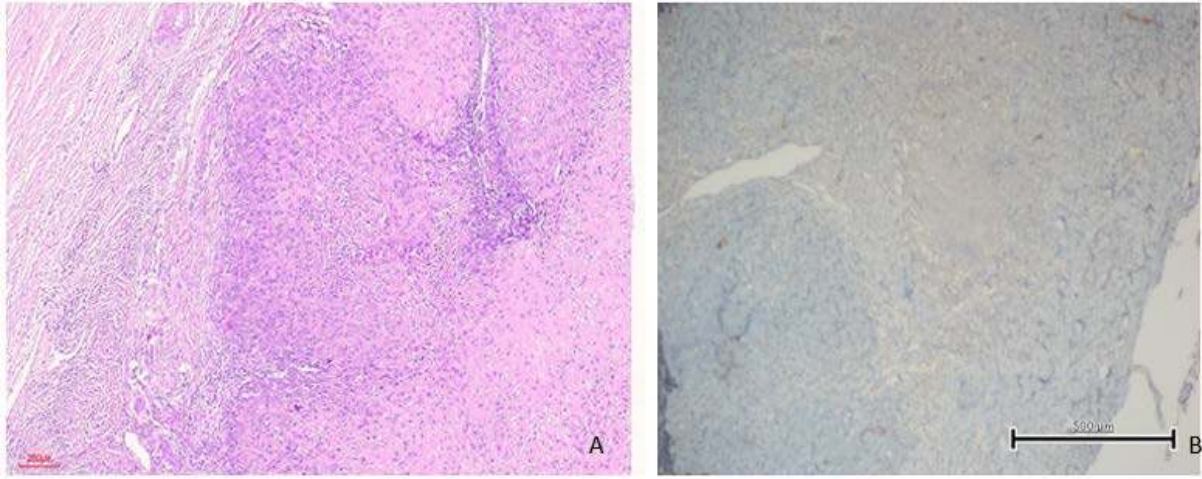
52 numaralı olguda yağ dokuya bal peteği şeklinde girişler gösteren iğsi hücrelerden oluşmuş tümöral lezyon izlendi. Yapılan çalışmada cd34 pozitif, Stat6 ve muc4 negatif izlendi. Tanı, yerleşimi de göz önüne alındığında DFSP olarak verildi.

66 kayıtlı olguda desmin, myogenin ve myoD1 pozitifliği ile tanı rabdomyosarkom olarak verildi.

27 numaralı olguda malign mezenkimal tümör tanısı pleomorfik dermal sarkom olarak değiştirildi.

Hemanjiyoendotelyoma tanılı olguda panCK çalışıldı, negatif izlendi. Histomorfolojik ve klinik bulgularla tanı kavernöz hemanjiyom olarak değişti. (49)

Epiteloid sarkom lehine yorumla raporlanmış olguda INI-1 kaybı gösterildi ve tanı doğrulandı(70)

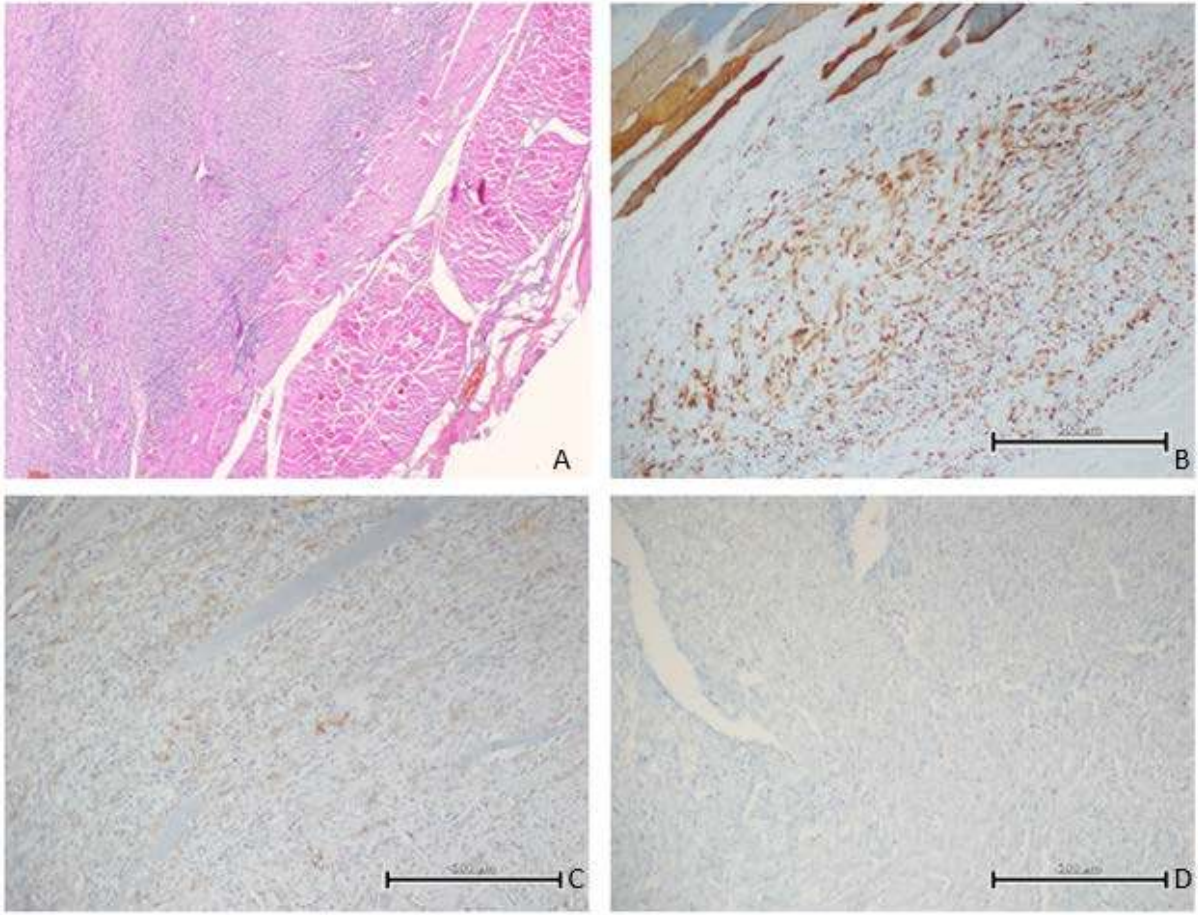


Şekil 29 Olgu 70 A- H&E iğsi- epiteloid tümör hücreleri B- INI-1 kaybı

Rabdomyosarkom lehine tanı almış iki olguda myogenin ve myoD1 negatifliği izlendi.(73,80)

73 kayıtlı, 43 yaşında dilde kitlesi olan olguda, yaygın infiltratif, iskelet kası içinde iğsi tümör hücreleri izlendi. Tümör SMA ile yaygın pozitif boyandı, desmin fokal alanlarda ve arada sıkışmış myositlerde pozitif boyandı. Aradaki myositlerde myogenin pozitif boyandı. Cd34, s-100, pan ck, muc4 ema negatif izlendi. Olguda arada sıkışmış miyositler dikkate alınıp, desmin myogenin ve myoD1 tümör komponentinde boyandığı sanılarak rabdomyosarkom tanısı verilmişti. Olgunun İHK çalışmaları ve H&E kesitleri yeniden incelendiğinde tümörün kası infiltre etmiş myofibroblastik hücrelerden oluştuğu görüldü. Bu bulgulara, oldukça tipik lokalizasyonu ile tanı düşük dereceli myofibroblastik sarkom olarak değişti.

Rabdomyosarkom tanılı olguda myogenin ve myoD1 negatifliği, desmin, kaldesmon ve SMA pozitifliği ile tanı leiomyosarkom olarak değişti.(80)



Şekil 30 Olgu 80 A-H&E iğsi tümör hücreleri B- SMA pozitifliği C- kaldesmon pozitifliği D- myogenin negatifliği

Kesin tanı verilememiş, miksofibrosarkom lehine yorumla raporlanmış olguya kondromiksoid fibrom tanısı verildi.(74) 27 yaşında kol yerleşimli kitlesi olan olguda yapılan kesitlerde kondromiksoid zeminde, mononükleer iğsi -yıldızlı hücreler ve çok çekirdekli dev hücrelerle ayrılmış lobüller izlenen tümöral lezyon görüldü. Hastanın görüntüleme bulgularından lezyonun kemik-kondroid doku kökenli olduğu bilgisine ulaşıldı. Lobüller, miksoid zeminde iğsi/yıldızlı hücreler izlenmesiyle miksofibrosarkom düşünülen olguda, kondroid materyelin seçilebilmesi, olgunun yaşı, tümörün lokalizasyonu ve radyolojik bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde kondromiksoid fibrom tanısı verildi. (74)

5-TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomları, seyrek görülen, pek çok alt gruptan oluşan, doğal gidişleri, biyolojileri ve tedavi cevapları birbirlerine benzemeyen, günlük rutinde patoloğu zorlayan, heterojen bir tümör grubudur. Bu nedenle yumuşak doku sarkomlarında yeni genetik çalışmalar ile sınıflamada değişiklikler, köken ortaklık ya da ayrılıkları ve yeni antitelerin tanımlanması doğaldır.

Çalışmamızda, dış merkezden tarafımıza konsültasyon olarak gelmiş, hiçbirisi kesin tanı almamış, yorumunda bir tanı lehine raporlanmış iğsi morfolojide 90 olgu incelendi. Tümörlere hepsine ilk incelemede CD34, CD68, EMA, Desmin, Vimentin, S100, SMA ve Ki67 uygulanmıştı. Bir kısmına myogenin, myoD1, SOX10 panCK gibi ek belirteçler de çalışılmıştı. Çalışma sürecinde tümörlere morfolojik özelliklerine göre TLE-1, MUC4, INI-1, Stat6, Beta katenin uygulandı. MDM-2 amplifikasyonu ve SS18 translokasyonu için FISH çalışıldı.

LGFMS, nadir görülen, FUS ve CREB3L2'yi içeren bir t(7;16) translokasyonu ile karakterize, derin yumuşak doku sarkomudur. Genç erişkinlerde gövde veya proksimal ekstremitelerde görülür. Morfolojik olarak fibrömiksoid stroma içinde girdapsı patern sergileyen monoton, iğsi hücrelerden oluşur. Monoton, sakin hücrelerden oluştuğundan benign mezenkimal tümörlerle de ayrımı yapılmalıdır[46].

