

AKCİĞERİN BENİGN VE MALİGN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ

BENIGN AND MALIGN MESENCHYMAL TUMORS OF THE LUNG

Duygu Gürel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

e-mail: duygu.gurel@deu.edu.tr

DOI: 10.5578/tcb.2017.025

Özet

Akciğerin benign ve malign mezenkimal tümörleri ender görülmektedir. Bu lezyonlardan pulmoner hamartom ve minüt meningotelyal nodül akciğer için spesifiktir. Diğerleri ise yumuşak dokuda tanımlanan eş değerleriyle benzer morfoloji gösteren ve yumuşak doku mezenkimal tümörlerin histolojik kriterlerine göre değerlendirilmesi önerilen antitelere aittir. Bu tümörlerin ayırıcı tanısında metastatik sarkomlar, primer veya metastatik sarkomatoid karsinomlar başta olmak üzere mezotelyoma yanı sıra ektopik orijinli tümörler kapsamında ele alınan germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanom ve menenjiyom da yer almaktadır. Dolayısıyla klinik, radyolojik, morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler değişiklikler, primer akciğer mezenkimal tümörü tanısı ve doğru histolojik tiplendirme için önemlidir. Bu bölümde 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer mezenkimal tümörleri kategorisi kapsamında yer alan antiteler ayırıcı tanımlarla birlikte ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akciğer, mezenkimal tümör, ayırıcı tanı

Abstract

Primary benign and malignant mesenchymal tumours of lung are rare. Among these lesions, pulmonary hamartoma and minute meningothelial nodule are specific for the lung. Others are the entities showing similar characteristics with their soft tissue equivalents and proposed to classify according to the soft tissue mesenchymal tumours histologic characteristics. The differential diagnosis of these tumours includes metastatic sarcoma, primary or metastatic sarcomatoid carcinoma, mesothelioma, as well as tumours which are included in the scope of ectopic origin such as germ cell tumours, intrapulmonary thymoma, melanoma and meningioma. Clinical, radiological, morphologic, immunohistochemical and molecular changes are therefore important for the diagnosis of primary lung mesenchymal tumour and accurate histological typing. In this section, entities included in lung mesenchymal tumours category of the 2015 World Health Organization (WHO) classification will be evaluated together with their differential diagnosis.

Keywords: Lung, mesenchymal tumours, differential diagnosis

GİRİŞ

Akciğerin benign ve malign mezenkimal tümörleri geniş bir yelpazededir. Bu lezyonlardan pulmoner hamartom ve minüt pulmoner meningotelyal benzeri nodül akciğer için spesifiktir. Diğerleri ise primer akciğer kaynaklı olabilen yumuşak dokudaki eş değerleriyle benzer özellikler taşıyan ve yumuşak doku tümörleri için tanımlanan kriterlerle sınıflandırılması önerilen tümörlerdir. Akciğerin primer mezenkimal tümörleri enderdir. Bu nedenle, öncelikle metastazların ve sarkomatoid karsinomların dışlanması gerekir. Dolayısıyla klinik, morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler bulgular, ayırıcı tanı ve mezenkimal tümörlerin doğru sınıflandırılmasında önemlidir. Bu bölümde 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğerin primer mezenkimal tümör sınıflamasında

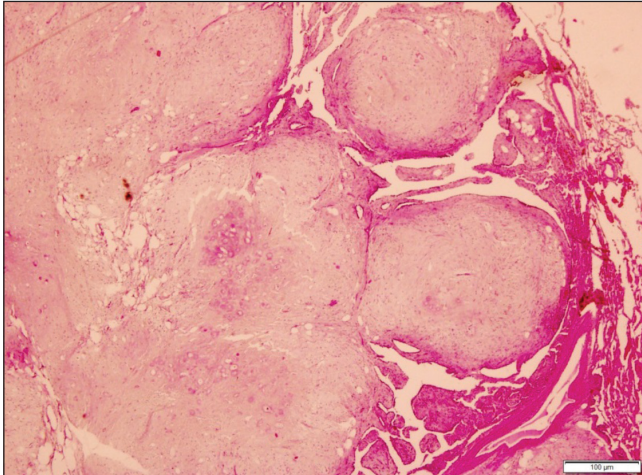
yer alan ana başlıklar ayırıcı tanılarıyla birlikte değerlendirilecektir (1-3) (Tablo 1).

Pulmoner Hamartom

Pulmoner hamartom (PH) en az iki mezenkimal komponentten (kıkırdak, yağ, bağ dokusu ve düz kas) oluşan respiratuvar epitelyal inklüzyonlar içeren benign bir neoplazidir (Resim 1). Kondroid hamartom, kondromatöz hamartom, mikst mezenkimom, hamartokondrom, adenokondrom olarak da adlandırılmakla birlikte PH, vücudun diğer bölgelerindeki hamartomlardan t(3;12) (q27-28; q14-15) mutasyonunun sık olması gibi moleküler ve sitogenetik bulgularıyla farklılık gösterir. Bu nedenle neoplastik olarak değerlendirilen bu lezyon, 2015 DSÖ akciğer tümörleri sınıflamasında mezenkimal tümörler

Tablo 1. 2015 DSÖ akciğerin primer mezenkimal tümör sınıflaması (1)

Pulmoner hemartom
Kondroma
PEComatöz tümörler
Lenfanjiyoleiomyomatozis
PEComa, benign
Berrak hücreli tümör
PEComa, malign
Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Difüz pulmoner lenfanjiyomatozis
Enflamatuvar miyofibroblastik tümör
Epiteloid hemanjiyoendotelyoma
Pleuropulmoner blastoma
Sinoviyal sarkom
Pulmoner arter intimal sarkom
EWSR1-CREB1 translokasyonlu pulmoner miksoid sarkom
Miyoeptilyal tümörler
Miyoeptilyoma
Miyoeptilyal karsinom

**Resim 1.** Pulmoner hemartom; kondroid ve adipöz mezenkimal komponent ve epitelial inklüzyonlar.

kapsamına alınmıştır ve adlandırmada pulmoner hemartom terminolojisi önerilmektedir (4). PH, göğüs radyografisindeki koin lezyonların %8'ini oluşturur, erkeklerde siktir, çocukluk döneminde pek görülmez. PH'lerin çoğu periferik akciğer parankiminde, bir kısmı ise bronşlarda yerleşimlidir. Soliter, sert, genellikle 4 cm'nin altında iyi sınırlı nodüllerdir. Bronşlarda yerleşenler sarı-gri renkli sesil polipler oluşturur ve obstrüksiyona neden olabilir. Görüntüleme tanısal açıdan önemli bulgular, "popcorn" kalsifikasyon ve adipöz dokunun belirlenmesidir. Pulmoner hemartom yavaş büyüyen iyi prognozlu bir neoplazidir (1-3).

Kondrom

Hiyalin veya miksohiyalin kıkırdağın benign neoplazisidir. Genelde Carney triadı (gastrik stromal sarkom, pulmoner

kondroma ve ekstra adrenal paraganglioma) olan 30 yaşın altındaki genç kadınlarda görülür (5). Sporadik olanlar ender olup erkeklerde ve altıncı dekatta siktir. Genelde asemptomatiktir. Kromozom 6 kazanımı ve 1q kaybı vardır (6). Carney triadında multipl (ortalama 3), sporadik olanlarda ise soliter olan nodüller çoğunlukla periferik yerleşimlidir. İyi sınırlı ve lobüle olan bu lezyon, psödokapsülle çevrelenmiş, hiyalin ya da miksoid, atipi içermeyen orta düzeyde selüler kıkırdaktan oluşur. Kalsifikasyon ve osifikasyonun yaygın olması nedeniyle osteokondrom olarak da adlandırılmaktadır. Histopatolojik ayırıcı tanıya giren pulmoner hemartomda en az iki mezenkimal komponent, düşük dereceli kondrosarkomda ise sitolojik atipi vardır. Kondromda metastaz ve ölüm bildirilmemiştir (1,2,7).

PEComatöz Tümörler

PEComatöz tümörlerin, melanositik ve düz kas belirteçlerini eksprese eden perivasküler epiteloid hücrelerden (PEC) kaynaklandığı düşünülmektedir. Akciğerde;

1. Difüz multikistik, lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM),
2. Nadiren benign lokalize kitle (PEComa veya berrak hücreli tümör),
3. Çok nadir olarak ise LAM ve berrak hücreli tümör özellikleri taşıyan difüz proliferasyon şeklinde görülebilir.

Bu lezyonlar vücudun diğer bölgelerinde de görülen PEComatöz tümör spektrumunun bir bölümüdür (1). Akciğerin 1999 DSÖ sınıflamasında tümör benzeri lezyonlar kapsamında ele alınan LAM, büyümeyi tetikleyici tüberoskleroz gen TSC2'de bialelik mutasyonun bulunmasıyla 2004 DSÖ sınıflamasında mezenkimal tümör olarak sınıflandırılmıştır (8,9). Klonalite, invazyon ve metastaz potansiyeli de lezyonun neoplastik doğasını desteklemektedir (10). Berrak hücreli tümör, 1999 ve 2004 DSÖ sınıflamasında "diğer tümörler" kapsamındadır (8,9). Bu lezyonlar, 2015 DSÖ sınıflamasında mezenkimal tümörler kapsamında, PEComatöz tümör olarak;

1. LAM,
2. PEComa, benign (berrak hücreli tümör dahil),
3. PEComa, malign olarak üç grupta ele alınmıştır (1).

LAM, genelde doğurganlık çağındaki kadınlarda, sporadik veya tüberosklerozla birlikte olabilen ender görülen bir tümördür. LAM, akciğer parankiminin kistik destrüksiyonu, hava yolları, kan damarları ve lenfatiklerin obstrüksiyonu, pulmoner fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan progresif düz kas benzeri hücre (LAM hücreleri) proliferasyonu ve infiltrasyonu ile karakterlidir (1-3,11). Hastalarda sıklıkla egzersiz dispnesi ve tekrarlayan pnömotoraks, nadiren şilöz efüzyon gibi belirti ve bulgular olabilir. Sporadik olguların çoğunda renal anjiyomiyolipom, retroperitoneal veya abdominal lenfadenopati vardır. Görüntüleme erken dönemde bulgu olmayabilir ancak ilerleyen dönemlerde parankimde ince retiküler veya retikülonodüler densiteler gelişir, efüzyon ve pnömotoraks gibi plevra bulguları görülür. En sık görülen

bulgusu çok sayıda ve ince duvarlı kistlerdir. Kist boyutları birkaç milimetreden santimetrelere, kist sayıları parankimde dağılmış birkaç kistten tüm akciğeri kaplayan kistlere kadar değişkenlik gösterebilir (1-3,11). Makroskopik görünüm akciğerde yaygın ve üniform dağılım gösteren, hava veya seröz/şilöz sıvı içeren ince duvarlı kistlerdir. Mikroskopik incelemede LAM, kistik hava yollarının duvarında, genelde nodüller oluşturan soluk eozinofilik sitoplazmaya sahip iri, iğsi görünümde miyolid hücre proliferasyonundan oluşur. Bu hücreler, kontraktıl (düz kas aktini ve desmin) ve melanositik belirleyicileri (HMB-45, Melan-A/MART-1, mikroftalmi transkripsiyon faktörü) birlikte ekprese eder, ER ve PR ile pozitif olabilir (1-3,10,11).

