



Aynı Kitle İçerisinde Dermatofibrosarkom Protuberans ve Miksofibrosarkom, Çok Nadir Olgu Sunumu

Dermatofibrosarcoma Protuberans and Myxofibrosarcoma in the Same Mass, Very Rare Case Report

Elif Gökçe Devecioğlu, Nazlı Sena Şeker

SBU Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Diyarbakır, Turkey

ABSTRACT

We present a very rare case of composite tumor consisting of dermatofibrosarcoma protuberans and intermediate grade myxofibrosarcoma with in the same mass. Our case is a protruded mass on the skin, which has been present for years under the right chest of a 58-year-old female patient, and has been growing recently. Both tumor components, which are adjacent to each other macroscopically, have continuity with each other and extend to the subcutaneous tissue. Microscopically, distinct connection areas were also observed between them. Besides known fibrosarcoma transformation of dermatofibrosarcoma protuberans, cases that are rarely transformed into pleomorphic sarcoma are known. However, in our case, the existing of two different tumors with in the same mass suggests that dermatofibrosarcoma protuberans may also transform into a myxofibrosarcoma, which has not been previously reported in the literature.

Key words: dermatofibrosarcoma protuberans; myxofibrosarcoma; mesenchymal tumor

ÖZET

Biz aynı kitle içerisinde dermatofibrosarkom protuberans ve orta dereceli miksofibrosarkom birlikteliğinin izlendiği çok nadir bir kompozit tümör vakası sunmaktayız. Vakamız, 58 yaşında kadın hastaya ait, sağ göğüs altında yıllardır mevcut olan, son zamanlarda büyüme gösteren deri üzerinde protrüde kitledir. Makroskopik olarak yan yana olan her iki tümör bileşeninin de birbiri ile devamlılığı mevcut olup, subkutan dokuya kadar uzanmaktadır. İki tümör arasında mikroskopik olarak da belirgin bağlantı alanları görülmüştür. Dermatofibrosarkom protuberans vakalarında fibrosarkom transformasyonu yanı sıra nadiren pleomorfik sarkom transformasyonu gösteren olgularda bildirilmektedir. Bizim olgumuzda aynı tümör içerisinde iki ayrı tümörün izlenmesi dermatofibrosarkom protuberanslar vakalarının daha önce literatürde bildirilmemiş miksofibrosarkoma da dönüşebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: dermatofibrosarkom protuberans; miksofibrosarkom; mezenkimal tümör

Giriş

Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) nadir görülen, lokal rekürrens oranları yüksek, metastaz oranı düşük bir deri tümörüdür¹. DFSP olguları, yavaş büyüyen, deri renginde ya da kahverenkli plak şeklinde ortaya çıkan ve zamanla nodül haline gelen lezyonlardır. DFSP'ye sebep olan etken tam bilinmemekle birlikte, hasar gören deri bölgesinde ortaya çıkması (örneğin eski bir yara yeri ya da dövme yeri olması gibi) nedeniyle bunun bir etken olabileceği düşünülmektedir². DFSP'nin bir çok varyantı tanımlanmıştır, bunlar; myoid, plak benzeri, granuler hücreli, sklerotik, atrofik, miksoid, pigmente (Bednar), atrofik ve fibrosarkomatöz transformasyon gösteren DFSP'dir³. Pür veya predominant miksoid DFSP çok nadirdir ve diğer miksoid mezenkimal neoplazmlardan ayrımı gereklidir⁴. DFSP'lerin %85-90'ında, COL1A1-PDGFβ füzyon genini oluşturan spesifik bir kromozomal translokasyon t(17;22) gösterilmiştir⁵.