LGFMS'un kesin tanısı t (7; 16) (q34; p11) ya da t (11; 16) (p11; p11) füzyon transkriptlerinin sitogenetik yöntemlerle göstermesiyle verilir. MUC4 LGFMS'lar için sensitif ve spesifik bir belirteç olduğu bildirilmektedir [47].

Sklerozan epitelioid fibrosarkom, alt ekstremitelerde görülen, yoğun sklerotik stromada gömülü, şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı epitelioid hücre yuvaları ve kordonlarından oluşur. SEF'lerin bir kısmında LGFMS benzeri alanlar içeren "hibrid" morfoloji izlenmesi, FUS yeniden düzenlenmelerinin olması ve % 70 oranda MUC4 pozitifliği izlenmesi LGFMS ile ilişkili bir alt grup olduğunu göstermektedir[59].

Doyle ve ark. 2011 yılında 309 yumuşak doku İHK ile MUC4 uygulamışlardır. LGFMS izlenen MUC4 pozitifliklerini FISH ile FUS gen yeniden düzenlenmesini göstererek konfirme etmişlerdir[47].

LGFMS olguların çoğunluğu, kıvrımlı veya bazen daha fasiküler bir büyüme modelinde, iğsi / yıldız hücrelerden oluşan kollajen ve miksoid alanlar içeren LGFMS'nin klasik özelliklerini

gösterirken, yedisinde hiperselülarite, dördünde belirgin hemanjioperistomatöz damar paterni, üçünde fokal epitelioid morfoloji, ikisinde fokal belirgin nükleer pleomorfizm izlenmiştir[47]. 49 LGFMS olgusunun tamamına yakını yaygın (47 olguda 5+; Bir olguda 4+; bir olguda 3+) ve yoğun (42 olguda güçlü; altı olguda orta; bir olgu zayıf MUC4 ile pozitiflik göstermiştir. LGFMS olgularında 37'sinde (% 75) EMA immünreaktivitesi saptanmıştır. Altı monofazik sinoviyal sarkomda (%30 oranında) (1 vakada 4+ güçlü; 1 vakada 2+ güçlü; 1 vakada 1+ güçlü; 2 vakada 1+ orta; 1 vakada 1+ zayıf) fokal boyanma izlenmiştir. Diğer tüm tümörlerde MUC4 negatif izlenmiştir. Bu duruma SS'daki epitelyal diferansiyasyonun neden olabileceği öne sürülmüştür. Morfolojik olarak sinovyal sarkomun LGFMS'a benzememesi, SS TLE-1 immünreaktivitesi ve SS18 translokasyon varlığı bu iki tümörün ayırımında MUC4 pozitifliğinin çok fazla kafa karışıklığına yol açmayacağı düşünülmüştür. MUC4'ün, LGFMS tanısında ve ayırıcı tanısında yer alan tümörlerden ayırmak için yararlı ve kullanışlı bir belirleyici olduğu sonucunu bildirilmiştir[47].

Çalışmamızda ilk tanıları LGFMS lehine olan yedi olgunun hiçbirinde MUC4 ile İHK'sal pozitiflik saptanmadı. Negatif saptanan 7 LGFMS olgusunun tanıları, biri MDM2 amplifikasyon saptanması ile dediferansiye liposarkom, biri ekstraskeletal miksoid kondrosarkom, biri dermatofibrom, biri atipik lipomatöz tümör, biri intramuskuler miksom, biri miksofibrosarkom, biri İMT olarak değiştirildi.

Ayırıcı tanı için MUC4 uygulanan 18 olgudan 17'sinde (6 fibromatozis, 5 FS, 2SS, 1SFT, 1MPSKT, 1 myofibroblastik sarkom, 1 iğsi hücreli mezenkimal tm) negatif izlendi. Birinde diffüz, güçlü pozitif boyandı. Bu olgunun ilk tanısı fibromatozis idi. Olgumuzda kesitlerde miksoid stromaya gömülü iğsi hücreler ve yer yer fibröz alanlar izlendi. Atipi, mitoz, nekroz izlenmedi.

Sakin histomorfolojik özellikleri, genç yaşta ve kitlenin yüzeysel yerleşimli olduğu olgularda LGFMS'la en sık karıştırılan benign antitilerden biri fibromatozistir. Fibromatozis LGFMS'dan makroskopik olarak belirgin tümör sınırı olmaması, çevre dokuya fasiküllerle uzanması ve kapsül izlenmemesiyle ayrılabilir. Ayrıca LGFMS'da görülen miksoid alanlar fibromatozislerde nadiren izlenir. Genellikle intraabdominal yerleşimli fibromatozis olgularında miksoid dejenerasyon görülse de, LGFMS tipik olan miksoid alanlardan fibröz alanlara kesin geçiş ve LGFMS tipik kıvrımlı damar paterni fibromatozislerde izlenmez. Tüm bunlara ek olarak fibromatoziste selülarite daha düşüktür ve hyalize kollajen daha sık izlenir[73].

Bu bulgulara ek yapılan İHK çalışmada beta-catenin negatif, MUC4 diffüz güçlü pozitif ve EMA fokal pozitif boyandı. 14 yaşında, kolda kitleyle başvuran olguda klinik bulguların da uyumlu olmasıyla son tanı LGFMS olarak verildi.

Ayırıcı tanı amaçlı uygulanan tüm tümörlerde negatif izlendi. Literatürde monofazik SS %30 oranında pozitiflik bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda uygulanan 2 SS olgusu da negatif izlendi. Bu bulgularla MUC4 spesifitesi ve sensitivitesinin yüksek olduğu görüldü. Ancak tek olguda pozitiflik saptandığından duyarlılık ve özgüllük hakkında kesin yorum yapılamadı.

Miksofibrosarkomlar, oldukça nadir görülen, ileri yaşta ve sıklıkla ekstremitelerde, yüzeysel yerleşimli tümörlerdir. Morfolojisi diğer miksoid tümörlerle benzer, spesifik bir İHK'sal belirtecinin olmaması ayırıcıda tanıda zorluk yaratır[74]. Doyle ve ark. yaptığı çalışmaya 40 miksofibrosarkom olgusu alınmış ve hiçbirinde MUC4 ile immünreaktivite gözlenmemiştir[47].

Çalışmamızda ilk tanısı LGFMS ve SFT lehine olan iki olguda sırasıyla MUC4 ve STAT6 negatif izlendi. LGFMS tanısı alan olgu 81 yaşında kolda kitleyle başvurmuştu. Yapılan kesitlerde tümörün hiposelüler, lobüle görünümde, miksoid zeminde, bir kısmı oval yuvarlak çekirdekli sitoplazmik uzantıları olan atipik hücrelerden oluştuğu görüldü. Seyrek dev hücreler izlendi. Tümörde bir kısmı yarık şeklinde, bir kısmı dilate olan proliferen konjesyone damarlar görüldü. Sitoplazmik müsin içeren vakuollü görünümde fibroblastlar (psödolipoblast) izlendi. Tümörün miksoid zeminde iğsi yer yer atipi içermeyen hücrelerden oluşmuş olması LGFMS akla getirmiş olsa da, lobüle görünümü, LGFMS tipik olan miksoid ve fibroz hibrid görünümün aksine sadece miksoid alanların izlenmesi, olgunun ileri yaşta olması ve MUC4 negatifliği ile tanı miksofibrosarkom olarak değiştirildi.

Diğer olgu ise, 73 yaşında erkek hastanın plevra kökenli tümörüne aitti. Tümörde miksoid zeminde iğsi/oval nükeluslara sahip, yer yer atipi izlenen tümör dikkati çekti. İlk tanıda CD34 negatif izlenmiş, literatürde CD34 negatif SFT mevcut olduğundan lokalizasyonu ve SFT %50'ye varan oranlarda miksoid değişiklikler olabileceği göz önüne alınarak SFT tanısı verilmişti[75]. Çalışmamızda tümöre STAT6, TLE-1 ve MUC4 uygulandı, negatif izlendi. Yeni kesitlerle yapılan incelemede SFT tipik geyik boynuzu damar paterni izlenmedi.

Miksoid görünümde akla gelen LGFMS MUC4 negatifliği ve atipi izlenmesiyle, miksoid iğsi hücreli lipom, liposit izlenmemesi ve S100 negatifliği ile, miksoid monofazik sinoviyal sarkom TLE-1 negatifliği ve tümör hücrelerinin yıldızsı görünümü ve miksoid stromanın çok baskın oluşu ile dışlandı. Lobüle, hiposelüler yıldızsı/iğsi hücrelerden oluşmuş tümöre,

olgunun yaşı da göz önüne alınarak, miksofibrosarkom tanısı verildi. Literatürde mediasten kaynaklı nadir olgu bildirilmiştir[76]. Hastanın detaylı klinik öyküsüne ulaşılamadığından primer/miksofibrosarkom plevra metastazı ayırımı net yapılamadı.

Soliter fibröz tümörler (SFT), değişken histomorfolojiye sahip, nadir görülen bir mezenkimal tümör. İlk olarak 1870'de Wagner tarafından plevrada tanımlanmıştır. İğsi hücrelerin kollajenöz stroma içinde belirli bir patern göstermeden dizelenmesiyle oluşur. Geyik boynuzu şeklinde vasküler yapılar tipiktir. Morfolojik spekturumu geniştir, farklı hücrelerden oluşan (yağ doku oluşturan, dev hücreli anjiofibrom, atipik ve malign SFT gibi) varyantları tanımlanmıştır. Bu nedenle SFT'nin ayırıcı tanısını da oldukça geniştir[77]. Ayırıcı tanıda birçok antiteyle morfolojik olarak benzemesi yanında, CD34 pozitifliği de kafa karıştırıcı olmaktadır. Ayrıca SFT olgularının % 5-10'u CD34 negatiftir. Bu durum tanı güçlüğüne neden olmaktadır[77].

SFT'de, tümör boyutu, infiltratif sınırlar, pleomorfizm, nekroz ve mitotik indeks $\geq 4/10$ BBA geçmişte kullanılan malignite kriterleridir ancak histomorfoloji ve klinik davranış arasındaki uyumsuzluk nedeniyle son yıllarda yeni risk sınıflandırma modellerinin geliştirilmiştir.

Demicco ve ark. yaş (55 veya 55 yaş altı ve üstü), tümör boyutu (5 cm'lik artışlarla <5 ila ≥ 15 cm) ve mitotik indeksi (0, 1 ila 3 veya $\geq 4/10$ BBA) içeren 3 katmanlı bir model geliştirmiştir[78]. Bu model daha sonra 79 SFT olgusunda doğrulanmış; dördüncü bir kriter olarak nekrozun eklenmesine ($< \%10$ veya $\geq \%10$) karar verilmiştir[78].