LAM'ın klinik, radyolojik ve histopatolojik ayırıcı tanısında amfizem, langerhans hücreli histiyositoz, benign metastaz yapan leiomyom, lenfanjiyomatozis ve minüt pulmoner meningotelyal nodüller yer alır. LAM amfizemden kistlerin üniform dağılımlı ve iyi sınırlı olması ve kist duvarında LAM hücrelerinin bulunmasıyla ayrılır. Langerhans hücreli histiyositozda, Langerhans hücre (S100, CD1a ve Langerin ile pozitif) infiltrasyonu, eozinofil lökosit belirginliği, akciğerin üst ve orta zonlarını tercih eden küçük ve kistik görünümde olabilen nodüler lezyonlar söz konusudur. Benign metastaz yapan leiomyomda, uterin leiomyom öyküsü, nodüllerin daha büyük olması, kistlerin bulunmaması ve diferansiyasyonun sadece düz kas yönünde (aktin, desmin pozitif) olması ayırt edicidir. Lenfanjiyomatozisin özellikleri ilerleyen bölümde tartışılmıştır. Nadiren klinik restriktif tablo oluşturan disemin ve bilateral formda olabilen minüt meningotelyal nodüller, reaktif olduğu düşünülen kan damarlarıyla ilişkili, 1-3 mm boyutunda ve sarı-ten renginde lezyonlardır. Bu hücrelerin morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri araknoid ve menenjiyom hücrelerine (keratinle negatif, vimentin, EMA, CEA, CD56 ve PR ile pozitif) benzer (1,2,11).

LAM'da klinik tablo respiratuvar yetmezlik ve kor pulmonale ile sonuçlanan progresif hava yolu restriksiyonudur. Beş yıllık sağkalım, %50-97 arasında bildirilmektedir. LAM'in spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte serum VEGF-D ve MMP-9 düzeylerinde artış bildirilmektedir (12,13). Ayrıca serum VEGF-D düzeyiyle hastalık şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir (10). Bu hastalarda transplantasyon, rekürrens bildirilmekle birlikte tedavi seçeneğidir. Patogenezinde TSC1/TSC2 protein ilişkili sinyal yolları (mTOR gibi) önemli olduğundan bu yollar tedavi hedefleridir (1,2,3,10,11).

PEComa, sık görülen alt tipi olan berrak hücreli tümör (BHT) erkeklerde biraz daha fazladır, 8-23 yaş aralığında görülmektedir. BHT ilk kez 1971 yılında Leibow ve Castleman tarafından tanımlanmıştır (14). Tümör intrasitoplazmik glijen içeriğinden dolayı "sugar tumor" olarak da adlandırılmaktadır. PEComalar, genellikle insidental olarak saptanan, çoğunlukla soliter, akciğer parankiminin periferik bölümünde yerleşimli, 2-3 cm boyutunda, iyi sınırlı, kesit yüzü kırmızı ten renkli tümörlerdir. LAM'in aksine tüberosklerozla birlikteliği enderdir. Tümör yuvalanmalar oluşturan bol granü-

ler-eozinofilik veya berrak sitoplazmalı uniform hücrelerden oluşur. Tümörün ince duvarlı ve dilate damar ağı karakteristiktir. Malign PEComa tanısı nekroz ve mitozların bulunması ve infiltratif büyüme paternine dayanır. PEComa, HMB45, melan A ve mikroftalmi transkripsiyon faktör ve S100 ile pozitifdir. Histolojik ayırıcı tanısında akciğerin primer veya metastatik berrak hücreli karsinomları, berrak hücreli karsinoid tümör, granüler hücreli tümör, malign melanom ve berrak hücreli sarkom metastazları yer alır. Epitelyal belirleyicilerle negatif olması, primer veya metastatik karsinomlar ve berrak hücreli karsinoid tümörlerden ayırımında önemlidir. Berrak hücreli karsinoid tümörler, kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 gibi nöroendokrin belirleyicilerle pozitifdir. Granüler hücreli tümör, çok ender görülen, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal bulguları (S100 ve vimentin +) "shwannian" orijini destekleyen bir tümördür. PEComanın aksine düzensiz sınırlıdır, lokal invazivdir, rezeksiyon sonrasında rekürrensleri siktir ve tümör hücreleri HMB45 ile negatiftir. Metastatik malign melanom ve berrak hücreli sarkomun PEComa'dan ayırımında immünofenotipik özellikler örtüştüğü için klinik öykü, selüler atipi çok önemlidir. Düz kas belirleyicileriyle pozitiflik söz konusu ise PEComa yönünde düşünülmelidir. Ayrıca berrak hücreli sarkom, t(12;22) (q13;q13) (ESW-ATF-1) füzyonuyla diğerlerinden farklılık gösterir. Hemen tüm PEComalar ekzisyonla tedavi edilebilir (1-3).

Konjenital Peribronşiyal Miyofibroblastik Tümör

Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör (KPMT), intrauterin ve perinatal dönemin, primitif peribronşiyal mezektimden köken aldığı düşünülen, ender görülen iğ hücreli benign bir tümördür. Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör terminolojisi ilk kez 1993 yılında McGinne ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (15). Tümör, konjenital fibrosarkom, konjenital leiomyosarkom, konjenital miyofibroblastik tümör, akciğerin konjenital mezektimal malformasyonu, neonatal pulmoner hemartom olarak adlandırılmıştır. Adlandırılmada agresif biyolojik davranışı düşündürten terminolojiler de kullanılmakla birlikte tümörün biyolojik davranışı, komplet ekzisyon sonrası mükemmeldir. KPMT genellikle doğum sonrası veya prenatal dönemde görüntüleme sırasında belirlenir. Polihidramnios ve non-immünohidrops fetalis gibi gebelik komplikasyonlarına neden olabilir. KPMT sporadiktir, maternal öykü, sendromik tablo veya sebat eden bir genetik anomali tanımlanmamıştır (2). Tümörler iyi sınırlıdır, enkapsüle değildir, boyut 14.5 cm'ye ulaşabilir. Kesit yüzleri gri-sarı renktedir. Histolojik olarak tümör, fasiküler patern gösteren uniform görünümde iğ hücre proliferasyonundan oluşur. Mitoz değişkendir, artmışta olabilir. Tümörde belirgin hemanjiyoperisitomatöz vasküler patern, nekroz, kistler, ekstramedüller hematopoez ve kıkırdak adacıkları bulunabilir. Bronşlar genelde distorsiyone veya total obliteredir (1,2,3,15,16). İğ hücreler, vimentin ve desminle pozitifken düz kas aktiniyle negatiftir (2). Ayırıcı tanıda intralober sekestrasyon, konjenital pulmoner hava yolu malformasyonları, fetal akciğerin interstisyel tümörü, pleuropulmoner blastom ve infantil fibrosarkom (ETV6-NTRK3 gen füzyonu) düşünülmelidir.

Difüz Pulmoner Lenfanjiyomatozis

Difüz pulmoner lenfanjiyomatozis, toraksta sınırlı olan, akciğer, plevra ve mediasten lenfatik yolağını genişleten, anastomozlaşan lenfatik kanal ve düz kasların difüz proliferasyonu ile karakterlidir (1,2,17,18). DPL, genelde doğum sonrası veya erken çocukluk döneminde, nadiren ise genç erişkin dönemde tanı alır. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıktadır. Hastalık, çocukluk döneminde ağır seyreder, progresif solunum yetmezliği ve ölüme sonuçlanır. Erişkinlerde ise, toraks etkileniminin düzeyine göre hafif düzeyde hırıltılı solunum ve öksürük veya solunum yetmezliği ve tekrarlayan plevral efüzyonlarla seyredebilir. Görüntüleme DPL'yi düşündürten bulgular; peribronkovasküler ve interlobüler septal kalınlaşma, mediastinal yumuşak dokuda difüz sıvı benzeri infiltrasyon ve plevral efüzyondur. DPL'nin klinik ve radyolojik ayırıcı tanısında LAM, hemanjiyomatozis, lenfanjiektazi ve Kaposi sarkomu yer alır. Tanı doğrulaması için genellikle açık akciğer biyopsisi tercih edilmektedir. Histolojik olarak lenfatik yolakta, aselüler eozinofilik materyal içeren endotel hücreleriyle döşeli kompleks anastomozlaşan kanallar, kollajen tabakaları ve düz kas hücrelerine benzeyen iç hücreler bulunur. Döşeyici hücreler D2-40, CD31, faktör VIII ilişkili antijenle pozitifdir. İç hücreler vimentin, desmin, aktin ve progesteron reseptör pozitifdir. DPL'yi LAM'dan ayıran özellikler, lezyonun lenfatik yolak boyunca dağılımı, akciğer parankim infiltrasyonunun ve HMB45 pozitif LAM hücrelerinin olmamasıdır. DPL, lenfatik yolağın etkilendiği lenfanjiektazi ve pulmoner kaposi sarkomdan (PKS) kompleks anastomozlaşan lenfatik kanal yapılanmasıyla ayrılır. PKS'nin özellikleri arasında genelde AIDS veya transplantasyon hastalarında görülmesi, HHV8 ile ilişkisi, lezyonun plazma hücrelerinden zengin enflamatuvar komponentin eşlik ettiği rudimenter vasküler kanallar oluşturan fasiküler patern gösteren iç hücrelerden oluşması ve fasiküler selüler infiltrat arasındaki yarıklarla eritrositlerin bulunması sayılabilir. Ayrıca, HHV8 antikoruyla nükleer boyanma PKS için spesifik ve sensitiftir. İç hücreler, CD34, CD31, faktör VIII, padoplanin ve D2 40 gibi vasküler ve lenfatik belirleyicilerle pozitifdir (1,2,17,18).

Enflamatuvar Miyofibroblastik Tümör

Enflamatuvar miyofibroblastik tümör (EMT), genelde plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan enflamatuvar hücre popülasyonunun eşlik ettiği miyofibroblastik iç hücre proliferasyonundan oluşan özgün bir lezyondur (1,2,19). Bu lezyonlar için bugün önerilmemekle birlikte enflamatuvar psödötümör, plazma hücreli granülom, fibroksantom, fibröz histiyositom, psödosarkomatöz miyofibroblastik tümör, trakeobronşiyal ağacın invaziv fibröz tümörü gibi reaktif ya da neoplastik natürü çağrıştıran çok çeşitli terminolojiler kullanılmıştır. EMT, 2004 ve 2015 DSÖ sınıflamasında akciğerin mezenkimal tümörleri kapsamında ele alınmıştır (1,2).