DFSP uniform işsi hücrelerden oluşan, storiform pattern gösteren bir tümördür ve subkutan yağ dokuya, bal peteği paterninde invazyon gösterir. Mitotik aktivite düşüktür, çoğu olguda sıklıkla <5/10 BBA'dır. Tümör hücreleri CD34 ile diffüz pozitiflik gösterirken, keratin, S100, Faktör 13a ve kas belirleyicileri negatiftir. Myoid nodüllerde aktin pozitifliği görülebilir. Fibrosarkomatöz transformasyon (FS) olguların küçük bir kısmında gözlenir. FS, fasikuler ya da balık sırtı patern gösteren, artmış mitotik aktivite (genellikle >5 mitoz/BBA) ve nükleer atipi olarak tanımlanmaktadır. Fibrosarkomatöz transformasyon gösteren olgularda lokal rekürrens ve metastaz risklerinin arttığı düşünülmektedir⁶. DFSP tedavisi geniş cerrahi eksizyondur.

İletişim/Contact: Elif Gökçe Devecioğlu, SBU Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Diyarbakır, Turkey • **Tel:** 0505 860 94 58 • **E-mail:** elif_doglu@hotmail.com • **Geliş/Received:** 20.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 09.12.2020

ORCID: Elif Gökçe Devecioğlu, 0000-0001-6705-3068 • Nazlı Sena Şeker, 0000-0003-4588-7250

Adjuvan radyoterapi, cerrahi sınır negatif olgularda önerilmemektedir. DFSP klasik sistemik terapiye yanıt vermemektedir. Avrupa ekolü, lokal rekkürrens gösteren olgularda ve metastatik olgularda “imatiniib” kullanılmaktadır. Cerrahi eksizyonu zor olan olgularda tümör boyutunda küçülme yaparak faydalı bir terapötik ajan olduğu gösterilmiştir⁷.

Miksofibrosarkom ise ilk olarak 2002 yılında DSÖ sınıflamasına girmiştir⁸. Sıklıkla hafif bir erkek predominansı ile yaşlı erişkinlerde, sıklıkla ekstremitelerde subkutanöz yavaş büyüyen kitle olarak ortaya çıkar⁹. Mikroskopik olarak, miksoid zeminde değişken sellülariteye sahip bir tümördür. Tümör hücreleri fusiform, yuvarlak ya da stellat şekilde, hafif eozinofilik sitoplazmalı olabilen ve atipik geniş nükleuslu hücrelerdir. Tümörlerin çoğunda kurvilineer damar yapısı dikkati çeker. Tümör hücreleri ya da inflamatuvar hücreler damarlar etrafında yoğunlaşır¹⁰. Fransa ulusal kanser kontrol merkezleri federasyonu (FNLC) ‘na göre dereceleme 1, 2 ve 3 olarak yapılmaktadır. Hiposellüler MFS derece 1, yüksek sellülarite, yüksek mitoz ve nekroz içeren olgular derece 3, arada kalan olgular ise derece 2 olarak kabul edilmektedir^{11,12}. Derece 2 ve 3 tümörler metastaz riski olduğu için malign kabul edilirken, derece 1 tümörler ise lokal agresif tümör olarak kabul edilir¹³. MFS için şimdiye kadar spesifik bir kromozomal değişiklik tanımlanmamıştır¹¹.

Bu olguda çok nadir olan, aynı tümör kitlesinde hem makroskopik hem mikroskopik olarak bitişik görünümde DFSP ve orta dereceli miksofibrosarkom olgusu sunmaktayız.

Olgu Sunumu

58 yaşında kadın hasta, sağ göğüs altında beş yıldır var olan, yavaş büyüyen kitle şikâyeti ile başvurmuştur. İki yıl önce dış merkezde alınan tru-cut biyopsi materyali patoloji sonucu dermatofibrosarkom protuberans olarak raporlanmıştır. Hasta bu dönemde eksizyonu kabul etmemiştir. Hasta kitlenin son birkaç ay içinde hızlı büyüme gösterdiğini belirtmektedir. Hastanemize başvurduğunda sağ meme altında, 20 cm çapında nodüler, yüzeyi deri ile ayrı renkli, ortasında geniş ülserasyon gözlenen kitle izlenmiştir (Şekil 1). Uygulanan PET-BT sonucuna göre, tanımlanan büyük kitle içerisinde nekroza sekonder hipometabolik alanlar yanı sıra, biri 103x78 mm boyutlarında yumuşak doku dansitesinde kitlesel lezyonda artmış FDG tutulumu (SUVmax 10,0) ve bu tümör ile anatomik devamlılık gösteren, en büyüğü 29x50 mm boyutlu birkaç adet kitle/nodüler lezyonda artmış

FDG tutulumu (SUV max 7,3) saptanmıştır. Kitleye geniş cerrahi geniş eksizyon uygulanmıştır.