Yoshida ve ark. 49 SFT ve 159 non-SFT dahil ettikleri çalışmada; tüm SFT 'de STAT6 ile nükleer pozitiflik boyanma izlemiştir. Çalışmaya dahil edilen, 30 farklı tümör tipi içeren 159 non-SFT 'in sadece 4'ünde (%2,5), (2 LGFMS (2/7), 1 miksoid/yuvarlak hücreli LPS (1/9), 1 over fibromu (1/2)) STAT6 ile nükleer pozitif boyanma görmüşlerdir. Ayrıca çalışmadaki SFT olgularının hiçbirinde, sitoplazmik boyanma görülmezken , non-SFT olgularının 74'ünde (%47) farklı yoğunlukta sitoplazmik boyanma izlenmiştir[57].

Doyle ve ark.'nın tavşan poliklonal STAT6 antikoruyla yaptıkları çalışmada; 60'ı SFT (klasik, sellüler, atipik, malign) toplam 231 tümör değerlendirilmiştir. SFT'lerin 59'unda (%98) nükleer pozitiflik saptamıştır. Boyanma izlenmeyen bir olgunun malign karakterde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada sitoplazmik boyanma izlenmemiştir. Bu çalışmada STAT6 % 98 sensitivite saptanmıştır.

Ouladan ve ark. 80 SFT ve 385 SFT olmayan, benign/malign mezenkimal tümörü dahil ettikleri çalışmada, 70/80 SFT olgusunda CD34 pozitif izlenmişlerdir. Tavşan poliklonal

STAT6 ile yaptıkları İHKsal çalışmada 80/80 SFT (%100) nükleer güçlü pozitiflik, 8/80 (%10) zayıf sitoplazmik boyama raporlanmıştır. Nükleer STAT6 pozitifliği, SFT olmayanların bir kısmında 4/374 görülmüştür. Bu çalışmada, STAT6 için nükleer pozitiflik, SFT tanısında oldukça spesifik ve duyarlı bulunmuştur[79].

Çalışmamızda STAT6 tavşan monoklonal antikoru kullanıldı. SFT lehine yorumlanan dokuz olgunun altısında ve STAT-6 ile yaygın, güçlü nükleer pozitiflik saptandı. Ayırıcı tanıya aldığımız yedi olgunun birinde STAT6 yaygın güçlü nükleer pozitif izlendi. Önceden fibromatozis lehine yorumlanmış olguda beta katenin negatif, CD34 pozitif izlendi. Olguda belli bir yapısal patern izlenmemesi, yer yer geyik boynuzu görünümünde damarların seçilebilmesi ve immünohistokimyasal bulguları birleştirip tanı SFT olarak değiştirildi. Literatürde SFT %22'ye varan oranda beta-katenin nükleer pozitifliği görülmesine rağmen, olgumuzda nükleer pozitiflik izlenmedi[13].

İlk tanısı SFT lehine olup, STAT6 negatif izlenen olgularda birine histomorfolojik bulguları tekrar değerlendirildiğinde bir olguya miksofibrosarkom, birine lipomatöz tümör hücreleri, ropy kollajen varlığı ve CD34 pozitifliği ile iğsi hücreli lipom, birine tümör lokalizasyonu, sakin morfolojisi, SFT'de görülen karakteristik damar paterni olmaması ve beta-catenin pozitifliği ile fibromatozis olarak yeni tanı verildi.

Son tanı SFT olan olguların üçü eksizyonel biyopsi, üçü iğne biyopsi, biri hazır blok idi. Olgular 3 değişkenli risk modeline göre değerlendirildi. Eksizyonel biyopsilerde izlenen bulgular 'düşük risk grubu' ile uyumluydu. İğne biyopsi materyeline ait üç olguda yüksek risk grubunu düşündürecek bulgu izlenmedi. Hazır bloktaki tümör 'yüksek riskli' grupta yer aldı. Bu bulgularla literatür ile uyumlu olarak STAT6 spesifitesi ve sensitivitesi % 100 olarak saptandı.

Sinovyal sarkom, tüm yetişkin yumuşak doku sarkomlarının %5 ila %10'unu oluşturan yüksek dereceli bir malignitedir. Çocukluk çağında görülen sarkomlarda ikinci sıklıktadır. Sıklıkla genç erişkinlerde ekstremiteler yerleşimli olmakla birlikte her yaşta ve anatomik bölgede görülebilir. Sinovyal sarkom 3 histolojik alt tipte sınıflandırılır: Monofazik, (en yaygın) monomorfik iğsi hücrelerden oluşur; bifazik iğsi hücreler ve epitelyal komponentden oluşur; az diferansiye, genellikle belirgin nükleollere sahip hücre tabakalarından oluşur. SS, kromozom X üzerindeki bir SSX genini, kromozom 18 üzerindeki SYT genine (SS18 olarak da bilinir) kaynaştıran bir (X;18) translokasyonunun varlığı ile karakterizedir. Tanı için altın standart, uygun histomorfolojide, FISH veya RT-PCR ile karakteristik t(X;18) gösterilmesidir[80].

Terry ve ark.'nın 2007 yılında 421 benign ve malign yumuşak doku tümörünü içeren kapsamlı çalışmada sinovyal sarkomlarda TLE1 pozitifliğini 91/94 (% 97) bulmuştur. Non-SS ise, SFT 4/15, berrak hücreli sarkom 1/7, karsinosarkom 1/7, yüksek dereceli kondrosarkom 1/8, Ewing sarkom 1/13, MPSKT 4/88, GİST 1/35, leiomyosarkomlarda 1/41 oranında güçlü pozitiflik (2+, 3+) olduğunu görmüştür. UPS, fibrosarkom ve DFSPlerde TLE1 ile boyanması izlenmemiştir. Bu çalışmayla TLE1'in SS için oldukça sensitif bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak ayırıcı tanı için spesifik olmadığını, diğer tümörlerde de az da olsa immün reaksiyon gösterebileceğini üzerinde durulmuştur[58].

Kösemehmetoğlu ve ark. 163 yumuşak doku sarkomuna TLE1 uyguladıkları çalışmada, TLE-1 pozitifliğinin tümörde yaygınlığına göre skorlamıştır. Çalışmaya dahil edilen 20 SS olgusunun 18'inde (% 90) pozitif boyanma görülmüştür. TLE1'in sensitivitesi SS'da oldukça yüksek izlenmiştir. Ancak diğer sarkomlara da TLE1 çalışılmış ve bunların bir kısmında da yüksek oranda pozitiflik saptamışlardır[81].

Chuang ve ark. 135 olguya (50 SS ve 85 diğer yumuşak doku tümörü) TLE1 ve SS18 uyguladıkları çalışmada üç farklı skorlama sistemi kullanmışlardır. SS'ların 39-43/50 (% 78-86) kadarında ve diğer tümörlerin 9-15/85 (% 10-17) pozitiflik görülmüştür.

Terry ve ark. boyanma miktarı (zayıf, orta, güçlü) ve boyanma yüzdesi içeren skorlama sistemini kullanırken Kösemehmetoğlu çalışmasında sadece boyanma yüzdesi içeren skorlama sistemini kullanmıştır. Bu çalışma her üç şekilde de negatif olanların oranına bakılarak TLE1'in SS tanısı için iyi bir belirleyici olduğunu göstermiştir. TLE1 boyanmasının SS18-SSX varlığı ile korele olduğunu göstermişlerdir[66].

Qureshi ve ark. Yaptıkları çalışmada 177 olguda (89 SS, 27 ES, 13 LMS , 10 farklılaşmamış sarkom, 8 FS-DFSP ve 7 MPNST) TLE-1 antikorunu çalışmıştır. TLE-1 pozitifliğini yaygınlık ve yoğunluk olarak ayrı değerlendirip çıkan sonuçları toplanarak kümülatif skor elde etmişlerdir. Çalışmadaki tüm SS olguları TLE1 IHK pozitifliği göstermiştir. Buna karşılık 17 (%19,3) Non-SS olgusunda TLE1 pozitifliği gözlenmiş, Bu Non-SS olgularından 4'ü (%4,5) güçlü TLE1 pozitifliği, (%2,2) orta düzeyde pozitifliği ve 11'i (%12,5) zayıf pozitifliği sergilemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, TLE1'in SS tanısı için oldukça duyarlı ve nispeten spesifik bir IHK belirteci olduğunu gösterilmiştir ancak klinik, radyolojik korelasyon ve diğer immünohistokimyasal belirteçlerle kombinasyon yapmak gerektiği vurgulanmıştır[82].

Jagdis ve ark. 108 olguyu (35 SS,73 diğer tümörler) kapsayan çalışmalarında, TLE-1 boyanma skorunu derecelendirmiş. İlk immünohistokimyasal değerlendirmenin ardından,TLE1 pozitif olan veya önceden sinovyal sarkom tanısı konan olgularda SYT geninin ayrılması için FISH analizi ve/veya SYT-SSX gen füzyonu için RT-PCR yapılmıştır. TLE1, 35 SS tümünde pozitif (2+ veya 3+ yoğun nükleer immünoreaktivite) izlenmiştir. Bu SS olgularının tanısı moleküler testlerle doğrulanmıştır. Bu çalışma TLE1'i, şu anda mevcut olan diğer immünohistokimyasal belirteçlere kıyasla SS için oldukça duyarlı (%100) ve spesifik (%96) bulmuştur. Ayrıca t(X;18) tespiti için tek başına FISH kullanımının, %86 ile %97 arasında değişen bir duyarlılığa ve %100'e varan bir özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir[80].