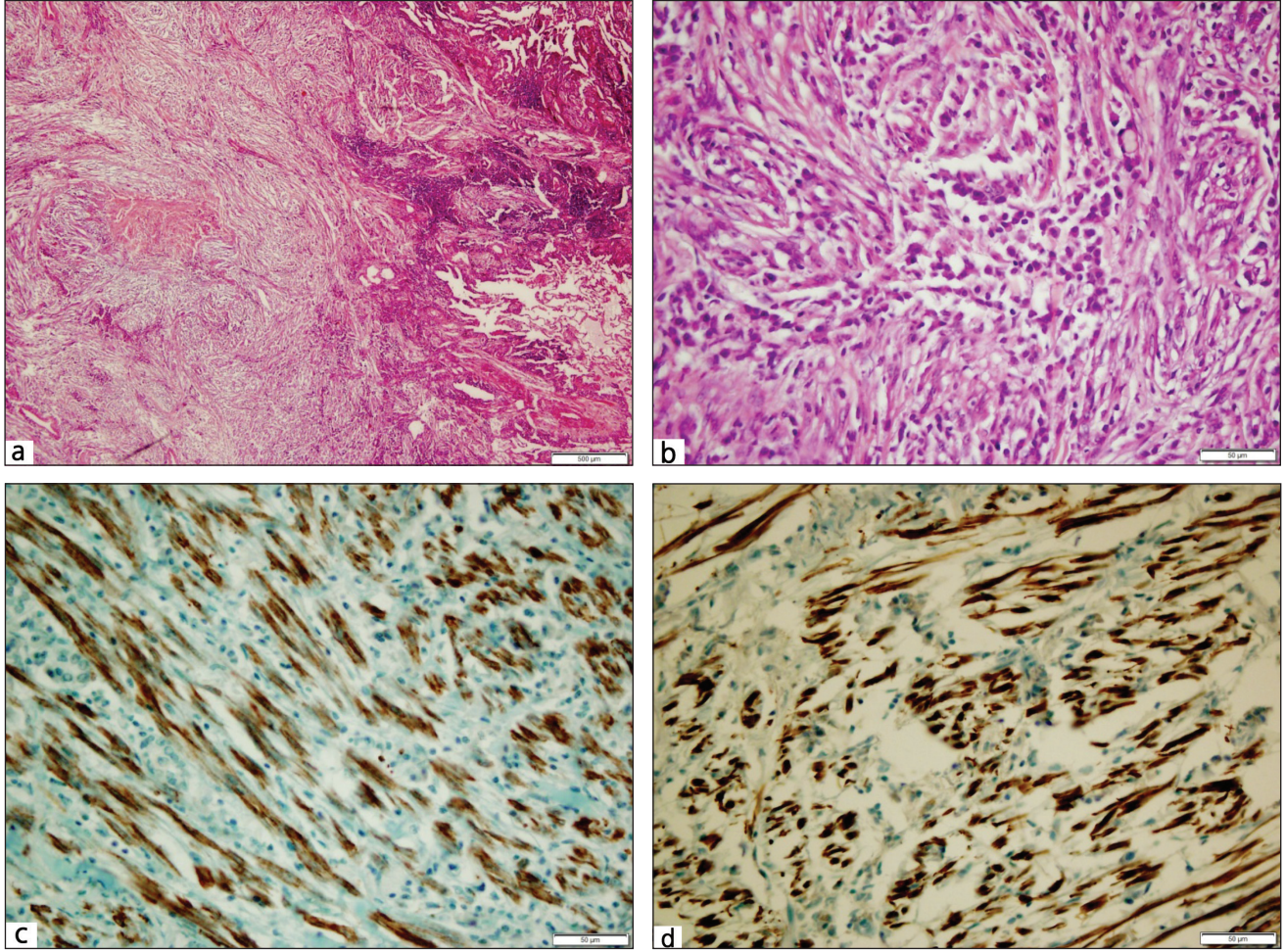
Pulmoner EMT, 40 yaş altında daha sık olmak üzere tüm yaş gruplarında görülmektedir. Pediyatrik akciğer tümörlerinin en sık görülenlerindedir. Erişkinlerde ise tüm akciğer tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Cinsiyet ve etnik fark göstermez (1,2). EMT'lerin çoğu periferik yerleşimde ve

asemptomatiktir. Hastalarda paraneoplastik sendromun klinik ve laboratuvar bulguları ateş, kilo kaybı, anemi, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış, trombositoz ve hipergammoglobülinemi yanı sıra paraneoplastik pemfigus da görülebilmektedir (1,2,20-22).

Görüntüleme genellikle akciğer parankiminde iyi sınırlı soliter kitle olarak görülür. Bununla birlikte, parankimde düzensiz nodüller veya endobronşiyal yerleşim sonucunda atelektazi ve pnömoni benzeri görünümde olabilir. Göğüs duvarı, mediasten ve plevra etkilenimi nadirdir. Makroskopik olarak, lobüler veya multinodüler, kapsülsüz, yuvarlak, nadiren kalsifiye olabilen, lastik kıvamındaki bu lezyon, ortalama 3 cm (aralık: 1-30 cm'nin üzerinde) boyutundadır. Kesit yüzü gri-beyaz, ten veya sarı renkli olup, nekroz, kalsifikasyon ve nadiren kaviter alanlar içerebilir. Mikroskopik olarak EMT, düzenli fasiküler veya storiform patern oluşturan sınırları belirsiz, soluk eozinofilik sitoplazmalı, uzamış veya ovoid nükleuslu, nükleer atipisi olmayan veya hafif düzeyde olan iç hücrelerden oluşur. Genelde plazma hücrelerinden baskın enflamatuvar komponent vardır. İç hücrelerde, miyofibroblastik diferansiyasyonu destekleyen düz kas aktini, kas spesifik aktin ve vimentin pozitif, dezmin, miyogenin, miyoglobin, CD117 ve S100 negatif immünprofil vardır (Resim 2). Olguların %30'u keratinle pozitifdir.

EMT'nin düşük dereceli mezenkimal neoplazi veya reaktif enflamatuvar lezyon olduğu konusu tartışmalıdır. Olguların üçte birinden fazlasının respiratuvar enfeksiyon sonrasında gelişmesi, Human Herpes Virüs, Epstein-Barr Virüs ve kriptokok enfeksiyonuyla ilişkisi enflamatuvar süreci desteklemektedir (23-26). Diğer taraftan sebat eden klonal anomaliler, 2p23/ALK-1 yeniden düzenlenimi ve ALK-1'in artmış ekspresyonu yanı sıra bazı olgularda lokal invazyon, rekürens ve metastaz olması düşük dereceli mezenkimal neoplaziyi desteklemektedir. Özellikle çocukluk çağında ve genç erişkinlerde olmak üzere %50 olguda anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen yeniden düzenlenimiyle korele ALK-1 immünpozitivitesi vardır. EMT'deki klonal ALK yeniden düzenlenimi, 2p23 yerleşimli genin 3' bölgesiyle farklı genlerin (sıklıkla TPM3, TPM4, CLTC, RANBP2 ve TFG gibi) füzyonu sonucundadır (1,2,17,27,28). Bazı olgularda ROS1, PDGFR ve RET gen yeniden düzenlenimleri belirlenmiştir (29,30). Ayrıca rekürrensinde KİT gen mutasyonu ve histolojik olarak pleomorfik andiferansiye sarkom benzeri transformasyon da bildirilmektedir (31). Bu bulgular EMT'nin çoğunlukla kinaz füzyon "driver" bir neoplazi olduğunu düşündürmektedir.

EMT, a-miksoid, vasküler ve enflamatuvar, b-kompakt iç hücreli, c-yoğun fibrotik olmak üzere üç farklı paternde görülebilir. Bu paternlerden dolayı histopatolojik ayırıcı tanısına benign veya malign, primer veya metastatik iç hücreli neoplaziler [özellikle andiferansiye pleomorfik sarkom (malign fibröz histiyositom), enflamatuvar sarkomatoid karsinomlar, enflamatuvar fibrosarkom], enfeksiyonlar ve özgün olmayan fibroenflamatuvar süreçler girmektedir (Tablo 2). Yoğun fibrotik olanlarda ayırıcı tanıda sklerozan mediastinit



Resim 2. a. Enflamatuvar miyofibroblastik tümör; storiform patern oluşturan iğsi hücreler, b. Eşlik eden lenfoplazmositik infiltrasyon, c. Aktin pozitifliği, d. ALK-1 pozitifliği.

Tablo 2. Enflamatuvar miyofibroblastik tümör ve ayırıcı tanısında yer alan tümörlerin histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler bulguları

	Mikroskopi	İmmünohistokimya	Moleküler bulgular
Enflamatuvar miyofibroblastik tümör	Enflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği miyofibroblastik iğ hücre proliferasyonu; fasküler ve storiform patern	SMA, ALK-1 ve bazen CK pozitif olabilir	ALK gen yeniden düzenlenimi
İndiferansiye pleomorfik sarkom	Değişken patern, storiform patern ve pleomorfik dev hücreler	Diğer tümörleri dışlama tanısı	
Sarkomatoid karsinom	İğ hücreler veya dev hücreler	Epitelyal belirleyiciler (EMA, BER-EP4, keratin vb.), p63 veya TTF-1 pozitifliği ayırımında önemli	
Enflamatuvar fibrosarkom	Balık sırtı patern	Fokal aktin +, diğer belirleyiciler -	t(12;15) (p13;q15) ETV6-NTRK3 füzyonu

de düşünülmelidir (1,2,19). EMT tanısında immünohistokimyasal olarak ALK-1 ekspresyonu çok değerli olmakla birlikte negatifliği EMT tanısını dışlamaz ve negatif olguların büyük bölümü erişkinlerde görülür.

EMT'nin patolojik özellikleri, tümör davranışıyla genellikle korele değildir. Bununla birlikte epitelooid varyantı agresif seyir gösterir. Bunlarda ALK-1 ile nükleer membranda veya

perinükleer bölgede pozitiflik ve bir bölümünde RT-PCR ile RANBP2-ALK füzyonu vardır. EMT sessiz gidişli bir tümördür. Rekürrens ve kötü prognoz; tümör boyutunun büyük olması, rezeksiyonun yetersiz olması ve tedavide cerrahi rezeksiyonun tercih edilmemesiyle ilişkilidir. ALK-1 negatif olgularda metastazların daha sık olduğu belirtilmektedir (1). Bununla birlikte ALK-negatif tümörlerin ya farklı genetik değişiklikler

gösteren EMT'leri ya da farklı antileri temsil ediyor olabileceği de söylenmektedir (30).

Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma

Epiteloid hemanjiyoendotelyoma (EHE), epiteloid ve histiositoid görünümlü, endotelial veya preendotelial hücrelerden orijin alan, spesifik gen füzyonunun eşlik ettiği, düşük veya orta dereceli, ender görülen vasküler bir tümördür (1-3,32). Önceden kan damarı ve küçük hava yollarının invazyonu nedeniyle agresif bir bronşiyoloalveolar karsinom olarak değerlendirilen bu tümör intravasküler bronşiyoloalveolar tümör olarak adlandırılmıştır (33). EHE terminolojisi, 1982 yılında Weiss ve Enzinger tarafından kemik ve yumuşak dokunun hemanjiyom ve anjiyosarkom arası özellikler taşıyan vasküler tümörleri için kullanılmıştır (34). EHE, 2002 DSÖ (kemik ve yumuşak doku tümörleri) sınıflamasında metastaz potansiyeli olan lokal agresif tümörler grubunda yer almıştır (35). 2004 DSÖ akciğerin mezenkimal tümörleri sınıflamasında Epiteloid hemanjiyoendotelyoma/anjiyosarkom alt başlığıyla 2015 DSÖ sınıflamasında ise tek başına Epiteloid hemanjiyoendotelyoma olarak ele alınmıştır (1,9).