Makroskopik incelemede, üzerinde 23×10 cm boyutunda bir alanı ülsere deri elipsi bulunduran 23×12×11 cm boyutlarında deri-deri altı eksizyon materyalidir. Yapılan seri kesitlerde deri altında 11,5×10 cm boyutlarında, sert kıvamlı, yer yer kanamalı, yer yer nekroz alanları içeren nodüler lezyon ile buna bitişik 4,5 cm çapında jelatinöz görünümde, balık eti kıvamında sınırları belirgin solid ayrı bir lezyon daha izlenmiştir. Küçük lezyon tabandan kendi kapsülü ile ayrılmış görünümündedir.

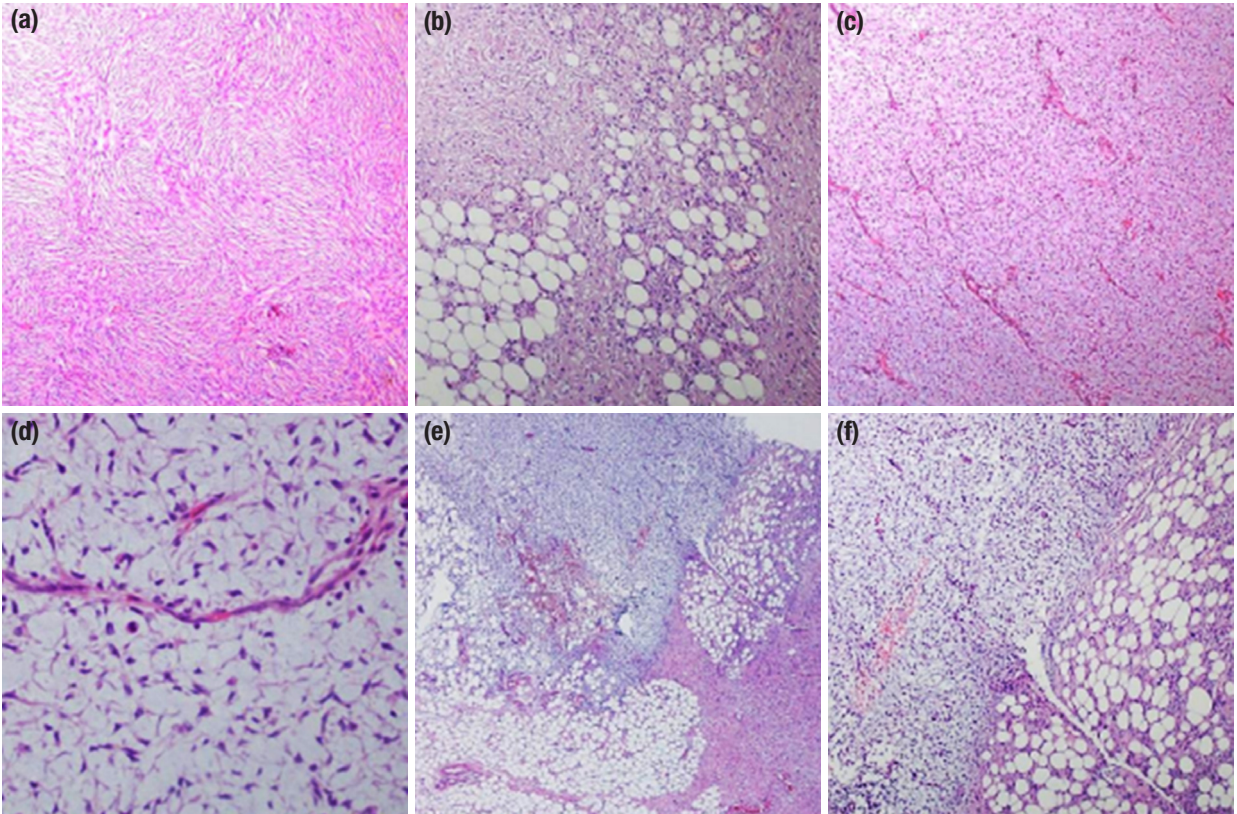
Mikroskopik olarak ise iki kitlenin morfolojisi tamamen farklı izlenmiştir. Sert kıvamlı büyük tümör, kapsülü bulunmayan, monoton iğsi hücrelerden oluşan, storiform patern gösteren (Şekil 2a) çevre yağlı dokuya bal peteği tarzında (Şekil 2b) invazyon gösteren mezenkimal tümör olarak izlenmiştir. Lezyon içerisinde fokal nekroz alanları dikkati çekmiştir. Nadir mitoz izlenmiştir (3–4/10 BBA). Jelatinöz görünümde olan küçük kitle ise miksoid matriks içerisinde, düzgün sınırlı, itici tarzda yağlı dokuya invazyon yapan atipik stellat/fusiform hücrelerden oluşan kapsülü bulunmayan mezenkimal tümör olarak izlenmiştir (Şekil 2c). Mitoz 8–9/10 BBA’dır. Tümör içerisinde karakteristik olan ince duvarlı, elonge, geniş açıyla kavisli dağınık damarlardan oluşan (kurvilineer) belirgin vasküler ağ yapısı dikkati çekmiştir (Şekil 2d). Mikroskopik olarak bu iki kitle arasında kapsül ya da arada stroma izlenmemekte, birbirinin devamı şeklinde gözükmektedir (Şekil 2e, 2f).