Çalışmamızda ilk tanılarında SS lehine olan yedi olguya TLE-1 antioru çalışıldı. TLE-1 pozitifliği değerlendirilirlen Qureshi ve ark. literatürde belirttiği gibi, tümörde yaygınlığı ve şiddeti ayrı skorlanıp nihayi sonuca ikisinin toplamıyla gidildi. Bu skorlama sistemi ile TLE-1 antikorumun spesifitesi arttırmaya çalışıldı. Yedi SS olgusunun beşinde TLE1 pozitifliği diffüz, güçlü (+7) iki olguda fokal, güçlü pozitiflik (+6) saptandı. Yedi olguya FISH ile SS18 translokasyonu çalışıldı. Boyanma skoru toplamı +7 olan, beş olguda translokasyon saptandı olguların SS tanısını doğrulandı. Diğer iki olguya ayırıcı tanı için yeni kesitlerle inceleme yapıldı ve olguların detaylı klinik bilgilerine ulaşıldı. Olgulardan ilki, 35 yaşında erkek olup, akciğer yerleşimli kitle ile başvurmuştu, kitleye ait kesitlerde iğsi sarkomatöz komponent yanında, N/C oranı yüksek, küçük adalar oluşturmuş yuvarlak tümöral hücreler de dikkati çekti. Bu tümöral hücrelerin panCK ve EMA boyandığı izlendi. İğsi morfoloji sarkomatöz alanlarda nonspesifik bcl2, CD99 yaygın pozitifliği ve primitif hücrelerde PanCK fokal pozitifliğine dayanarak olguya SS lehine tanı verilmişti. Diğer olgu 70 yaş kadın olup, kitlesi uylukta lokalizeydi. Kesitlerde, iğsi, plemorfik hiperselüler görünümde tümöral lezyon izlendi. Detalı klinik öyküsüne ulaşıldığında 12 yıl önce akciğer yerleşimli kitlesinden plöropulmoner blastom tanısı öğrenildi. Hastanın bu tanıdan 4 yıl sonra midesine metastaz yaptığı öğrenildi. Olgulara uygulanan TLE-1 fokal güçlü (+5, +6) pozitif izlendi. Moleküler çalışmada SS18 translokasyonu saptanmadı. Akciğer yerleşimli kitle ile başvuran olguya plöropulmoner blastom, uylukta kitle ile başvuran olguya ise plöropulmoner blastom metastazı olarak tanımlar değiştirildi. İnfanlarda sık karşılaşılan bu tümörün literatürde erişkin-yaşlı olgularda da nadiren görülebileceği bildirilmiştir[75].

Ayırıcı tanı için 18 olguya uygulanan TLE1 antikorumunda önceki tanısı FS olan bir olguda +7 pozitiflik saptandı, olguya FISH çalışması yaptığımızda SS18 translokasyonunu izlendi ve tanı SS olarak değiştirildi.

Fibrosarkomlar ve monofazik sinoviyal sarkomlar birbiriyle sıklıkla karışan antitelendir. FS'da iğsi hücrelerin balıksırtı paterni SS daha yaygın ve daha belirgin izlenmesi, SS aksine EMA ve keratinlerle pozitiflik göstermemesi, kollajen ve kalsifikasyon gözlenmemesi ile SS'dan farkları olarak sayılabilir. Ancak İHK ve moleküler çalışma olmadan ayrımı oldukça zordur[27].

Böylece toplam SS olgularının sayısı 5'ten 6'ya yükseldi. Farklı tümörlere (desmoid mezotelyoma 0/1, UPS 0/1, MPSKT 0/1, nodüler fasiitis 0/1, fibromatozis 0/3, FS 0/5, RMS 0/2, ES 0/1, LMS 0/1) uyguladığımız TLE-1 ile skor 0 ile skor 5 arasında sonuç elde edildi ve bunlar negatif olarak yorumlandı. TLE-1 boyanma skoru 5, 4 ve 2 olan üç olguya (UPS0/1, LMS 0/1, DDLPS0/1) FİSH ile SS18 çalışıldı ancak translokasyon saptanmadı. Çalışmamızda bu bulgularla TLE1 yaygın güçlü pozitifliğinin (+7) spesifitesi ve sensitivitesi % 100 olarak saptandı. Bu bulgular eşliğinde TLE-1 yaygın, güçlü pozitifliğinde (+7) morfolojik bulgular ve hastanın klniği uyumlu ise moleküler çalışma yapılmadan SS lehine tanı verilebileceği , fokal ve daha düşük şiddetlerde pozitiflikte (+4,+5,+6) moleküler çalışmanın yararlı olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak TLE-1 SS tanısında oldukça duyarlı olduğu ancak spesifitesi kısmen düşük bulunmuştur.

Adiposit tümörler en sık görülen yumuşak doku neoplazisidir. Atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom ve DDLPS sırasıyla benign adipoz tümörlerden ve az diferansiye sarkomlardan ayırt etmek zor olabilir. 12q13-15 kromozomu üzerinde MDM2 ve CDK4 genlerinin amplifikasyonu karakteristiktir. Bu grup tüm liposarkomların % 40-45'ini oluşturmaktadır. 2019 DSÖ sınıflamasında liposarkomlar 5 katagoride incelenir; İyi diferansiye LPS, dediferansiye LPS, miksoid LPS,pleomorfik LPS, miksoid pleomorfik LPS. Binh ve ark. 559 yumuşak doku tümörü dahil ettikleri çalışmasında İHK, FISH ve CISH ile MDM2 ve CDK4 çalışmışlardır. Tümörler, 44 ALT/WDLPS, 61 dediferansiye LPS, 49 lipom ve 405 diğer yumuşak doku tümörlerini içermektedir. ALT-WDLPS/DDLPS olgularında MDM2 102/105 (% 97) ve CDK4 96/105 (% 92) ile, lipomların MDM2 ile 2/48, CDK4 ile 1/44 (% 2) oranında pozitif boyandığı izlenmiştir. ALT-WDLPS/DDLPS dışındaki sarkomlarda MDM2 % 19, CDK4 ile % 6 oranında pozitiflik saptanmıştır. MDM2'nin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 92 - % 97, CDK4'nın sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 83 - % 95 olarak bulunmuştur [83].

Kammerer-Jacquet ve ark. daha önce MDM2 ve CDK4 amplifikasyon FİSH ile gösterilmiş 101 tümörde MDM-2 ve CDK4 immünhistokimyasal yolla çalışmışlardır. İHKsal MDM2 spesifivetsi% 97.7, sensitivitesi %89.5; CDK4 spesifivetsi % 97.7, sensitivitesi % 68.4 bulunmuştur[84].

Miksoïd liposarkom, tüm liposarkomların %20 ila %30'unu oluşturur. Orta yaşta en yüksek insidans ile diğer liposarkom alt tiplerinden daha erken ortaya çıkar. Çocuk ve ergenlerde en sık görülen lipomatöz malignitedir. Morfolojik olarak, belirgin bir dallanan kapiller ağının eşlik ettiğı bir miksoïd stromada tek tip görünen, küçük, lipojenik olmayan iğsi hücrelerden oluşur. [85].

Scapa ve ark. 46'sı miksoïd LPS olan 300 olguluk çalışmalarında tavşan poliklonal DDIT3 belitecini çalışmışlar, miksoïd LPS'da nükleer pozitif olduğunu göstermişlerdir[85].

Anderson ve ark. 64 APLT ile yapmış oldukları çalışmada İHKsal CD34 (%63), S100 (%19) ve desmin (%28) için pozitiflik saptamışlar, MDM2 (%2) çok nadiren pozitifken, CDK4 pozitifliği (%12) biraz daha yaygın izlenmiştir. MDM2 FİSH çalışma ile hiçbir tümörde amplifikasyon izlenmemiştir. Ayrıca olguların %79'unda Rb ekspresyonu kaybı gözlemlenmiştir[86].

Diğer bir "yeni" adipositik tümör tipi olan miksoïd pleomorfik liposarkom, sıklıkla mediasten yerleşimli, çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan son derece nadir ve agresif bir neoplazidir[78, 87].

Çalışmamızda ilk tanı dediferansiye LPS lehine olan beş olgu mevcuttu, olgular histolojik olarak, boyut ve şekil olarak farklılık gösteren atipik lipojenik hücrelerden ve hafifçe büyümüş, genellikle hiperkromatik çekirdeklere sahip iğsi tümör hücrelerinden oluşuyordu. Olgulara FİSH ile MDM2 amplifikasyonu çalışıldı. İkisinde amplifikasyon görüldü ve tanı doğrulandı.

Amplifikasyon izlenmeyen bir olguda fokal zayıf S100 pozitifliği görüldü. Tanı MPSKT olarak değiştirildi.

MPSKT ve DDLPS, pleomorfik iğsi hücreli sarkomun 2 ana tipidir. MPSKT ve DDLPS'nin sadece histomorfolojik bulgularla ayırt edilmesi oldukça zordur. MPSKT genellikle monoton ve hafif pleomorfizm gösterir. Ancak MPSKT, yüksek oranda pleomorfizm gösterdiğinde, DDLPS ile karışabilir. Hastanın öyküsü (NF1 tanısı olup olmaması) ve İHK çalışmasının dikkatlice değerlendirilmesi ayırımında oldukça önemlidir[45].

Bir olguda, kesitlerde farklılaşmamış pleomorfik iğsi hücreler yanında, belirgin bir adipositik bileşen izlendi. DDLPS'da genellikle fibröz septalarda belirgin, farklı boyutta adipositler ve hiperkromatik çekirdekli dağınık atipik hücreler izlenmektedir. Pleomorfik LPS ise atipik hücreler genellikle matur yağ dokusu içinde saçılmış şekilde izlenmektedir. Ancak iki

tümörün ayırıcı tanısı FİSH ile MDM2 amplifikasyonu gösterilmesine dayanmaktadır.

Pleomorfik LPS amplifikasyon izlenmemektedir[88].

Bir olguda da monomorfik hücrelerin balıksırtı paterninde dizilimi, spesifik İHKsal veya moleküler bulgu görülmemesi nedeniyle fibrosarkom tanısı verildi. İğsi hücrelerin çevre yağ dokuya infiltrasyonu ilk tanı anında tümör komponenti gibi yorumlanıp LPS tanısı verildiği görüldü.

Ayrıca ayırıcı tanı için diğer tümörlere (Plöropulmoner blastom 0/2, UPS 0/3, dediferansiye kondrosarkom 0/1, Fibromatozis 0/1, MPSKT 0/1, Pleomorfik miksoid LPS0/1) FİSH ile MDM2 çalışıldı.

İlk tanısı LGFMS olan bir olguda, fibröz komponenti içinde iğsi, genelde sakin morfolojide, matür lipomatöz komponent de içeren tümör izlendi. Yer yer atipik hücreler dikkati çekti.

Testis yerleşimli tümörde FİSH ile MDM2 amplifikasyonu gösterilmeye çalışıldı, ancak konsültasyon vakası olan olguda muhtemel takip tespit artefaktına bağlı 2 kez tekrarlanmasına rağmen sonuç alınamadı. MUC4 immün belirteci de negatif olan olgunun tanısı lokalizasyonu ve morfolojik özelliklerine dayanarak ALT/iyi diferansiye liposarkom olarak değiştirildi.