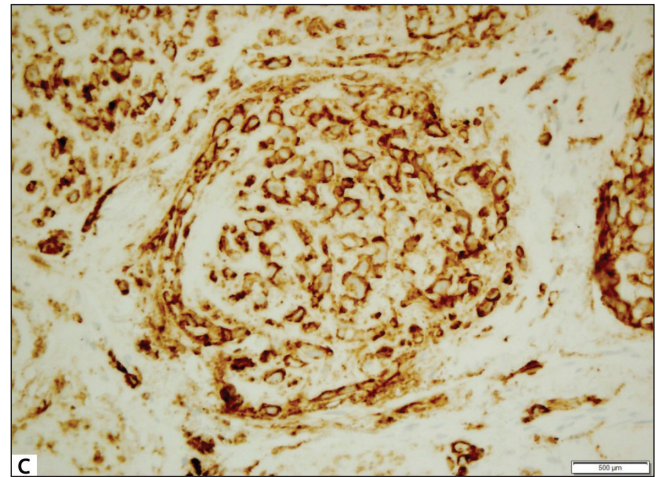
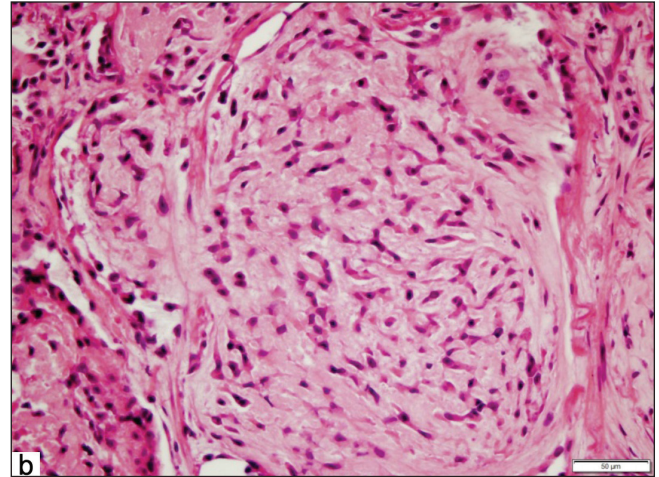
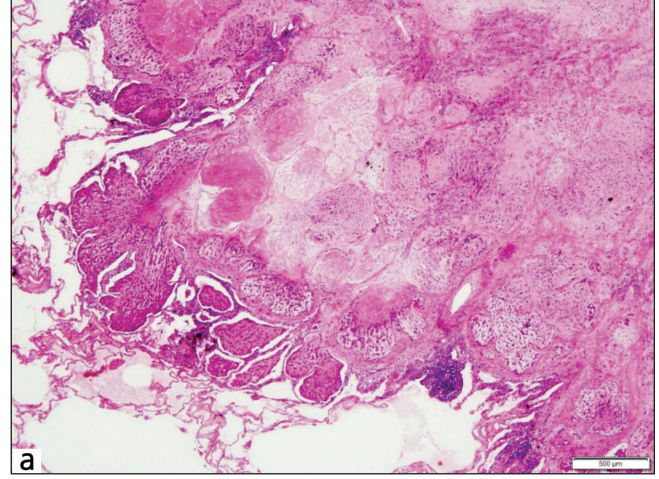
EHE, nadir olmakla birlikte pek çok bölgede ve genellikle birden fazla bölgede aynı anda veya ardışık görülebilir. Bununla birlikte olguların %21'i sadece karaciğer, %18'i karaciğer ve akciğer, %12'si sadece akciğer ve %14'ü sadece kemiktedir (36).

Pulmoner EHE olgularının çoğu kadınlarda (erkek/kadın: 1/4) ilken plevral olanların çoğu erkelerde görülmektedir. Genellikle orta yaşta olmak üzere (ortalama 38 yaş) tüm yaş gruplarında görülebilir (1,2,32). Olguların %50-70'i asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda respiratuvar bulgulara göğüs ağrısının eşlik etmesi tipiktir. Bazı hastalarda hemoptizi ve çomak parmak görülebilir (1,2).

Görüntüleme, P-EHE olgularının çoğu multipl, bilateral, sınırları iyi ya da belirsiz perivasküler nodüller, bir kısmı ise soliter nodül olarak görülür. Multiple ve bilateral tutulum nedeniyle radyolojik ayırıcı tanısında karsinom metastazi, pulmoner langerhans hücreli histiyositoz veya granülomu yer alır (1,2,32).

Makroskopik olarak nodüller, gri-beyaz renkli, sert kıvamlı, kapsülsüz, iyi sınırlıdır. Kesit yüzleri kondroid görünümdedir (1,2). P-EHE'de tipik görünüm; santralinde, belirgin eozinofilik veya miksoid stroma ve nadiren kalsifikasyonların eşlik ettiği selüleritenin az olduğu sklerotik bölge içeren multilobüler nodüllerdir. Tümör periferi selüler olup, intraalveolar ve intravasküler büyüme paterni gösterir. Tümörün intraalveolar yayılımı mikropolipoid tarzdadır ve Kohn porlarından yakındaki alveolar boşluklara uzanım gösterebilir. Neoplastik hücreler, intrasitoplazmik lümenleri bulunan epiteloid veya hafif iğsi görünümde hücrelerdir. Selüler pleomorfizm, mitotik aktivite, nekroz ve yaygın iğ hücre görünümünü orta dereceli olanları ve agresif davranışı yansıtan özelliklerdir. Neoplastik hücreler endotelial belirleyiciler (CD31, CD34, Faktör 8, Fli 1, ERG) ile pozitifdir (Resim 3). Olguların %25-30'u keratinle pozitifdir (1-3, 32).

EHE ayırıcı tanısında leiomyosarkom, osteosarkom, kondrosarkom ve anjiyosarkom gibi primer veya metastatik sarkomlarla hava yollarında mikropolipoid yayılım gösteren az diferansiye metastatik karsinomlar ele alınmalıdır. Ayırı-



Resim 3. a. Pulmoner epiteloid hemanjiyoendotelyoma sklerotik ve nekrotik merkez ve perifer selüler alan, **b.** Miksoid stromada kordonlar oluşturan atipisi belirsiz, bir kısmı intrasitoplazmik lümen içeren neoplastik hücreler, **c.** CD34 pozitifliği.

ca benign tümörler veya diğer nodüler lezyonlar; sklerozan pnömositoma, hemartom, granülom, Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz, organize infarkt ve amiloidoma düşünülmelidir. EHE tanısında histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme çok önemlidir. Ayrıca, tekrarlayan t(1;3) (p36.3; q25) kromozomal translokasyonu (WWTR1-CAMTA 1 füzyonu) EHE için karakteristiktir (37,38). Genç erişkinlerde görülen EHE'lerin bir kısmında ise YAP1-TFE3 füzyonu bildirilmiştir (39). Bunlar solid büyüme paterni ve iyi gelişmiş vazoformatif özellikleri (hemanjiyom ve anjiyosarkomdakine benzer iyi gelişmiş vasküler yapılanma) ile WWTR1-CAMTA 1 füzyonu olan klasik EHE'lerden farklıdır. Klasik EHE'de vazoformatif özellik intrasitoplazmik lümen oluşumuyla sınırlıdır. Ayrıca bu ender görülen vasküler tümörün gelişiminde kronik Bartonella enfeksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (32).

P-EHE metastatik potansiyeli olan düşük ya da orta dereceli bir tümördür, beş yıllık sağkalım %60'tır. P-EHE yayılımı kan damarları, lenfatikler, plevral kavite ve hava yoluyla olabilir. Uzak metastazlar, başta karaciğer olmak üzere deri, seroza, dalak, tonsil, retroperiton, böbrek, kemik ve yumuşak dokuda bildirilmektedir (32). Kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, respiratuvar semptomların varlığı, kilo kaybı, yaygın lenfanjitik, interstisyel, intravasküler veya endobronşiyal yayılım, plevral efüzyon, hiler metastaz, karaciğer metastazi, periferik lenadenopati ve iğ hücre morfolojisidir. Orta dereceli tümörlerde pulmoner parankimin tümörle tutulumu sonrasında respiratuvar yetmezlik sonucu ölüm kaçınılmazdır.

Pleuropulmoner Blastom

Pleuropulmoner blastom (PPB), infantil ve erken çocukluk döneminin, akciğer ve nadiren parietal plevrada yerleşim gösteren kistik ve/veya solid sarkomatöz neoplazisidir. Pedyatrik pulmoner tümörlerin %15'ini oluşturur (1,2).

Konjenital kistik adenomatoid malformasyonda gelişen rabdomiyosarkom, çocukluk çağıının pulmoner blastomu, mezenkimal kistik hemartomdan gelişen pulmoner sarkom gibi farklı terminolojiler altında da adlandırılan bu tümör, 1988 yılında plöropulmoner blastom olarak farklı bir klinikopatolojik antite olarak tanımlanmıştır (40). PPB, olguların %40'ında displastik veya neoplastik hastalığa yapısal veya kalıtsal bir yatkınlığın olması nedeniyle aile tümörü ve displazi sendromu olarak da değerlendirilmektedir. Ailevi olanlarda bilateralite ve multifokalite daha sıktır. Plöropulmoner blastomlu hastalar ve akrabalarında en sık görülen patoloji kistik nefromadır. Aile üyelerinde yaygın olarak görülen diğer tümörler; medülloblastom, embriyonel rabdomiyosarkom, sinovyal sarkom, germ hücreli tümörler ve tiroid maligniteleridir. PPB'de sitogenetik anomaliler yaygındır. Ailevi olanlarında DICER 1 germ line mutasyonu tanımlanmıştır (1,2,41).

PPB, tümör progresyonunu yansıttığı düşünülen Tip I (saf kistik), Tip II (kistik ve solid) ve Tip III (saf solid) alt gruplarına ayrılmıştır. PPB'lerin %16'sı Tip I, %44'ü Tip II, %40'ı ise Tip III'tür. Yaş ortalaması, Tip I plöropulmoner blastomda 10 ay, Tip II plöropulmoner blastomda 35 ay, Tip III plöropulmoner blastomda 41 aydır. Dolayısıyla olguların çoğu dört ve

dört yaşın altındaki çocuklarda görülür. Erkek ve kız çocuklarda eşittir (1,2,42).

En sık görülen klinik belirtiler; kistik Tip I plöropulmoner blastomda hava dolu kistlerden dolayı solunum sıkıntısı ve pnömotoraks, Tip II ve Tip III plöropulmoner blastomda ise dispne, ateş, göğüs ağrısı ve öksürüktür. Cerrahi endikasyon, Tip I için genelde pulmoner kist varlığı ve spontan pnömotoraksken Tip II ve Tip III için intratorasik kitle varlığıdır (1,2).