Uygulanan immunohistokimyasal çalışmada büyük tümör CD34 ile diffüz pozitif olup (Şekil 3a), S100 ile fokal soluk pozitif, aktin desmin gibi düz kas belirleyicileri ile negatif, e-GİST dışlamak için yapılan C-kit ile negatiftir. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %5’dir (Şekil 3b). Tariflenen morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular ışığında mevcut kitleye DFSP tanısı konmuştur. Küçük miksoid kitlenin ise diğer miksoid mezenkimal tümörler ile ayırıcı tanı yapılması gerekmiştir. Miksoid DFSP başta olmak üzere, miksoid liposarkom, miksofibrosarkom ve düşük dereceli fibromiksosarkom ve miksoid morfoloji gösterebilen nörofibrom, anjiomiksom gibi bazı benign antiteler de ayırıcı tanıda düşünülmüştür.

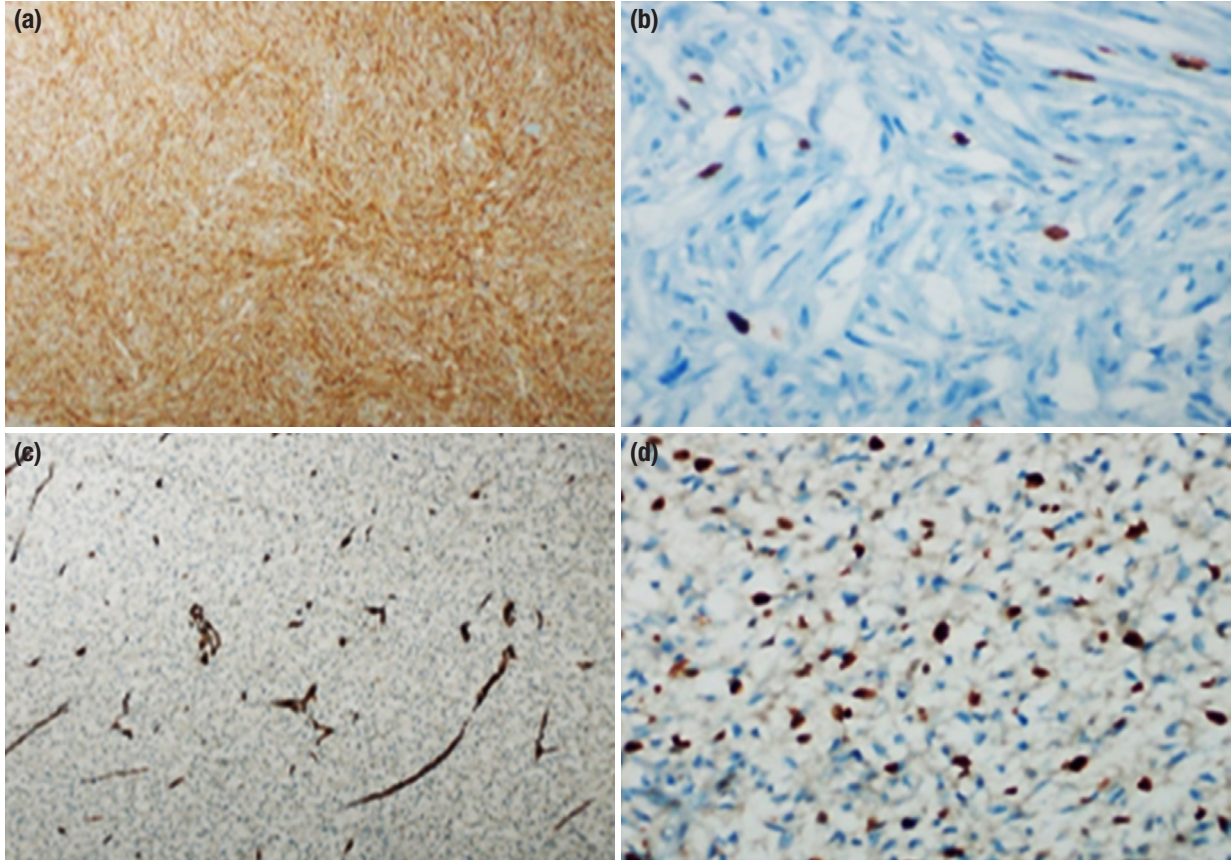
Ayırıcı tanı için uygulanan immunohistokimyasal belirleyicilerden, CD34 negatifliği (Şekil 3c) ile miksoid DFSP ve anjiomiksomdan, S100 negatifliği ile nörofibromdan ve MDM2-CDK4 negatifliği ile miksoid liposarkomdan ayrımı yapılmıştır. Mikroskopik olarak miksoid zeminde,



Şekil 1. Sağ göğüs altı yerleşimli, deriden protrüde, yüzeysel ülser görünümünde, nodüler kitlesel lezyonun makroskopik görünümü.