Adiposit tümörleri en sık görülen yumuşak doku tümörleridir. ALT/ İyi diferansiye LPS en yaygın liposarkomdur ve karakteristik olarak retroperiton, spermatik kord/paratestiküler bölge ve ekstremitelerde izlenir. Mikroskopik olarak, çoğu iyi diferansiye LPS, fibröz septalarda ve büyük damarların duvarında lokalize hiperkromatik çekirdekli atipik hücreler, farklı boyutta adipositler ile karakterizedir. ALT ve iyi diferansite LPS, öncelikle tümörün anatomik yerleşimi ve rezektabilitesi açısından farklılık gösterir. Ekstremiteler veya gövdede oluşan ve rezeke edilebilen tümörlere ALT, retroperiton veya mediastende meydana gelen ve kenarlardan çıkarılması gereken tümörlere iyi diferansiye LPS denir DSÖ sınıflandırmasının beşinci baskısı, ALT ve iyi diferansiye LPS'yi aynı kategoride sınıflandırır. İyi diferansiye LPS kesin tanısı FİSH ile MDM2 amplifikasyonu gösterilmesine dayanmaktadır. MDM-2 ve CDK-4 immünohistokimyasal antikorları mevcut olsa da literatürdeki çalışmalar bu antikorların LPS için yeterince spesifik ve sensitif olmadığını göstermiştir[88].

Yetişkin FS en çok orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde (ortalama yaş 50) görülür, ancak nadiren çocuklarda da ortaya çıkabilir. FS, tanım gereği orta derecede bir pleomorfizmden fazlasını göstermeyen, nispeten monomorfik iğsi hücrelerinden oluşur; daha yüksek derecede pleomorfizm gösteren tümörler, UPS olarak sınıflandırılmalıdır. Neoplastik hücreler, karakteristik olarak uzun, geniş fasiküller halinde, şerit benzeri veya balıksırtı modelinde açılı olarak düzenlenir. Bazı FS, fibromatozisi taklit eden nispeten sakin bölgeler içerebilir.

İmmünohistokimya ile FS, vimentin pozitifdir, bazen fokal pozitif izlenebilir. Fibrosarkom

insidansı moleküler ve İHKsal yeni belirteçlerle tümörler spesifiye edildikçe giderek azalmaktadır. İHKsal panelde morfoloji ve lokalizasyona uygun, sitokeratinler, S100, CD34, SMA, desmin, miyogenin, CD31 ve SMARCB1'i (INI1) varlığı ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır[27].

İnfanıl fibrosarkom, 2 yaş altı çocuklarda ortaya çıkan morfolojik olarak erişkin fibrosarkoma benzeyen tümördür. ETV6-NTRK3 gen füzyonu tipiktir.

Çalışmamızda infanıl FS tanısı alan iki olguya myogenin ve myoD1 yapıldı ve iki olguda yaygı, güçlü pozitif boyandı. Tanıları rabdomyosarkom olarak değiştirildi.

İlk tanısı FS olan 13 olguya ek moleküler (SS18 translokasyonu, MDM2amplifikasyonu) ve İHKsal (TLE-1, STAT6, MUC4, INI-1) incelemeler yapıldı. Sekiz olgunun tanısı değişti. Beş olguda ek tetkitlerle spesifik bulgu görülmediğinden tanılar değişmedi.

İlk tanıları RMS ve FS olan iki olguya H-kaldesmon uygulandı, diffüz pozitif boyandı. H-Kaldesmon pozitifliği yanında olgularda desmin ve SMA pozitifliği de izlendiğinden tanıları LMS olarak değiştirildi. Ayırıcı tanı SFT, fibromatozis, FS, RMS olan olgularda H-kaldesmon ile hiçbirinde fokal veya diffüz pozitif boyanma görülmedi.

Epiteloid sarkom (ES), ilk olarak 1970 yılında Enzinger tarafından tanımlanan nadir bir yumuşak doku sarkomudur. Tipik olarak genç erişkinlerde, distal ekstremitelerinde dermis veya subkutis içinde veya derin yumuşak dokularda yavaş büyüyen bir nodül olarak ortaya çıkar. Bu konvansiyonel veya distal form, genellikle merkezde nekroz izlenen nodüller halinde düzenlenmiş içsi-poligonal epiteloid hücrelerden oluşur. Ayrıca pelviste lokalize proksimal form tanımlanmıştır. INI1'in immünohistokimyasal pozitifliği 96 ES vakası dahil olmak üzere 260 epiteloid malign tümörde incelenmiş, distal ve proksimal ES vakalarının yaklaşık %90'ında ekspresyon kaybı gösterilmiştir[89].

İlk tanısı ES olan 27 yaşındaki olguya INI1 uygulandı. Olguda içsi ve epiteloid hücrelerden oluşmuş, nodüler görünümde tümöral lezyon izlendi. İlk tanı anında lezyonda EMA, vimentin, CD34 pozitif izlendi. MelanA, HMB45 negatifliği ile malign melanom, S100 negatifliği ile MPSKT dışlandı. Çalışmamızda uyguladığımız INI-1 kaybı görülmesi ile tanı doğrulandı.

Agresif fibromatozis olarak da bilinen desmoid tipi fibromatozis (DTF), klonal bir fibroblastik/miyofibroblastik proliferasyondur. Histolojik olarak benign olmasına rağmen, desmoidler lokal olarak invazivdir ve yüksek bir lokal nüks oranı ile ilişkilidir, ancak metastatik potansiyelleri yoktur.

Janegova ve ark. yaptığı çalışmada 15 olguya beta katenin antikorunu çalışılmış, 11'inde (%73,3) nükleer pozitif bulunmuştur[90].

Zou ve ark. 26'sı desmoid tip, 19'u yüzeysel tip fibromatozis olmak üzere toplam 88 olguya immünohistokimyasal beta catenin çalışmıştır. Desmoid tip fibromatoziste duyarlılığı %48 bulunmuştur[91].

Carlson ve ark. 270 yumuşak doku tümörüne uyguladıkları immünohistokimyasal beta -katenin sonucunda, sporadik desmoid fibromatozis olgularının %80'inde (24/30) ve ailesel adenomatöz polipozis tanılı olguların %67'sinde (8/12) nükleer pozitiflik saptamışlardır.

Nükleer pozitiflik ayrıca 14/25 yüzeysel fibromatoziste (%56), 3/10 LGFMS (%30), 5/23 SFT (%22), 1/5 infantil FS(%20), 1/18 desmoplastik fibroblastomda (%6) ve 1/21 GİST (%5) görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen diğer tümör tiplerinde(Nörofibromlarda,

schwannom, nodüler fasit, LMS, İMT, fibroma, tendon kılıfı lipofibromatozis, Gardner fibromu, kalsifiye aponörotik fibroma, fibromatoz kolli) pozitiflik saptamamışlardır[13].

İlk tanısı fibromatozis/desmoid tümör olan 23 olgunun 20'sine beta-katenin çalışıldı. Üç olgu dokudaki muhtemel takip tespit artefaktından, immünohistokimya çalışmada dokular döküldüğünden, 2 kez çalışılmış olmasına rağmen sonuç elde edilemedi. 17 olguda beta katenin nükleer pozitif izlendi. Ayrıca desmoid mezotelyoma olgusunda beta katenini pozitif izlendi. Literatürde mezotelyomalarda %79 oranında beta-katenin nükleer ve/veya sitoplazmik pozitiflik bildirilmiştir[92].

İMT 0/4, nodüler fasiitis 0/2, LGFMS 0/1, SFT 0/7, MPSKT 0/1 olgularına uyguladığımız beta katenini negatif izlendi.

İnflamatuar miyofibroblastik tümör (IMT), intermediate grade miyofibroblastik/fibroblastik hücrelerden oluşan plazma hücresi, lenfositlerden zengin inflammatuar hücre infiltrasyonu içeren neoplazidir. ALK'nın çeşitli ortak genlerle genetik füzyonu karakteristiktir.

Çalışmamızda dört olguda İMT tanısı verildi ancak elimizde uygun ALK klonu (5A4, D5F3) bulunmadığından çalışma yapılamadı[93].

Kondromiksoid fibroma, kondroblastik derivasyondan kaynaklanan yavaş büyüyen, iyi huylu, nadir bir kemik tümörüdür. Sıklıkla 2.-3. Dekadda izlenir. Tümör lobül, miksoid zeminde içsi-yıldızlı hücreler içerir. Miksoid zeminde içsi- yıldızlı hücreler içerdiğinden miksofibrosarkomla karışabilir. kontrolde vimentin, kondromiksoid fibromlar SMA ve S100 pozitifdir[94].

Çalışmamızda 27 yaşında, kolda kitlesi olan olguyada miksofibroid, nodüler görünümde, içsi yıldızlı hücrelerden oluşmuş tümör izlendi. Radyolojik bulgularından kitlenin kemik-

kondroid doku kaynaklı olduğu öğrenildi. Olgunun genç yaşta olması, kitlenin sakin morfolojik özellikte olması ve kondroid zeminin seçilmesiyle tanı kondromiksoid fibrom olarak değiştirildi.

Düşük dereceli miyofibroblastik sarkom (LGMS), oldukça nadir görülen, baş boyun yerleşimli, özellikle dil ve ağız boşluğunda lokalize miyofibroblastlardan oluşan tümördür. Sıklıkla erişkinlerde görülür. İnfiltratif bir büyüme paterni ile karakterizedir ve iskelet kası lifleri arasında neoplastik hücreler izlenmektedir. Tümör SMA pozitifdir. İskelet kası içinde neoplastik hücreler izlendiğinden myogenin ve myoD1 İHK çalışması değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır[95].

Çalışmamızda dil yerleşimli kitleyle başvuran erişkin olguda kas liflerini infiltre etmiş miyofibroblastik hücreler izlendi. Yaygın infiltratif görünümde tümörde yer yer atipi dikkati çekti. Tanı anında yapılan desmin, myogenin ve myoD1 iskelet kasını boyamıştı. Olguya bu İHK yanlış yorumlanıp rabdomyosarkom tanısı verilmişti. Olgudaki SMA pozitifliği, dil yerleşimli kitlesi ve tümör hücrelerinin miyofibroblast görünümünde olmasıyla tanı miyofibroblastik sarkom olarak değiştirildi.