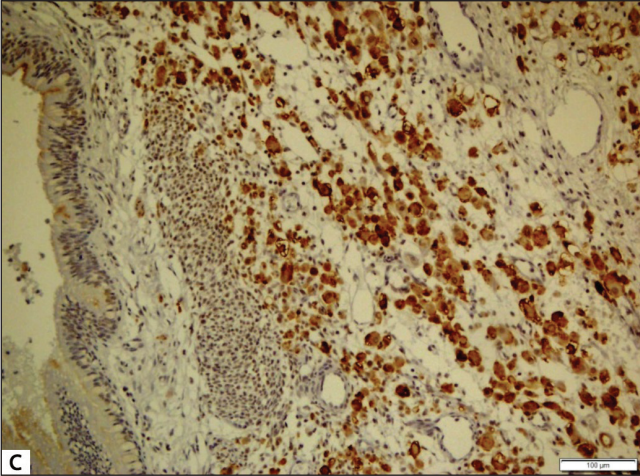
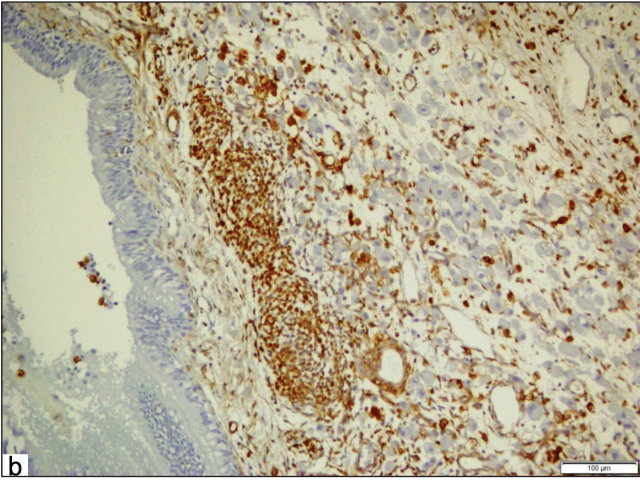
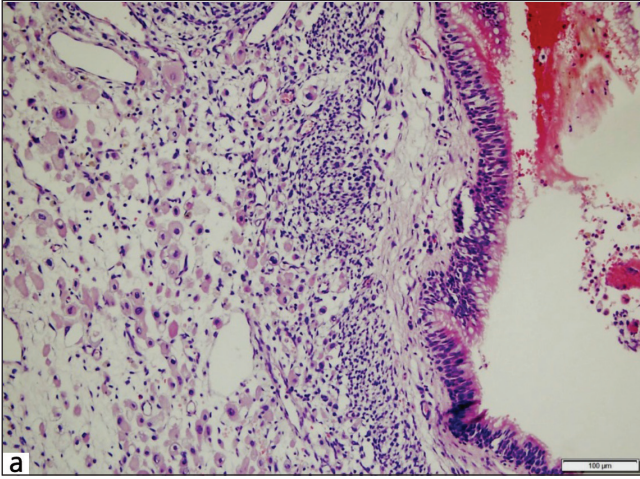
Radyolojik görünüm tümör tipi ile ilişkilidir, uniloküle/multiloküle kistik, solid-kistik veya tümüyle solid kitle şeklinde görülebileceği gibi hemitoraksı kısmen ya da tümüyle oblitere eden homojen görünümünde de olabilir. Tüm toraksın multifokalite ve bilateralite yönünden dikkatle değerlendirilmesi, asemptomatik öncül kistlerin belirlenmesinde önemlidir. Plöropulmoner blastom genellikle akciğere sınırlıdır, göğüs duvarı ve mediasten etkilenimi enderdir.

Makroskobik olarak Tip I plöropulmoner blastom ince duvarlı, cerrahi sırasında kollabe olabilen loküle bir yapıya sahiptir. Tip III plöropulmoner blastom solid olup, lob veya akciğerin tümünü etkileyebilir. Kesit yüzü alacalıdır, hemorajik ve/veya nekrotik olabilir. Tip II ise kistik ve solid alanlar veya kalınlaşmış septalar içerir.

Tip I PPB küboidal veya silialı epitelle döşeli oval ya da komprese kistler, subepitelyal kesintisiz veya kesintili, sarkoma botryroidesin kambiyum tabakasına benzeyen, değişen sayılarda rabdomiyoblast barındıran yuvarlak-iğsi primitif hücre tabakalanması vardır. Rabdomiyoblastik diferansiyasyon dezmin, miyo-D1 ve miyogenin ekspresyonuyla belirlenebilir. Kist duvarında immatür kıkırdak varlığı, primitif hücrelerin az olduğu durumlarda PPB açısından anlamlı olup lezyonun tümü incelenmelidir. Regrese Tip I PPB olarak isimlendirilen olgularda subepitelyal malign hücre kondansasyonuna rastlanmaz, bunlar Stoker tarafından tanımlanan Tip IV konjenital kistik adenomatoid malformasyon (KKAM) benzeridir. Tip IV KKAM'nin farklı bir antite olduğu tartışmalıdır. Regrese Tip I PPB'lerin %8'i Tip II veya Tip III PPB'de progresyon gösterir (1,2,43,44).

Tip II PPB'de primitif hücre tabakaları septanın bir bölümünü veya tamamını genişletebilir. Bir kısmında ise makroskobik olarak seçilen solid komponente mikroskobik Tip I alanlar eşlik eder. Tip III tümörlerde primitif blastom alanları ve kondrosarkom, fibrosarkom, rabdomiyosarkom gibi pek çok yöne diferansiye olabilen malign mezenkimal stroma vardır (Resim 4). Nekroz, kanama ve fibrozis değişkendir. Çocukluk çağıının konjenital pulmoner blastomu olarakta adlandırılan bu tümörde, epitelyal ve mezenkimal neoplastik komponent içeren PB'nin aksine sadece mezenkimal komponent neoplastiktir.

Tip I PPB'nin ayırıcı tanısında konjenital kistik adenomatoid malformasyon ve fetal akciğerin interstisyel tümörü (FLİT) düşünülmelidir. KKAM subepitelyal malign hücre kondansasyonu, immatür kıkırdak ve rabdomiyoblast bulundurmayan benign kistik bir lezyondur. FLİT, yeni tanınan bir antite olup Tip I PPB ile örtüşen özellikler taşır ancak blastomatöz



Resim 4. a. Plöropulmoner blastom; respiratuvar epitel altında primitif hücreler ve rabdoid diferansiyasyon alanları, **b.** Primitif hücrelerde vimentin pozitifliği, **c.** Rabdoid alanlarda desmin pozitifliği.

komponent içermez. FLIT, immatür mezenkimden oluşan düzensiz kalınlaşma gösteren septayla sınırlanmış düzensiz hava boşluklarıyla karakterlidir. Septa poligonal hücrelerle döşelidir ve subepitelyal ince kas tabakası vardır (2,44,45).

Tip II ve Tip III PPB ayırıcı tanısında primer veya sekonder rabdomiyosarkom, malign teratom, sinovyal sarkom, diğer iç hücreli/andiferansiye sarkomlar, pulmoner blastom ve metastatik Wilm's tümörü düşünülmelidir. Primer akciğer rabdomiyosarkom olarak değerlendirilen olguların çoğu aslında rabdoid diferansiyasyon gösteren sarkomatoid karsinomu veya plöropulmoner blastomu temsil etmektedir. Lokalizasyon, morfoloji, görüntüleme bulguları ve immünohistokimya ayırıcıdır (1,2,45).

Kistik Tip I plöropulmoner blastom olgularında 5 yıllık hastaliksız sağkalım %80-90'dır, %40 olguda rekürrens olur. Tip II ve Tip III tümörlerde 5 yıllık hastaliksız sağkalım %50'nin altındadır. Bu tümörlerde lokal rekürrens yanı sıra beyin, spinal kord ve iskelet sistemine metastaz yapma eğilimi vardır (1,42).

Sinovyal Sarkom

Sinovyal sarkom (SS), mezenkimal ve epitelyal ayrılaşma gösterebilen, spesifik translokasyona sahip bir sarkomdur. Sinovyal hücreli sarkom, malign sinovioma ve sinoviyoblastik sarkom olarak da adlandırılmıştır. SS, yumuşak dokunun primer malign tümörlerinin %10'unu oluşturmaktadır olup çocuklarda, genç erişkinlerde ve erkeklerde daha sık görülmektedir. SS'nin sıklıkla ekstremitelerin periartiküler bölgesinde yer alması, histolojik olarak primitif sinovyal hücrelere benzemesi sinovyal kökenli olduğunu düşündürmüştür. Ancak akciğer öncelikli olmak üzere pek çok organda da görülebilen bu tümörle ilgili güncel bilgiler, tümörün epitelyal diferansiyasyon gösterebilen multipotent kök hücrelerden orijin aldığı yönündedir. Bazı yazarlar, plevral veya pulmoner sinovyal sarkom (PSS) yerine bu tümörlerin bir bölümünde plevra veya akciğer orijininin belirlenememesi nedeniyle plöropulmoner sinovyal sarkom terminolojisini kullanmaktadır. PSS primer pulmoner sarkomların sık görülenlerindedir, yumuşak doku yerleşimli olanların aksine daha ileri yaşta (ortalama 42) olup prognozu daha kötüdür. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıktadır (1,2,46,47).

Genellikle semptomatik olup göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve nefes darlığı vardır. Radyolojik olarak, lezyon genelde iyi sınırlı, yuvarlak veya lobüle kontürlü ve homojendir. Bazen belirsiz sınırlı pulmoner kitle, plevra tabanlı kitle veya etkilenen hemitoraksta total opasifikasyon görülebilir. Aynı tarafta plevral efüzyon görülürken karşı akciğer karakteristik olarak etkilenmemiştir. İntratümöral kalsifikasyon nadirdir. Mediastinal lenf adenopati pek beklenmez. Manyetik rezonans (MR) ile kitlenin solid, hemorajik ve nekrotik natürü, akciğer veya plevral yerleşimi ve var ise çevre yapılara invazyonu daha iyi belirlenir (46,48).

Makroskopik olarak ortalama 7.5 cm (aralık: 0.6-20 cm) boyutunda, genelde akciğer parankiminde yerleşimli, nekroz, hemoraji ve bazen kistik değişiklikler içerebilen lastik kıvamında kitlelerdir. SS, bifazik (epitelyal ve iç hücreli), monofazik fibröz (iç hücreli), monofazik epitelyal ve az diferansiye olmak üzere dört histolojik alt tipte değerlendiril-

mektedir. Primer PSS'lerin yaklaşık %90 ya da daha fazlası monofazik fibröz, küçük bir bölümü az diferansiye, çok az bir kısmı ise bifaziktir. Monofazik fibröz Tip'te, hiyalinize hiposelüler ve birbirini çaprazlayan fasiküller oluşturan atipik iç hücrelerinden oluşan selüler alanlar vardır. Hemanjioperistom benzeri vaskülerite, hiyalinize ve eozinofilik stroma, fokal miksoid değişiklik, mast hücre infiltrasyonu ve tümör arasında hapsolmuş pnömositler yaygındır (Resim 5). Az diferansiye tümörlerde sitolojik atipi, mitoz ve nekroz belirgindir. Bifazik tümörlerdeki epitelyal komponent kuboidal veya kolumnar hücrelerle döşeli bez benzeri boşluklarla karakterlidir. Tümör epitelyal belirleyiciler (EMA, pankeratin, CK7 ve CK5/6) ile fokal, CD99, bcl2 ve SS için spesifik ve sensitif bir belirleyici olan TLE 1 ile difüz pozitifdir (Resim 5) (1,2,46,49).