Şekil 2. a-f. DFSP storiform pattern (H&E, x100) (a); DFSP subkutan yağ dokuya bal peteği invazyon (H&E, x100) (b); Miksofibrosarkom (H&E, x100) (c); MFS karakteristik vasküler pattern (H&E, x200) (d); DFSP ve MFS geçiş alanı (H&E, x100) (e); DFSP ve MFS geçiş alanı (H&E, x40) (f).



Şekil 3. a–d. DFSP CD34 immünohistokimya (H&E, ×100) (a); DFSP Ki-67 immünohistokimya (H&E, ×400) (b); MFS CD34 immünohistokimya (H&E, ×100) (c); MFS Ki-67 immünohistokimya (H&E, ×400) (d).

klasik vasküler paterni ve stellat hücrelerden oluşması, deri altında izlenmesi ve iyi sınırlı, nodüler formasyon göstermesi nedeniyle de düşük dereceli fibromiksosarkom ayrımı yapılmış olup, mevcut morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ışığında “Miksofibrosarkom” tanısı konuşmuştur. Lezyonun Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %40’tır (Şekil 3d). Tümörün FNLCC’ye göre derecesi, histolojik tip skor 2, mitoz skor 1 ve nekroz skor 1 olmak üzere toplam skor 4’tür. Olgu buna göre derece 2 MFS olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, aynı tümör kitlesi içerisinde DFSP ile orta dereceli miksofibrosarkom olgusu izlenmektedir. Mikroskopik olarak çevresel ve taban cerrahi sınırın negatif olması sebebiyle olguya ek bir tedavi uygulanmamış olup, klinik takibe alınmıştır. Yaklaşık altı aylık izlem süresince nüks bulgusu saptanmamıştır.