Çalışmamıza işsi morfolojide, kesin tanı verilememiş konsültasyon vakası olan 90 olgu dahil edildi. Tanı anında yapılan İHK çalışmasına ek TLE-1, STAT6, MUC4, INI-1, Beta-catenin ve SS18, MDM-2 moleküler çalışması yapıldı. 90 olgunun 52'sinde yorumunda bahsedilen tanıdan başka bir kesin tanı verildi. Tanı değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p<0,05$) 31 olguda tanı grubu da değiştirildi. Genel tanı grupları değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) Kesin tanıya giderken öncelikle detaylı anamnezin bilinmesi, olgunun yaşı, tümörün lokalizasyonu gibi klinik bulgulara ulaşılmasıyla ek İHK ve moleküler çalışmaya gerek olmadan 24 olguda (%26,6) kesin tanıya gidildi. 56 olguda (%62,2) ek İHK çalışmalar/ yapılan İHK'ların dikkatlice yorumlanması ile kesin tanı kondu. Çalışmamızda 10 olguda (%11,1) moleküler çalışma ile tanı verildi. Yorumda belirtilen tanı değişimine katkı da en çok İHK çalışmadan (32 olgu, %61,5) alındı. Detaylı anamnez ve klinik bilgi ile 16 olgu (%32) moleküler çalışma ile 3 olgunun (%5,7) tanısı değiştirildi. Bu bulgular eşliğinde kesin tanıya gidilirken hasta klinik bilgi, öykü ve tümör morfolojisine uygun İHK çalışmalarla büyük oranda tanıya ulaşıldı.

İşsi morfolojide tümöre yaklaşırken öncelikle tümörde reaktif lezyonlar/benign tümörlerin

malign tümörlerden ayrımı yapılmalıdır. Küçük büyütme ile başlayıp lezyonun kuşbakışı görülmesi sağlanmalıdır. Bu büyütmede lezyonun derinliği, boyutu, üstündeki cilt ve derindeki fasya ile ilişkisi ve büyüme paterni (ekspansif ya da infiltratif) saptanabilir. Küçük büyütmede değerlendirilmesi gereken en önemli özellik, lezyonun neoplastik mi reaktif mi olduğudur. Bu büyütmede yapısal patern, hücrelerin görünümü, organizasyonu ve stroma özellikleri değerlendirilir. Malign yumuşak doku tümörlerinin tanısal yaklaşımında en kritik nokta, sarkomu; sarkom benzeri benign lezyonlardan ayırmaktır. Psödosarkomatöz reaktif lezyonların çoğu yüzeysel yerleşimlidir. Morfoloji ile birlikte immünohistokimya yumuşak doku tümörlerinin tanısında esas yardımcıdır. Tümörlerin morfolojilerine ve klinik bilgilerine uygun başlangıç İHKsal panel seçilmelidir. İHKsal çalışma ile sonuçlandırılmayan, kesin tanı verilemeyen olgularda moleküler çalışma yararlı olabilir.

6-SONUÇLAR

1. Çalışmaya 90 olgu alındı.
2. Olguların tamamının tanısı içsi hücreli mezenkimal tümör/ malign mezenkimal tümör olup, spesifik tanımlar yorumla verilmiştir. Ayrıca 7 olguda spesifik tanıya yönelik yorum yapılmamıştır.
3. Ortalama yaş 47,39; ortalama yaş 48'dir.
4. Olguların 46'si (% 51) kadın, 44'ü (% 49) erkekti.

5. Olguların 27'si alt ekstremité, 13'ü üst ekstremité, 14'ü gövde, 2'si retroperiton, 6'sı baş boyun, 13'ü visseral, 5'i inguinal bölge yerleşimli idi. Hazır parafin blok konsültasyon olarak gönderilen 10 olguda lokalizasyona ulaşamadı

6. DSÖ 2019 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre ilk tanıda olguların 64'ü fibroblastik/myofibroblastik, 11'i kökeni belirsiz yumuşak doku tümörü, üçü periferik sinir kılıfı tümörü, beşi lipomatöz tümör, biri çizgili kas tümörü, biri vasküler tümör grubundadır. Olguların beşi sınıflandırılmamış ve malign mezenkimal tümör olarak tanı almıştır. Çalışma sonunda olguların 46'sı fibroblastik/myofibroblastik, 13'ü kökeni belirsiz yumuşak doku tümörü, sekizi lipomatöz tümör, altısı düz kas tümörü, dördü periferik sinir kılıfı tümörü, dördü çizgili kas tümörü, üçü vasküler tümör, biri kemik grubunda tanı almıştır. Olguların 5'i bu kemik-yumuşak doku tümör grupları dışında tanı almıştır

7. Çalışmaya dahil edilen 90 olgunun toplam 52'sinin tanısı değiştirildi. Olgulara morfolojik bulgular, detaylı klinik öykü, uygulanan yeni İHK'sal belirleyiciler ve moleküler testler ile yeniden tanı verildi.

8- Çalışmada yedi olguya Soliter Fibröz Tümör tanısı verildi. Altı olguda başlangıç tanısı yorumda Soliter Fibröz Tümör lehine iken, bir olguda fibromatozis idi. Olguların üçü eksizyonel, üçü iğne biyopsi, biri hazır bloktu. Hazır blokta üçlü risk grubuna göre malign SFT tanısı verildi. STAT6 spesifitesi ve sensitivitesi % 100 olarak saptandı

9- Altı olguya Sinoviyal Sarkom tanısı verildi. 5'inde ilk tanı yorumla Sinoviyal Sarkom lehine iken, birinde fibrosarkomdu. Olgularda TLE1 pozitifliği (yaygın, güçlü,+7) izlendi. SS18 FISH çalışması ile tanı doğrulandı. Diğer olgulara ayırıcı tanı için uygulanan TLE-1 negatif izlendi. Çalışmada bu bulgularla TLE1 spesifitesi ve sensitivitesi % 100 olarak saptandı.

10- İki olgu plöropulmoner blastom tanısı aldı. Önceki tanıları sinoviyal sarkom lehine idi. Olguların detaylı klinik öyküsüne ulaşarak tanıya gidildi. Ek çalışmada TLE+1 fokal güçlü pozitif (+5, +6) izlendi. Yapılan SS18 FISH çalışmada translokasyon görülmedi.

11- 17 olguya fibromatozis/ desmoid tümör tanısı verildi. Olguların tümünün önceki tanısı fibromatozis/demoid tümör lehineydi. Yapılan beta-catenin immünhistokimyasal incelemede nükleer pozitiflik saptandı.

12- İki olgu nodüler fasiitis tanısı aldı. Bir olgunun önceki tanısı yorumla fibromatozis, diğerinin işsi hücreli mezenkimal tümördü. Yapılan immünhistokimya çalışmada beta-catenin negatif, SMA tren rayı paterninde pozitif boyandı.

13- Bir olgu proliferatif fasiitis tanısı aldı. İlk tanısı fibromatozis lehine olan olguda, beta-catenin negatifliği ve hastanın detaylı klinik öyküsüyle bu tanıya gidildi.

14-Bir olgu düşük dereceli fibromiksoid sarkom tanısı aldı. Olgunun önceki tanısı fibromatozis lehine idi. Yapılan MUC4 ile yaygın güçlü pozitiflik saptandı. İlk tanısı düşük dereceli fibromiksoid sarkom olan yedi olgu dahil, ayırıcı tanı için uygulanan MUC4 ile hiçbirinde pozitif boyanma görülmedi. MUC4 spesifitesi ve sensitivitesinin yüksek olduğu görüldü.

15-İki olguya miksofibrosarkom tanısı verildi. Olguların birinin ilk tanısı yorumda soliter fibröz tümör, diğerinin düşük dereceli fibromiksoid sarkomdu. Yapılan immünohistokimya çalışmada STAT6, MUC4 negatifliği ve morfolojik bulgularla tanıya gidildi.

16- Bir olguya ekstraskeletal miksoid kondrosarkom tanısı verildi. Olgunun önceki tanısı düşük dereceli fibromiksoid sarkom lehineydi. Olguda MUC4 negatifliği ve morfolojik ve radyolojik bulgularla tanıya gidildi.

17- Üç olguya dediferansiye liposarkom tanısı verildi. İlk tanıları da dediferansiye liposarkom lehine olan iki olguda FISH ile MDM-2 amplifikasyonu saptandı. Önceki tanısı fibrosarkom lehine olan olguda dokuya bağlı sebeplerden FISH çalışması değerlendirmeye uygun değildi. Lipoblastlar ve iyi diferansiye lipomatöz alanlar görüldüğünden dediferansiye liposarkom tanısına gidildi.

18-Önceki tanısı düşük dereceli fibromiksoid sarkom lehine olan bir olgunun tanısı miksoid zeminde, iğsi hücre baskın morfolojik alanların yanında atipik lipoblastlar içeren lipomatöz alanlar izlendi. Tanı atipik lipomatöz tümör olarak değişti. Olguda dokuya bağlı sebeplerle muhtemel takip tespit artefaktından FISH çalışması değerlendirilemedi.

19- Bir olgu miksoid pleomorfik liposarkom tanısı aldı. Önceki tanısı dediferansiye liposarkom lehineydi. FISH çalışmada MDM-2 amplifikasyonu izlenmedi.

20-Bir olgu iğsi hücreli lipom tanısı aldı. Önceki tanısı yorumda soliter fibröz tümördü. STAT-6 negatif izlendi. CD34 pozitifliği ve morfolojik bulgularla tanı değiştirildi.

21-İlk tanısı iğsi hücreli mezenkimal tümör olan bir olguda, immünohistokimyasal çalışmada, SMA, desmin yaygın, caldesmon fokal pozitifliğiyle tanı leiomyosarkom olarak değiştirildi.

22- Dört olgu rabdomyosarkom tanısı aldı. İki olgunun önceki tanısı infantil fibrosarkom, birinin malign periferik sinir kılıfı tümörü, birinin iğsi hücreli mezenkimal tümör lehineydi. Yapılan ek immünohistokimya çalışmada olgularda desmin, myogenin, myoD1 yaygın pozitif izlendi.

23- Dört olguya inflamatuvar myofibroblastik tümör tanısı verildi. Olguların önceki tanısı, düşük dereceli fibromiksoid sarkom, undiferansiye pleomorfik sarkom, fibromatozis ve fibrosarkomdu. Ek immünohistokimyasal çalışmada beta-catenin, STAT6, MUC4 negatifti. Elimizde uygun ALK klonu (5A4, D5F3) bulunmadığından tanı doğrulanamadı.