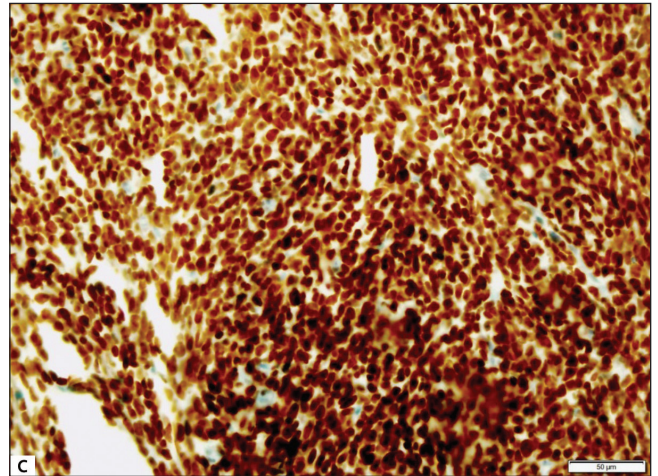
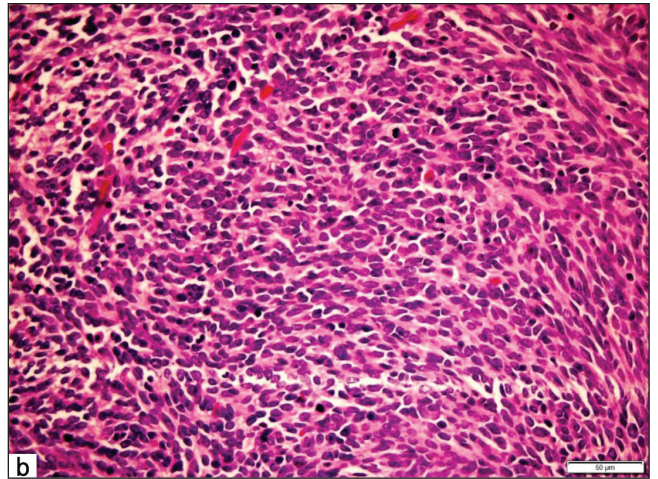
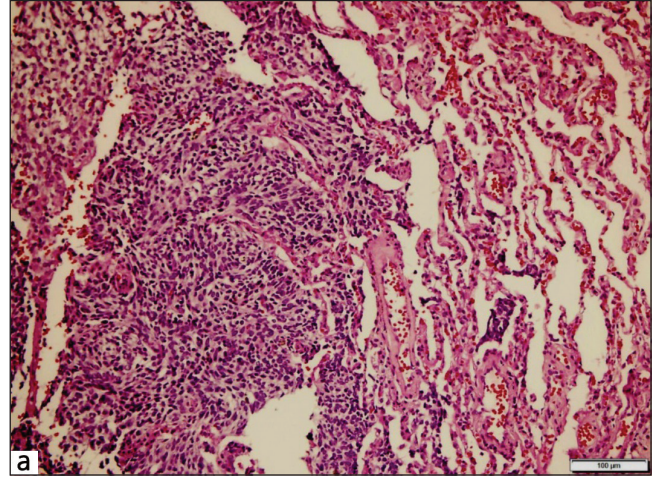
Primer PSS tanısı vermeden önce SS metastazının ekarte edilmesi gerekir. PSS ayrıtı tanısına sarkomatoid karsinom, malign mezotelyoma, plöropulmoner blastom, soliter fibröz tümör, leiomyosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, küçük hücreli karsinom ve Ewing sarkom girebilir (Resim 6,7) (Tablo 3). Klinik, histolojik, immünohistokimyasal ve sitogenetik bulgular, SS'nin diğerlerinden ayrımını kolaylaştırabilir (1,2,49).

SS hücreleri, intratorasik SS'ler dahil olmak üzere t(X;18) (p11.2; q11.2) translokasyonu içerir. SS için özgün olan bu kromozomal translokasyon olguların %90'ından fazlasında görülmektedir. Bu translokasyon, 18. kromozomdaki SYT geniyle Xp11'deki (SSX1, SSX2 veya SSX4) homolog genin füzyonuyla sonuçlanır. SYT-SSX1 ve SYT-SSX2 füzyon proteininin, proto-onkogenlerin aktivasyonu veya tümör süpresör genlerin baskılanmasıyla sonuçlanan aberan bir transkripsiyon düzenleyici fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu iki füzyon proteini ve histolojik alt tipler arasında korelasyon olduğu gözlenmektedir. Bifazik tümörlerde SYT-SSX1 transkripsiyonu söz konusuken, iç hücreli monofazik tümörlerde her hangi biri ekprese edilebilir. Bu spesifik translokasyonun FISH, RT-PCR veya real-time PCR ile belirlenmesi tanı için spesifiktir (50,51).

PSS'nin prognozu kötüdür, beş yıllık sağkalım %50'dir. Lenf nodu metastaz nadirdir. Olguların dörtte birinde akciğer, kemik, beyin ve akciğer öncelikli olmak üzere sistemik metastazlar görülebilir. Kötü prognostik faktörler arasında tümör boyutu (> 5 cm), erkek cinsiyet, ileri yaş (> 20 yaş), yaygın tümör nekrozu, yüksek derece, yüksek mitotik indeks (10 büyük büyütmede 10'un üzerinde mitoz), nörovasküler invazyon ve SYT-SSX1 translokasyonu sayılabilir. Ana prognostik faktörlerden biri de komplet rezeksiyon yapılabilmesidir (52). Standart bir tedavi protokolü yoktur. Cerrahi eksizyon önceliklidir.

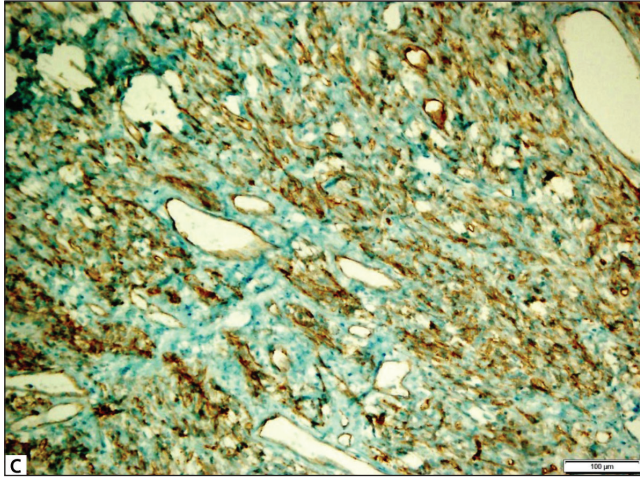
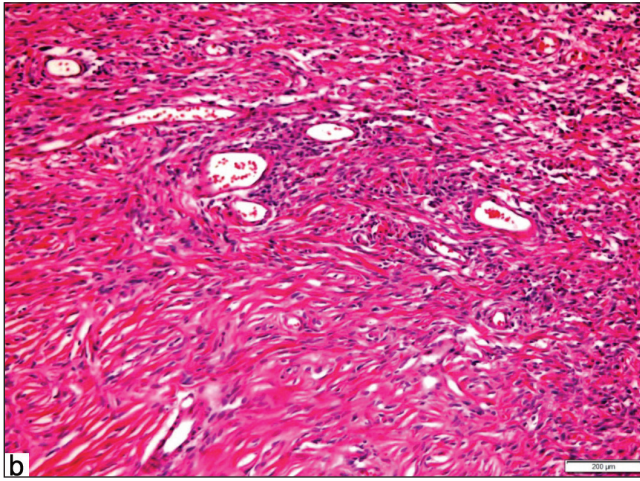
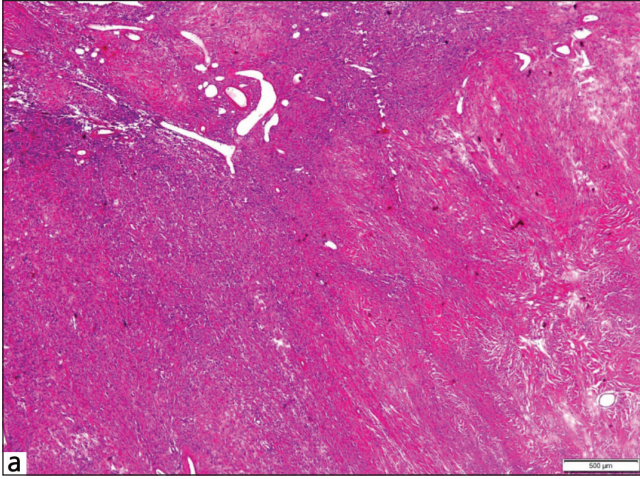
Pulmoner Arter İntimal Sarkomu

Pulmoner arter intimal sarkomu (PAİS), pluripotent intimal hücrelerden kaynaklandığı düşünülen ender görülen tümördür. 2015 DSÖ akciğerin mezenkimal tümörleri sınıflamasında PAİS, 2004 sınıflamasında ise PAİS ve çoğu



Resim 5. a,b. Monofazik sinovyal sarkom metastazı; küçük ve büyük büyütmelerde neoplastik hücrelerin görünümü, **c.** TLE1 pozitifliği.

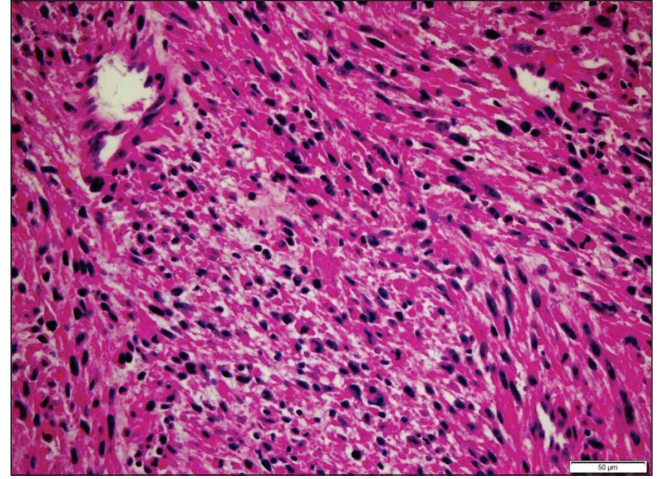
leiomyosarkom özelliğinde olan pulmoner ven sarkomu yer almaktadır. İntimal sarkomlar, tipik olarak fibroblastik ve miyofibroblastik diferansiyasyon gösteren az diferansiye malign mezenkimal tümörler olmakla birlikte rabdomiyosarkom, osteogenik sarkom, anjiyosarkom gibi farklı diferansiyasyonlarla



Resim 6. a,b. Soliter fibröz tümör; hipo ve hiperselüler alanlarıyla hemanjyoperistomatöz vasküler yapılanma, **c.** CD34 pozitifliği.

karakterli olabilir. PAİS için önerilen tanımlama, tümör histolojik tipinin ve tümör orijinin belirtilmesidir (1,9,53).

PAİS olguları, klinik ve radyolojik olarak akut veya kronik tromboembolizm ve pulmoner hipertansiyonu taklit ettiğinden geç tanı (ortalama 56 yaş) alırlar. Cinsiyet dağılımı benzerdir. PAİS, sıklıkla pulmoner trunkustan olmak üzere



Resim 7. Leiomyosarkom metastazi; birbirini çaprazlayan demetler, küt sonlanan nükleuslar ve eozinofilik stoplazma.

sağ ve sol pulmoner arterler, pulmoner kapak ve nadiren sağ ventrikül çıkışından orijin alabilir. Radyolojik olarak, BT'de santral arterde lobüle kitle, luminal obstrüksiyona bağlı dolum defekti, BT anjiyografide venöz fazda kontrast tutulumunda gecikme, PET BT'de ise pulmoner emboliden ayırımına katkı sağlayan FDG tutulumu bulunur. MR'de PAİS tanısını destekleyen bulgular, lezyon genelde intraluminal olduğu için eğer varsa pulmoner parankime ve mediastendeki ekstravasküler yapılara yayılımdır. PAİS'te, genellikle bir tarafta daha baskın olan bilateral veya tek taraflı etkilenim varken pulmoner embolide tek taraflı etkilenim beklenmez (1,53).