Tartışma

DFSP, intermediate malign potansiyele sahip fibroblastik/myofibroblastik tümörler sınıflamasında

yer alan bir antidedir. Tipik olarak genç erişkinlerde, gövde, proksimal ekstremiteler ve baş boyun bölgesinde görülür¹⁴. DFSP’lerin fibrosarkomatöz transformasyonu nadir; ama iyi bilinen bir antidedir^{15,16}. Yapılan bir çalışmada, DFSP’lerin çok nadir olarak, pleomorfik sarkom benzeri fokal alanlar içerebileceği bildirilmiştir. Dört olgu içeren bu çalışmada belirgin pleomorfik alanlar içeren DFSP olgularında RT-PCR ve FISH yöntemi ile COL1A1-PDGF β füzyon geni araştırılmış ve dört olguda da DFSP için spesifik olan kromozal translokasyon gösterilmiştir¹⁷. Mevcut literatürde şimdiye kadar DFSP’lerin farklı bir sarkoma transformasyonu bildirilmemiştir. Ancak literatürde DFSP’nin çocuklarda görülen varyantı sayılan ve aynı kromozomal translokasyonun saptandığı “dev hücreli fibroblastom” ile hibrid görülebilen ya da dev hücreli fibroblastomun rekürrensinde DFSP olarak görülen vakalar bilinmektedir^{18,19}.

Miksoid DFSP çok nadir bir varyant olup, ilk olarak 1983’te tanımlanmıştır²⁰. Miksoid DFSP

ayırıcı tanısında miksofibrosarkom, düşük dereceli fibromiksosarkom, miksoid liposarkom, anjiomiksom gibi antiteler yer almaktadır. Miksoid DFSP olguları immünohistokimyasal olarak CD34 ile diffüz pozitiflik gösterdikleri için diğer miksoid antitelere ayırıcı tanısı yapılabilir⁴. Literatürdeki en geniş seri olan ve 1985–2005 yılları arasında miksoid DFSP tanısı alan 23 olgunun derlendiği bir çalışmada, bizim olgumuzun aksine, olguların hepsinin yağ dokuya bal peteği tarzında invazyon yaptığı²¹, bizim olgumuzda ise DFSP kısmında çevre dokuya bal peteği tarzı invazyon gözlenirken, MFS olan nodülün çevre dokudan ince fibröz bir hat ile ayrıldığı dikkati çekmektedir. Ayrıca bu çalışmada miksoid DFSP'lerin %95'inde CD34 ile pozitiflik gösterilmiştir²¹. Bizim olgumuzda MFS CD34 ile negatiftir. MFS olguları için CD34 immünreaktivitesinin tanısal bir değeri olmadığı, ancak yüzeysel iğsi hücreli lipom gibi miksoid ve iğsi hücreli olabilen diğer antitelerle ayırıcı tanı açısından kullanıldığı bildirilmiştir. Tümör içerisinde sadece damar yapılarında pozitif olabileceği gibi tümör hücrelerinde fokal pozitiflik izlenebileceği belirtilmiştir²². Böylece sunduğumuz olgumuzda tariflenen tümörün miksoid komponentinin miksoid DFSP ile ayrımı yapılmıştır.

Literatürde 1998 yılında tek vaka olarak sunulan, MFS ve DFSP'nin aynı tümör kitlesi içerisinde izlendiği bir olgu sunumu daha mevcuttur. Bu olguda subkutan multinoduler, biri jelatinöz kesit yüzüne sahip, diğer daha küçük nodül sert fibröz görünümde, iyi sınırlı kapsülsüz kitle tariflenmiştir. Histolojik olarak jelatinöz yüzeye sahip tümör düşük dereceli MFS, diğer nodül DFSP olarak tanı almıştır. Ayırıcı tanıya bizim gibi diğer miksoid tümörler ve miksoid DFSP alınmıştır. Bizim olgumuzdan farklı olarak bu olguda hem DFSP, hem düşük dereceli MFS CD34 pozitifliği göstermektedir. Bu sebeple tek neoplazmın diverjan diferansiyasyonu olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca DFSP olgularında beklenen çevre dokuya düzensiz uzantılar halinde invazyon iki olguda da yoktur. Benzer şekilde iki olguda da MFS için tipik kabul edilen kurvilineer, elonge damar yapısı izlenmektedir²³.