- 24- Beş olgu fibrosarkom tanısı aldı. Olguların önceki tanıları da fibrosarkom lehineydi.
- 25-Çalışmamızda önceki tanıları undiferansiye pleomorfik sarkom olan üç olguda tanı değişmedi.
- 26-İki olgu dermal pleomorfik sarkomu tanısı aldı. Olguların önceki tanıları undiferansiye pleomorfik ve malign mezenkimal tümördü. Lezyonun lokalizasyonu ve morfolojik özelliklerine göre tanı değiştirildi.
- 27- Üç olgu malign periferik sinir kılıfı tümörü tanısı aldı. Olgulardan birinin önceki tanısı da malign periferik sinir kılıfı tümörüydü. Bir olguda ilk tanı fibromatozis idi, olgununNF-1 sendromu tanılı olması ve S100 pozitifliğiyle tanı değişti. Bir olguda önceki tanı yorumda dediferansiye liposarkomdu, FISH ile MDM-2 amplifikasyonu olmamsı ve S100 pozitifliği ile tanı değiştirildi.
- 28-Bir olguya desmoid mezotelyoma tanısı verildi. Olgunun önceki tanısı fibromatozis idi. Beta katenin nükleer pozitif izlenen olguda detaylı klinik öykü, radyolojik bulgularla bu tanıya gidildi.
- 29- İlk tanısı fibromatozis olan olguya, morfolojik bulguları ve CD34 pozitifliği, beta-catenin negatifliği ile dermatofibrosarkoma protuberans tanısı verildi.
- 30- Bir olgu schwannom tanısı aldı. Olgunun ilk tanısı içsi hücreli mezenkimal tümör idi. S100 pozitifliği ve morfolojik bulgularıyla tanısı değiştirildi.
- 31- Bir olgu hemanjiyoendotelyoma tanısı aldı. Olgunun ilk tanısı malign periferik sinir kılıfı tümörüydü. CD34, ERG pozitifliği ve morfolojik bulgularla tanı değiştirildi.
- 32- Önceki tanısı undiferansiye pleomorfik sarkom olan olguya detaylı klinik öykü radyolojik ve mikroskopik bulgular ile osteosarkoma dediferansiye kondrosarkom tanısı verildi.
- 33- İlk tanısı epiteloid sarkom olan olguda INI-1 kaybıyla tanı doğrulandı.
- 34-Bir olgu düşük dereceli myofibroblastik sarkom tanısı aldı. Olgunun önceki tanısı rabdomyosarkom idi. Yapılan ek myogenin ve myoD1'in tümörde negatifliği, yaygın SMA, pozitifliğiyle tanı değiştirildi.
- 35-Kesin tanı verilememiş, miksofibrosarkom lehine yorumla raporlanmış olguya morfolojik ve klinik öyküsü detaylı incelenerek kondromiksoid fibrom tanısı verildi
- 35- Bir olguya dermatofibrom, bir olguya pyojenik granulom, bir olguya kavernoöz hemanjiyom tanısı verildi.
- 36- Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 90 olgunun 52'sinde tanı değiştirildi. Tanı değişiminde en çok immünohistokimyasal çalışmadan yararlanıldı.(%61, 5). 16 olguda sadece detaylı öykü ve klinik bilgiler eşliğinde tanı değiştirildi. (%32) Özetle içsi morfolojide tümöre bakarken öncelikle tümör/reaktif lezyon ayrımı yapılmalı, tümör olduğuna karar verildiğinde

benign/malign ayrımı yapılmalıdır. Hastanın klinik bulguları(yaş, tümör lokalizasyonu, detaylı anamnezi) ve yapılan immünohistokimya çalışmanın iyi değerlendirilmesiyle büyük oranda tanıya gidilebilmektedir. Nadir bazı olgularda moleküler çalışmalarla tanı desteklenmelidir.

7-KAYNAKLAR

1. Goldblum JR, F.A., Weiss SW, *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*,. 2020: Philadelphia. p. 5-1249.
2. JR, G., *soft tissue*, in *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 2017: philadelphia. p. 1810-1893.
3. Antoneuscu CR, B.J., Cunha IW, Dei Tos AP, Fletcher CDM, Folpe AL, Goldblum JR, Hornick JL, Oda Y, *Soft tissue and bone tumours / edited by WHO Classification of Tumours Editorial Board*, in *WHO Classification of Tumours Editorial Board*, W.V. Lokuhetty D., Cree IA, Editor. 2020, International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France. p. 1-318.
4. N. Çomunoğlu, A.Ç., S. Dervişoğlu, *Malign Yumuşak Doku Tümörlerine Patolojik Yaklaşım*. Türkiye Klinikleri; 2017. 2(Tıbbi patoloji özel konular): p. 109-21.
5. Deyrup, A.T. and S.W. Weiss, *Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world*. Histopathology, 2006. 48(1): p. 42-50.
6. Kilpatrick, S.E., *Histologic prognostication in soft tissue sarcomas: grading versus subtyping or both? A comprehensive review of the literature with proposed practical guidelines*. Ann Diagn Pathol, 1999. 3(1): p. 48-61.
7. Molloy, A.P., B. Hutchinson, and G.C. O'Toole, *Extra-abdominal desmoid tumours: a review of the literature*. Sarcoma, 2012. 2012: p. 578052.
8. Kreuzberg, B., et al., *Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various locations*. Eur J Radiol, 2007. 62(2): p. 180-5.
9. H. GÖKÇE, S.T., T.ÖZGÜR, E.ATİK DOĞAN, M.YALDIZ, S.AKKÜÇÜK, R.ÖZDEN, İ.YETİM, A.KALACI, M.TEMİZ, *Superficial and Deep Situated Fibromatoses: Similar Histomorphologic Appearance but* Different Biological Behavior. Mustafa Kemal Üniv.Tıp Derg, 2013(16).
10. Barak, S., Z. Wang, and M. Miettinen, *Immunoreactivity for calretinin and keratins in desmoid fibromatosis and other myofibroblastic tumors: a diagnostic pitfall*. Am J Surg Pathol, 2012. 36(9): p. 1404-9.
11. Kruse, A.L., et al., *Aggressive fibromatosis of the head and neck: a new classification based on a literature review over 40 years (1968-2008)*. Oral Maxillofac Surg, 2010. 14(4): p. 227-32.
12. Salas, S., et al., *Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation*. J Clin Oncol, 2011. 29(26): p. 3553-8.
13. Carlson, J.W. and C.D. Fletcher, *Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature*. Histopathology, 2007. 51(4): p. 509-14.
14. Rodriguez, F.J., et al., *Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems*. Acta Neuropathol, 2012. 123(3): p. 295-319.
15. Jokinen, C.H., et al., *Diagnostic implications of podoplanin expression in peripheral nerve sheath neoplasms*. Am J Clin Pathol, 2008. 129(6): p. 886-93.

16. Pekmezci, M., et al., *Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas*. Mod Pathol, 2015. **28**(2): p. 187-200.
17. Ö.Yapıcıer, S.E., *Histopathology of Schwannomas*. Türk Nöroşir Derg, 2016(26(Ek Sayı 1)): p. 1-7.
18. Sbaraglia, M., E. Bellan, and A.P. Dei Tos, *The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives*. Pathologica, 2021. **113**(2): p. 70-84.
19. E.KANGAL , Ö.Y., *Soft Tissue Perineurioma*. İKSSTD, 2019(11(2)): p. 110-112.
20. Hornick, J.L. and C.D. Fletcher, *Soft tissue perineurioma: clinicopathologic analysis of 81 cases including those with atypical histologic features*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(7): p. 845-58.
21. Ariza, A., J.M. Bilbao, and J. Rosai, *Immunohistochemical detection of epithelial membrane antigen in normal perineurial cells and perineurioma*. Am J Surg Pathol, 1988. **12**(9): p. 678-83.
22. Folpe, A.L., et al., *Expression of claudin-1, a recently described tight junction-associated protein, distinguishes soft tissue perineurioma from potential mimics*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(12): p. 1620-6.
23. Thway, K., et al., *Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies*. Ann Diagn Pathol, 2016. **25**: p. 64-71.
24. Horenstein, M.G., et al., *Indeterminate fibrohistiocytic lesions of the skin: is there a spectrum between dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans?* Am J Surg Pathol, 2000. **24**(7): p. 996-1003.
25. Tantcheva-Poor, I., et al., *Vascular congenital dermatofibrosarcoma protuberans: a new histological variant of dermatofibrosarcoma protuberans*. Am J Dermatopathol, 2012. **34**(4): p. e46-9.
26. Abbott, J.J., A.M. Oliveira, and A.G. Nascimento, *The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(4): p. 436-43.
27. Folpe, A.L., *Fibrosarcoma: a review and update*. Histopathology, 2014. **64**(1): p. 12-25.
28. Dasgupta, R., J. Fuchs, and D. Rodeberg, *Rhabdomyosarcoma*. Semin Pediatr Surg, 2016. **25**(5): p. 276-283.
29. E. M. YORULMAZ, Y.A., Y. YILMAZ, *Pediatric Üriner Rabdomyosarkom; Yeni Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi*. Türkiye Klinikleri, 2020(Ürogenital Sistemin Nadir Rastlanan Tümörleri: Olgular Penceresinden Literatürün Taranması): p. 23-8.
30. Chrisinger, J.S.A., et al., *Epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcoma with FUS-TFCP2 or EWSR1-TFCP2 fusion: report of two cases*. Virchows Arch, 2020. **477**(5): p. 725-732.
31. Skapek, S.X., et al., *Rhabdomyosarcoma*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 1.
32. Kaseb, H., J. Kuhn, and H.M. Babiker, *Rhabdomyosarcoma*, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

33. Chen, S., E.R. Rudzinski, and M.A. Arnold, *Challenges in the Diagnosis of Pediatric Spindle Cell/Sclerosing Rhabdomyosarcoma*. Surg Pathol Clin, 2020. **13**(4): p. 729-738.
34. Alaggio, R., et al., *A Molecular Study of Pediatric Spindle and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: Identification of Novel and Recurrent VGLL2-related Fusions in Infantile Cases*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 224-35.
35. Agaram, N.P., et al., *MYOD1-mutant spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcoma: an aggressive subtype irrespective of age. A reappraisal for molecular classification and risk stratification*. Mod Pathol, 2019. **32**(1): p. 27-36.
36. Leiner, J. and F. Le Loarer, *The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update*. Virchows Arch, 2020. **476**(1): p. 97-108.
37. I. CANDANER, G.A.O., *Rabdomiyosarkomlar*. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics, 2017(2017;2(2)): p. 165-72.