Makroskopik olarak pulmoner intimal sarkomlar, bazen organize trombüs görünümü veren, intraluminal polipoid veya pulmoner arter boyunca yayılan nodüler sesil kitlelerdir. Histolojik olarak %30'u andiferansiyedir. Diğerleri başta leiomyosarkom olmak üzere fibrosarkom, rabdomyosarkom, malign mezenkimoma, anjiyosarkom, miksosarkom, kondrosarkom, osteosarkom ve malign fibröz histiositom yönünde diferansiyasyon gösterebilir. Andiferansiyasyon olanlarında MDM2 ve PDGFR amplifikasyonları gösterilmiştir (54,55).

PAİS hemen daima çok malign bir tümördür. Cerrahi tedavi olmayanlarda sağkalım ortalama 1.5 aydır. Yeterli cerrahi rezeksiyon yapıldığında ise ortalama sağkalım beş yıla kadar uzayabilmekte olup, tümör genelde intraluminal yayıldığından endarterektomiyle çıkarılabilir (56).

EWSR1-CREB1 Translokasyonlu Pulmoner Miksoid Sarkom

Primer pulmoner miksoid sarkom (PPMS), 1999 yılında Liebow ve arkadaşları tarafında düşük dereceli malign miksoid endobronşiyal tümör olarak sınıflandırılan, tipik olarak hava yollarından köken alan, sıklıkla genç kadınlarda görülen ender bir malign tümördür. Tümör morfolojik olarak özgündür ve EWSR1-CREB füzyonu bulundurur (1,3,57-59).

PPMS hemen daima bronşlarla ilişkili ve endobronşiyal yerleşimlidir. Makroskopik olarak lezyon; iyi sınırlı, nodüler, parlak jelatinöz, gri-sarı renkte ve genellikle 4 cm'den kü-

Tablo 3. Sinovyal sarkom ve ayırıcı tanısında yer alan tümörlerin histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler bulguları (1,49)

	Mikroskopi	İmmünohistokimya	Moleküler bulgular
Monofazik fibröz sinovyal sarkom; orta yaş	Hipo (hiyalinize stromal alanlar) ve hiperselüler alanlar (fibrosarkomatöz ve balıksırtı patern)	Keratin genelde zayıf ve/veya fokal +; CD99, bcl-2, TLE 1 +; CD34 ve CD117 -	Translokasyon; t (X;18) (p11.2;q11.2); SYT-SSX füzyon proteini
Sarkomatoid karsinom	Değişken (iğ hücreler, dev hücreler, diferansiye komponent)	Epitelyal belirleyiciler (keratin, MOC 31, BerEP4, B72.3, monoklonal CEA) veya p63 ve TTF-1 pozitifliği	KRAS mutasyonu; nadiren EGFR mutasyonu
Soliter fibröz tümör; genelde plevra tabanlı; pulmoner parankim yerleşimi nadir	İğsi hücreler; hiyalinize stromal kollajen alanları; hemanjiyoperistomatöz damarlanma	CD34 +, STAT 6 +, BCL2 + Keratin genellikle -	Translokasyon; NAB2-STAT 6
Sarkomatoid mezotelyoma	Pleomorfik iğ hücreler veya desmoplastik	Keratin pozitif; mezotelyal belirleyicilerin (Kalretinin, CK5/6, WT1, D2-40) düşük ekspresyonu	
Plöropulmoner blastom genelde 4 yaş altında	Subepitelyal kambium tabakası oluşturan primitif hücrelerle rabdomyoblastik veya farklı yönlerde diferansiyasyon varlığı	Primitif hücreler sadece vimentin +; rabdomyoblastlar desmin ve miyogenin +	Kromozom 8 trizomileri ve kazanımları Diğer
Leiomyosarkom	Birbirini çaprazlayan demetler; künt sonlanan nükleuslar ve paranükleoller vakuoller; yoğun eozinofilik sitoplazma	Aktin, desmin ve h-kaldesmon +, CD117-	
Malign periferik sinir kılıfı tümörü; NF-1 veya sporadik	Değişken selüler ve miksoid patern; dalgalı nükleus; nöroid girdapsı yapılar	S100 + (%65 olguda), GFAP + (seyrek), CK +	
Küçük hücreli karsinom	Küçük yuvarlak hücreli, nekroz ve belirgin mitoz var	Keratin, TTF-1, kromogranin, sinaptofizin, CD56 +	
Ewing sarkom	Küçük, yuvarlak hücre proliferasyonu var	CD99/MIC-2 ve vimentin +; bazı olgularda S100 + %20'sinde keratin +	Translokasyon; t (11, 22) (q24; q12); EWS-FLI 1 füzyon geni

çüktür. Histolojik olarak multilobüler yapıya sahip, bol miksoid stroma içerisinde kordlar veya retiküler patern oluşturan, hafif veya orta düzeyde atipi gösteren iğsi, yıldızlı veya poligonal hücrelerden oluşur. PMSS'de selülerite düşük olmakla birlikte alandan alana değişkenlik gösterir. Hiposelüler retiküler alanlardaki hücreler daha iğsi görünümdeyken hiperselüler alandakiler yıldızlı veya ovoid görünümdeydir. Mitoz çok enderdir (10 büyük büyütme alanında 1'in altında). Nekroz bulunmaz. Tümör periferinde veya içerisinde enflamatuvar hücreler bulunabilir. PMSS'nin miksoid stroması Alsian Mavis ile pozitifdir, hiyaluronidaza sensitiftir. Tümörlerin tümü vimentinle yaygın pozitifdir. Tümörde, düz kas aktini ve epitelyal membran antijenine fokal pozitiflik dışında miyolid, epitelyal, endotelyal, melonositik, miyoepitelyal veya nöroendokrin ayrımlaşma bildirilmemektedir. Bununla birlikte, tümör hücrelerinin bazı ultrastrüktürel özellikleri (subsitoplazmik membran boyunca, fokal yoğunlaşma veya dens plaklar oluşturan intermediate filamanlar) tümörün fibroblastik veya miyofibroblastik diferansiyasyona giden mezenkimal hücre orijinini destekler niteliktedir.

PPMS'nin histolojik özellikleri, ekstresekeletal mezenkimal kondrosarkom (ESMKS), parakordoma, miyoepitelyoma, epitelyoid hemanjiyoendotelyoma, enflamatuvar miyofibroblastik tümörle kısmen örtüşür. Nadiren primer akciğer ve plevra orijinli olabilen ESMKS'nin ayırt edici özellikleri, genelde er-

keklerde ve ileri yaşta görülmesi, alsian mavisini pozitif miksoid stromasının hiyaluronidaza rezistan olması ve stromasında hemorajinin bulunmasıdır. Ayrıca ESMK için kromozom 9q22 de yer alan NR4A3 ile farklı partnerler arasındaki tekrarlayan kromozomal translokasyonlar karakteristiktir. Mikst tümör, miyoepitelyoma/miyoepitelyal karsinom ve parakordoma aynı morfolojik spektrumda yer alır. Parakordomanın ayırt edici özellikleri, primerin genelde ekstremitelerin derin yumuşak dokusunda veya deride bulunmasıyla keratin ve S100 pozitif immüprofilidir. Miyoepitelyomada ise ayırt edici özellikler; miyoepitelyal belirleyicilerin pozitif olması ve PMSS'de tanımlanan EWSR1-CREB1 translokasyonunun bulunmasıdır. Bu translokasyon, anjiyomatoid fibröz histiositoma, gastrointestinal sistemin berrak hücreli sarkom benzeri tümörü ve yumuşak dokunun berrak hücreli sarkomunda da bulunmakla birlikte bunlar PPMS'nin morfolojik ayırıcı tanısına girmez (1,3,57-59).

Karakteristik histolojisine ve ortak genetik değişikliklere rağmen PPMS'nin histogenezi ve biyolojik davranışı, son derece ender olması nedeniyle henüz belirsizliğini korumaktadır. Bazı hastalarda metastatik hastalığa progresyon bildirilmektedir (1,3,57-59).

Miyoepitelyal Tümörler/Miyoepitelyal Karsinom

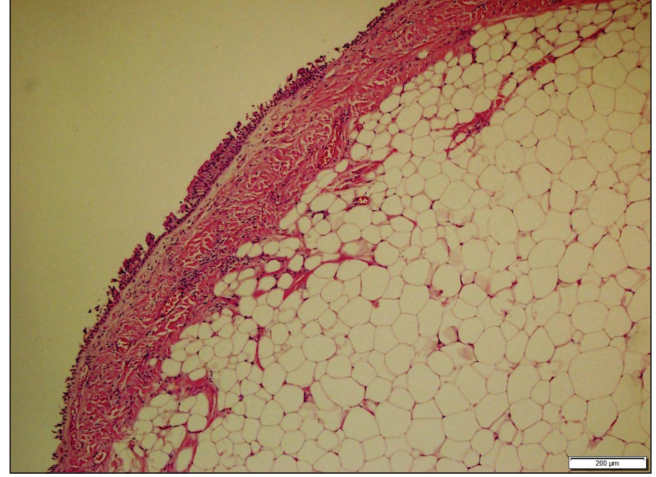
Miyoepitelyal diferansiyasyonun baskın olduğu tümörlerdir, malign olanları miyoepitelyal karsinom olarak sınıflan-

dırılır. İlk kez 2015 DSÖ akciğer tümörleri sınıflamasında mezenkimal tümörler kapsamında ele alınmıştır. 2004 DSÖ sınıflamasında ise bu antite akciğerin tükrük bezinden orijin alan tümörleri kapsamında yer alan epitelyal-miyoepitelyal karsinom ana başlığı altında ele alınmıştır. Ender görülen bu tümör genelde erişkinlerde, benign olguların çoğu kadınlarda, malign olguların çoğu ise erkeklerde görülür. Endobronşiyal veya periferik akciğer parankiminde yerleşim gösteren iyi sınırlı kitlelerdir.