Özetle; mevcut literatür taraması ile DFSP ve MFS'nin bitişik olarak bir tümör hücresi içinde görülmesi aşırı nadir bir durum olarak kabul edilebilir. Aynı tümör kitlesi içerisinde iki ayrı primer olarak görülebileceği gibi tek neoplazm olarak ortaya çıkıp birbirlerine diferansiyel olup olmadığı açısından yorum yapmak için benzer vakalara ve hücre kökenine yönelik genetik araştırmalara gereksinim olduğuna düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Madden C, Spector A, Siddiqui S, Mirkin G, Yim J, Hao X. Dermatofibrosarcoma Protuberans on Adult Toes: A Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Research*, 2019 39(4):2105–2111.
2. Brooks J, Ramsey ML. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *StatPearls*; 2020.
3. Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, López Guerrero JA, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol* 2013;30(1):13–28.
4. Mentzel T, Schärer L, Kazakov DV, Michal M. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of eight cases. *Am J Dermatopathol* 2007;29(5):443–8.
5. Nakamura I, Kariya Y, Okada E, Yasuda M, Matori S, Ishikawa O, et al. A novel chromosomal translocation associated with COL1A2-PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans: PDGF expression as a new diagnostic tool. *JAMA Dermatol* 2015;151(12):1330–1337.
6. Lopez LV, Yatsenko SA, Burgess M, Schoedel K, Rao UNM. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: our experience, molecular evaluation of selected cases, and short literature review. *Int J Dermatol* 2019;58(11):1246–1252.
7. Llombart B, Serra C, Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Través V, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cutaneous Sarcomas: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109(10):868–877.
8. Fletcher CD, Mertens F, Unni K. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of soft tissue and bone. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens; 2002: IARC Publications.
9. Fletcher CD, Mertens F, Unni K. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of soft tissue and bone. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens; 2002:102–104.
10. Qiubei Z, Cheng L, Yaping X, Shunzhang L, Jingping F. Myxofibrosarcoma of the sinus piriformis: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2012;10:245.
11. Willems SM, Debiec-Rychter M, Szuhaï K, Hogendoorn PC, Sciot R. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. *Mod Pathol* 2006;19(3):407–16.
12. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33(1):37–42.
13. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, Camplejohn RS, Beham A, Smith MA, et al. Myxofibrosarcoma: clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 1996;20(4):391–405.

14. Wiszniewska J, Roy A, Masand RP. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: case report of a rare variant in an unusual location, with unusual morphologic and immunohistochemical features. *Am J Dermatopathol* 2016;38(3):226–30.
15. Szollosi Z, Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol* 2005;58(7):751–6.
16. Voth H, Landsberg J, Hinz T, Wenzel J, Bieber T, Reinhard G, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(12):1385–91.
17. Swaby MG, Evans HL, Fletcher CD, Prieto VG, Patel KU, Lev DC, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with unusual sarcomatous transformation: a series of 4 cases with molecular confirmation. *Am J Dermatopathol* 2011;33(4):354–60.
18. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, Terrier P, Vince DR, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):27–39.
19. Warbrick-Smith J, Hollowood K, Birch J. Dermatofibrosarcoma protuberans recurring as a hybrid dermatofibrosarcoma/giant cell fibroblastoma in an adult: A case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(11): e785–7.
20. Frierson HF, Cooper PH. Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1983;7(5):445–50.
21. Reimann JD, Fletcher CD. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: a rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(9):1371–7.
22. Smith SC, Poznanski AA, Fullen DR, Ma L, McHugh JB, Lucas DR, et al. CD34-positive superficial myxofibrosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2013;40(7):639–45.
23. Zámečník M, Michal M, Mukenšnábl P. Composite tumor consisting of dermatofibrosarcoma protuberans and myxofibrosarcoma. *J Cutan Pathol* 1998;25(8):445–9.