38. George, S., et al., *Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma*. J Clin Oncol, 2018. **36**(2): p. 144-150.
39. B. YAMAN, T.A., *Yumuşak Dokunun Liposarkom ve Leiomyosarkomu*. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics, 2017(2(2)): p. 184-92.
40. Miyajima, K., et al., *Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis*. Histopathology, 2002. **40**(4): p. 353-9.
41. B. YAMAN, T.A., *Yumuşak Dokunun Liposarkom ve Leiomyosarkomu*. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics 2017. **2**(2): p. 184-92.
42. Baranov, E., et al., *A Novel SS18-SSX Fusion-specific Antibody for the Diagnosis of Synovial Sarcoma*. Am J Surg Pathol, 2020. **44**(7): p. 922-933.
43. Pelmus, M., et al., *Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical reassessment of 60 t(X;18)(SYT-SSX)-positive cases*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(11): p. 1434-40.
44. Le Guellec, S., et al., *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Is a Challenging Diagnosis: A Systematic Pathology Review, Immunohistochemistry, and Molecular Analysis in 160 Patients From the French Sarcoma Group Database*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(7): p. 896-908.
45. Makise, N., et al., *Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status*. Am J Surg Pathol, 2018. **42**(5): p. 656-664.
46. Vernon, S.E. and P.A. Bejarano, *Low-grade fibromyxoid sarcoma: a brief review*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(9): p. 1358-60.
47. Doyle, L.A., et al., *MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(5): p. 733-41.
48. Armstrong, S.M. and E.G. Demicco, *What's new in fibroblastic tumors?* Virchows Arch, 2020. **476**(1): p. 41-55.
49. Hornick, J.L., *Novel uses of immunohistochemistry in the diagnosis and classification of soft tissue tumors*. Mod Pathol, 2014. **27 Suppl 1**: p. S47-63.
50. Smith, T.A., et al., *Usefulness of cytokeratin subsets for distinguishing monophasic synovial sarcoma from malignant peripheral nerve sheath tumor*. Am J Clin Pathol, 1999. **112**(5): p. 641-8.
51. Dahl, D., *The vimentin-GFA protein transition in rat neuroglia cytoskeleton occurs at the time of myelination*. J Neurosci Res, 1981. **6**(6): p. 741-8.
52. Heyderman, E., K. Steele, and M.G. Ormerod, *A new antigen on the epithelial membrane: its immunoperoxidase localisation in normal and neoplastic tissue*. J Clin Pathol, 1979. **32**(1): p. 35-9.
53. Theaker, J.M., et al., *Epithelial membrane antigen and cytokeratin expression by meningiomas: an immunohistological study*. J Clin Pathol, 1986. **39**(4): p. 435-9.
54. CR., T., *Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist*. 1994: W B Saunders Co; Subsequent edition.
55. Yamazaki, F., et al., *Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(4): p. 523-530.
56. Fletcher, C.D., *Recently characterized soft tissue tumors that bring biologic insight*. Mod Pathol, 2014. **27 Suppl 1**: p. S98-112.
57. Yoshida, A., et al., *STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors*. Am J Surg Pathol, 2014. **38**(4): p. 552-9.
58. Terry, J., et al., *TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 240-6.
59. Doyle, L.A., et al., *MUC4 is a sensitive and extremely useful marker for sclerosing epithelioid fibrosarcoma: association with FUS gene rearrangement*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(10): p. 1444-51.
60. Yalçın, Ö. and G. Kulduk, *Fluorescence in Situ Hybridization in Pathology*. Eur Arch Med Res, 2018. **34**(0): p. 46-47.

61. Amary, M.F., et al., *Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma*. Mod Pathol, 2007. **20**(4): p. 482-96.
62. Brisson, M., et al., *MRI characteristics of lipoma and atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma: retrospective comparison with histology and MDM2 gene amplification*. Skeletal Radiol, 2013. **42**(5): p. 635-47.
63. Kashima, T., et al., *Sensitivity of MDM2 amplification and unexpected multiple faint aliphoid 12 (alpha 12 satellite sequences) signals in atypical lipomatous tumor*. Mod Pathol, 2012. **25**(10): p. 1384-96.
64. Bridge, R.S., et al., *Molecular diagnosis of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in routinely processed tissue: a comparison of two FISH strategies and RT-PCR in malignant round cell tumors*. Mod Pathol, 2006. **19**(1): p. 1-8.
65. Bakrin, I.H., F.A. Hussain, and S.E. Tuan Sharif, *Transducer-like enhancer of split 1 (TLE1) expression as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma and its association with morphological features*. Malays J Pathol, 2016. **38**(2): p. 117-22.
66. Chuang, H.C., et al., *Reappraisal of TLE-1 immunohistochemical staining and molecular detection of SS18-SSX fusion transcripts for synovial sarcoma*. Pathol Int, 2013. **63**(12): p. 573-80.
67. An, J., et al., *Clinicopathological features of 70 desmoid-type fibromatoses confirmed by β -catenin immunohistochemical staining and CTNNB1 mutation analysis*. PLoS One, 2021. **16**(4): p. e0250619.
68. Hornick, J.L., P. Dal Cin, and C.D.M. Fletcher, *Loss of INI1 Expression is Characteristic of Both Conventional and Proximal-type Epithelioid Sarcoma*. The American Journal of Surgical Pathology, 2009. **33**(4): p. 542-550.
69. Tay, T.K.Y., et al., *Correlating SS18-SSX immunohistochemistry (IHC) with SS18 fluorescent in situ hybridization (FISH) in synovial sarcomas: a study of 36 cases*. Virchows Arch, 2021. **479**(4): p. 785-793.
70. Mariño-Enriquez, A., et al., *Atypical Spindle Cell Lipomatous Tumor: Clinicopathologic Characterization of 232 Cases Demonstrating a Morphologic Spectrum*. Am J Surg Pathol, 2017. **41**(2): p. 234-244.
71. Clay, M.R., et al., *MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry: Should It Be Used in Problematic Differentiated Lipomatous Tumors?: A New Perspective*. The American Journal of Surgical Pathology, 2016. **40**(12): p. 1647-1652.
72. Le Guellec, S., et al., *Are Peripheral Purely Undifferentiated Pleomorphic Sarcomas With MDM2 Amplification Dedifferentiated Liposarcomas?* The American Journal of Surgical Pathology, 2014. **38**(3): p. 293-304.
73. Meng, G.Z., et al., *Low-grade fibromyxoid sarcoma versus fibromatosis: a comparative study of clinicopathological and immunohistochemical features*. Diagn Cytopathol, 2009. **37**(2): p. 96-102.
74. Oda, Y., et al., *Low-grade fibromyxoid sarcoma versus low-grade myxofibrosarcoma in the extremities and trunk. A comparison of clinicopathological and immunohistochemical features*. Histopathology, 2004. **45**(1): p. 29-38.
75. Dermawan, J.K.T., et al., *CD34-negative Solitary Fibrous Tumor: A Clinicopathologic Study of 25 Cases and Comparison With Their CD34-positive Counterparts*. American Journal of Surgical Pathology, 2021. **Publish Ahead of Print**.
76. Gopalratnam, K., et al., *A Case of Myxofibrosarcoma in an Unusual Thoracic Location*. Case Rep Oncol, 2016. **9**(1): p. 39-44.
77. Tariq, M.U., et al., *The many faces of solitary fibrous tumor; diversity of histological features, differential diagnosis and role of molecular studies and surrogate markers in avoiding misdiagnosis and predicting the behavior*. Diagn Pathol, 2021. **16**(1): p. 32.
78. Kallen, M.E. and J.L. Hornick, *The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology?* Am J Surg Pathol, 2021. **45**(1): p. e1-e23.

79. Ouladan, S., et al., *Differential diagnosis of solitary fibrous tumors: A study of 454 soft tissue tumors indicating the diagnostic value of nuclear STAT6 relocation and ALDH1 expression combined with in situ proximity ligation assay*. Int J Oncol, 2015. **46**(6): p. 2595-605.
80. Jagdis, A., et al., *Prospective evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(12): p. 1743-51.
81. Kosemehmetoglu, K., J.A. Vrana, and A.L. Folpe, *TLE1 expression is not specific for synovial sarcoma: a whole section study of 163 soft tissue and bone neoplasms*. Mod Pathol, 2009. **22**(7): p. 872-8.
82. Qureshi, M.B., et al., *Diagnostic Utility of TLE1 (Transducer-Like Enhancer of Split 1) in Distinguishing Synovial Sarcoma from Mimicking Tumors*. Int J Gen Med, 2021. **14**: p. 9173-9179.
83. Binh, M.B.N., et al., *MDM2 and CDK4 Immunostainings Are Useful Adjuncts in Diagnosing Well-Differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma Subtypes: A Comparative Analysis of 559 Soft Tissue Neoplasms With Genetic Data*. The American Journal of Surgical Pathology, 2005. **29**(10): p. 1340-1347.
84. Kammerer-Jacquet, S.F., et al., *Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry*. Hum Pathol, 2017. **59**: p. 34-40.
85. Scapa, J.V., et al., *DDIT3 Immunohistochemistry Is a Useful Tool for the Diagnosis of Myxoid Liposarcoma*. The American Journal of Surgical Pathology, 2021. **45**(2): p. 230-239.
86. Anderson, W.J., C.D.M. Fletcher, and V.Y. Jo, *Atypical Pleomorphic Lipomatous Tumor: Expanding Our Current Understanding in a Clinicopathologic Analysis of 64 Cases*. The American Journal of Surgical Pathology, 2021. **45**(9): p. 1282-1292.
87. Creytens, D., *What's new in adipocytic neoplasia?* Virchows Arch, 2020. **476**(1): p. 29-39.
88. Anderson, W.J. and V.Y. Jo, *Pleomorphic liposarcoma: Updates and current differential diagnosis*. Semin Diagn Pathol, 2019. **36**(2): p. 122-128.
89. Chbani, L., et al., *Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group*. Am J Clin Pathol, 2009. **131**(2): p. 222-7.
90. Janegova, A., et al., *Immunohistochemical evaluation of potential molecular targets of desmoid-type fibromatosis*. Pol J Pathol, 2021. **72**(3): p. 252-260.
91. Zou, Y., et al., *Comparison of β -Catenin and LEF1 Immunohistochemical Stains in Desmoid-type Fibromatosis and its Selected Mimickers, With Unexpected Finding of LEF1 Positivity in Scars*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2018. **26**(9): p. 648-653.
92. Dai, Y., C.W. Bedrossian, and C.W. Michael, *The expression pattern of beta-catenin in mesothelial proliferative lesions and its diagnostic utilities*. Diagn Cytopathol, 2005. **33**(5): p. 320-4.
93. Zhu, J., et al., *Comparison of pathological, radiological, and prognostic features between cellular schwannoma and non-cellular schwannoma*. Eur J Radiol, 2021. **141**: p. 109783.
94. Grewal, A.M., et al., *Primary chondromyxoid fibroma of the orbit: An orbital mass with calcification*. Indian Journal of Ophthalmology, 2019. **67**(12): p. 2110-2113.
95. Mentzel, T., *Myofibroblastic sarcomas: a brief review of sarcomas showing a myofibroblastic line of differentiation and discussion of the differential diagnosis*. Current Diagnostic Pathology, 2001. **7**(1): p. 17-24.