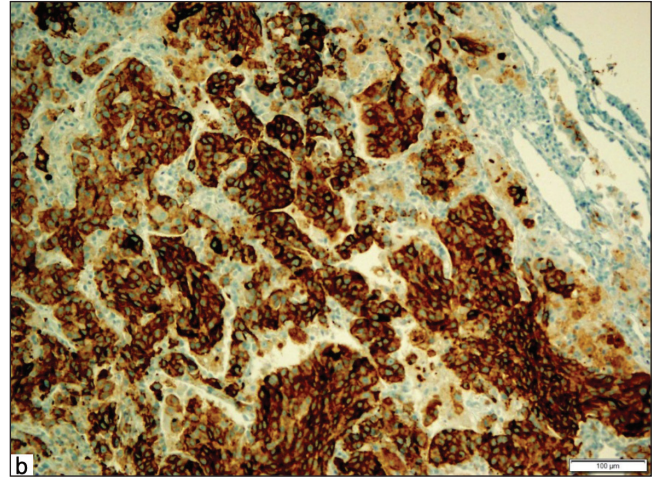
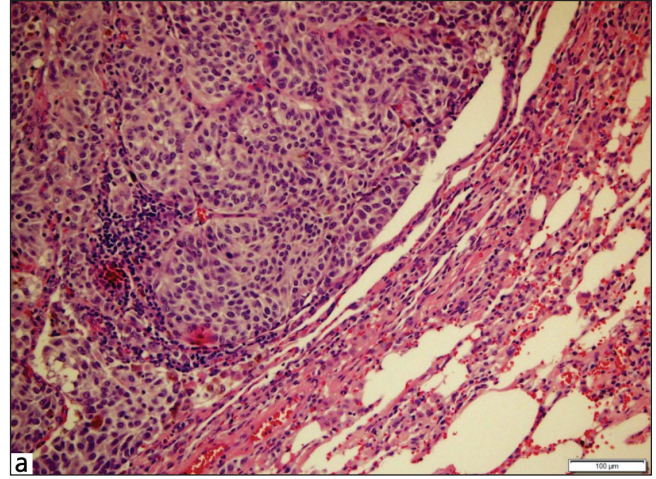
Makroskobik olarak kesit yüzü sarı-ten renkte, iyi sınırlı tümörlerdir. Malign tümörler lokal invaziv büyüme, nekroz ve/veya hemoraji gösterebilir. Miyoepitelyoma morfolojik görünümüne göre solid, miksoid, retiküler ve mikst olmak üzere dört yapısal paternde, iğsi, plazmositoid, epitelyal, berrak ve mikst olmak üzere 5 selüler alt tipte değerlendirilebilir. Normal miyoepitelyal hücrelerde olduğu gibi neoplastik miyoepitelyal hücreler de hem musküler hem de epitelyal özellikler taşır. Miyoepitelyal tümörlerin ayırıcı tanısına leiomyom/leiomyosarkom, berrak hücreli tümör ve mikst tümörler girebilir. İmmünohistokimyasal incelemelerde çoğu tümörde keratin, S100 ve kalponin pozitifdir, pek çoğunda glial fibriller asidik protein, düz kas aktini ve p63 pozitifliği de görülebilir. Desmin ve CD34 ile negatifdir. Miyoepitelyal tümörler, leiomyom/leiomyosarkom ve berrak hücreli tümörden keratin ve p63 pozitifliğiyle aynı spektrumda yer alan mikst tümörlerden ise duktal diferansiyasyonun olmamasıyla ayrılır (1,3,60,61). Pulmoner miyoepitelyal tümörlerde de EWSR1 gen yeniden düzenlenimi bulunabilir (62). Benign tümörler cerrahi rezeksiyonla tedavi edilir. Malign tümörler yumuşak doku, karaciğer, beyin ve karşı akciğere metastaz yapabilir (1,3).

DSÖ sınıflamasında özgün bir antite olarak ele alınmakla birlikte, akciğerin sık görülen sarkomları arasında kaposi sarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom, andiferansiyasyonlu pleomorfik sarkom sayılabilir. Akciğerde rapor edilen bir başka tümör anjiyomatoid fibröz histiositomdur. Çok ender görülenler arasında ise malign periferik sinir kılıfı tümörü, miksoid liposarkom, anjiyosarkom, rabdomiyosarkom, kondrosarkom, ganglioneuroblastom, osteosarkom, dev hücreli tümör ve alveolar soft part sarkom sayılabilir. Lipom, fibrom, hemanjiyom, lenfanjiyom, hemanjiyomatozis, lenfanjiyomatozis, glomus tümörü, minüt meningotelyal nodül, granüler hücreli tümör ve menenjiyom bildirilen benign mezenkimal tümörlerdendir (Resim 8). Bunlardan menenjiyom, 2015 DSÖ sınıflamasında ektopik orijinli tümör başlığı altında ele alınmıştır. Ektopik orijinli diğer tümörler ise germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma ve melanom olarak belirtilmiştir.

Mezenkimal tümörlerin ayırıcı tanısında sık görülenlerin yumuşak doku ve kadın genital sistem orijinli metastatik sarkomlar yanı sıra sarkomatoid karsinomlar, mezotelyoma, malign melanomlar da yer alır (Resim 9). Klinik, histolojik ve immünohistokimyasal bulgularla spesifik translokasyonlar farklı sarkom tiplerinin ayrımını sağlar.



Resim 8. Endobronşiyal lipom; yüzeyde respiratuvar epitel ve submukozal yağ hücreler.



Resim 9. a. Malign melanom metastazı; nestler oluşturan epitelioid görünümde, bir kısmı pigmentli melanositik hücreler, **b.** HMB45 pozitifliği.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2015.
2. Hasleton P, Flieder DB. Spencer's pathology of the lung. New York: Cambridge University Press, 2013.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. WHO Panel. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
4. Dal Cin P, Kools P, De Jonge I, et al. Rearrangement of 12q14-15 in pulmonary chondroid hamartoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;8:131-3.
5. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma. *Cancer* 1979;43:374-82.
6. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009;266:43-52.
7. Borczuk AC. Benign tumors and tumorlike conditions of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1133-48.
8. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. Berlin: Springer, 1999.
9. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.
10. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangioliomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:33-40.
11. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1823-8.
12. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioliomyomatosis. *Lymphat Res Biol* 2006;4:143-52.
13. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, et al. Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respir Med* 2009;103:124-9.
14. Liebow AA, Castleman B. Benign clear cell ("sugar") tumors of the lung. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1971;43:213-22.
15. McGinnis M, Jacobs G, el-Naggar A, Redline RW. Congenital peribronchial myofibroblastic tumor (so-called "congenital leiomyosarcoma"): a distinct neonatal lung lesion associated with nonimmune hydrops fetalis. *Mod Pathol* 1993;6:487-92.
16. Brock KE, Wall J, Esquivel M, et al. Congenital peribronchial myofibroblastic tumor: case report of an asymptomatic infant with a rapidly enlarging pulmonary mass and review of the literature. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45:83-9.
17. Faul JL, Berry GJ, Colby TV, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):1037-46.
18. Kadakia KC, Patel SM, Yi ES, Limper AH. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *Can Respir J* 2013;20:52-4.
19. Yi E, Aubry MC. Pulmonary pseudoneoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:417-26.
20. Chun YS, Wang L, Nascimento AG, et al. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and prognosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:796-801.
21. Lee DH, Lee SH, Sung JK. Inflammatory myofibroblastic tumor on intercostal nerve presenting as paraneoplastic pemphigus with fatal pulmonary involvement. *J Korean Med Sci* 2007;22:735-9.
22. Shahidi-Dadras M, Abdollahimajd F, Barzkar N, et al. Paraneoplastic pemphigus with underlying retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumor: a case report and review of the literature. *Indian Dermatol Online J* 2017;8:478-81.
23. Gómez-Román JJ, Sánchez-Velasco P, Ocejó-Vinyals G, et al. Human herpesvirus-8 genes are expressed in pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). *Am J Surg Pathol* 2001;25:624-9.
24. Gómez-Román JJ, Ocejó-Vinyals G, Sánchez-Velasco P, et al. Presence of human herpesvirus-8 DNA sequences and overexpression of human IL-6 and cyclin D1 in inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). *Lab Invest* 2000;80:1121-6.
25. Mergan F, Jaubert F, Sauvat F, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in children: clinical review with anaplastic lymphoma kinase, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 8 detection analysis. *J Pediatr Surg* 2005;40:1581-6.
26. Kushner YB, Brimo F, Schwartzman K, et al. A rare case of pulmonary cryptococcal inflammatory myofibroblastic tumor diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2010;38:447-51.
27. Coffin CM, Patel A, Perkins S, et al. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001;14:569-76.
28. Cessna MH, Zhou H, Sanger WG, et al. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002;15:931-8.
29. Lovly CM, Gupta A, Lipson D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov* 2014;4:889-95.
30. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015;39:957-67.
31. Li CF, Liu CX, Li BC, et al. Recurrent inflammatory myofibroblastic tumors harboring PIK3CA and KIT mutations. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:3673-83.
32. Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev* 2014;8:259.
33. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975;78:6a-7a.
34. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982;50:970-81.
35. Mertens F, Unni K, Fletcher CDM. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics. Tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC, 2002.
36. Lau K, Massad M, Weinberg G, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement. *Chest* 2011;140:1312-8.
37. Anderson T, Zhang L, Hameed M, et al. Thoracic epithelioid malignant vascular tumors: a clinicopathologic study of 52 cases with emphasis on pathologic grading and molecular studies of WWTR1-CAMTA1 fusions. *Am J Surg Pathol* 2015;39:132-9.

38. Mendlick MR, Nelson M, Pickering D, et al. Translocation t(1;3) (p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:684-7.
39. Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:775-84.
40. Manivel JC, Priest JR, Watterson J, et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer* 1988;62:1516-26.
41. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009;325:965.
42. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 1997;80:147-61.
43. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation-anewname for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002;41:424-31.
44. Priest JR, Williams GM, Hill DA, et al. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:14-30.
45. Khan AA, El-Borai AK, Alnoajji M. Pleuropulmonary blastoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Pathol* 2014;2014:509086.
46. Hartel PH, Fanburg-Smith JC, Frazier AA, et al. Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series. *Mod Pathol* 2007;20:760-9.
47. Essary LR, Vargas SO, Fletcher CD. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset. *Cancer* 2002;94:459-69.
48. Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pleuropulmonary synovial sarcoma. *Radiographics* 2006;26:923-40.
49. Dervişoğlu S. Yumuşak doku tümörleri. Antalya: Kongre Kitabevi, 2016.
50. Antonescu CR, Kawai A, Leung DH, et al. Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol* 2000;9:1-8.
51. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 2002;62:135-40.
52. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 2000;18:3794-803.
53. Huo L, Moran CA, Fuller GN, et al. Pulmonary artery sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Clin Pathol* 2006;125:419-24.
54. Bode-Lesniewska B, Zhao J, Speel EJ, et al. Gains of 12q13-14 and overexpression of mdm2 are frequent findings in intimal sarcomas of the pulmonary artery. *Virchows Arch* 2001;438:57-65.
55. Dewaele B, Floris G, Finalet-Ferreiro J, et al. Coactivated platelet-derived growth factor receptor {alpha} and epidermal growth factor receptor are potential therapeutic targets in intimal sarcoma. *Cancer Res* 2010;70:7304-14.
56. Miura S, Meirmanov S, Nakashima M, et al. Intimal sarcoma of the pulmonary artery: report of an autopsy case. *Pathol Res Pract* 2005;201:469-74.
57. Nicholson AG, Baandrup U, Florio R, et al. Malignant myxoid endobronchial tumour: a report of two cases with a unique histological pattern. *Histopathology* 1999;35:313-8.
58. Thway K, Nicholson AG, Lawson K, et al. Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion: a new tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1722-32.
59. Jeon YK, Moon KC, Park SH, Chung DH. Primary pulmonary myxoid sarcomas with EWSR1-CREB1 translocation might originate from primitive peribronchial mesenchymal cells undergoing (myo) fibroblastic differentiation. *Virchows Arch* 2014;465:453-61.
60. Wei J, Yuan X, Yao Y, et al. Primary myoepithelial carcinoma of the lung: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:2111-116.
61. Kourda J, Ismail O, Smati BH, et al. Benign myoepithelioma of the lung-a case report and review of the literature. *Cases J* 2010;3:25.
62. Antonescu CR, Zhang L, Chang NE, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:1114-24.