Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: A case report from Tishreen University Hospital

Dr. Michael Georgeos*
Duaa Knaj**

(Received 28 / 11 / 2022. Accepted 1 / 2 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma (LGFMS) is a rare sarcoma subtype predominantly affecting younger adults and typically presents in the extremities and trunk. It is characterized by an indolent clinical course.

Case presentation: A-45-year woman presented with a large mass in the left lung based on chest-computed tomography (CT). A needle biopsy through chest wall from the mass and a bronchial endoscopy were done. She had a total left pneumonectomy and based on the pathology results, the tumor was

LGFMS, which was confirmed by immunohistochemistry staining and FISH study. The woman had a mass in the right thigh which was resected after a biopsy was done. This thigh mass was LGFMS. She received adjuvant chemotherapy treatment for two lines because of disease progression.

Conclusion: LGFMS is characterized by its low sensitivity to both chemo-and radiotherapy. Surgical excision with clear resection margins is the first line treatment option.

Keywords: LGFMS, Evans tumor, FUS

*Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria .
**PhD student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria. duaaknaj@tishreen.edu.sy

الساركوما الليفية المخاطية منخفضة الدرجة LGFMS
-حالة سريرية في مستشفى تشرين الجامعي-

د. ميخائيل جرجس*

دعاء كناج**

(تاريخ الإيداع 28 / 11 / 2022. قُبِل للنشر في 1 / 2 / 2023)

□ ملخّص □

المقدمة: تشكل الساركوما الليفية المخاطية منخفضة الدرجة نمطاً نادراً، وتصيب البالغين الشباب خاصة. تتوضع في الغالب في الأطراف والجذع وتتميز بسيرها السريري البطيء.

الحالة السريرية: مريضة 45 عام راجعت المستشفى بألم صدري ونفث دموي. وجدت لديها كتلة رئوية يسرى كبيرة بدت بالتصوير الطبقي المحوري للصدر. تم إجراء تنظير ليفي مرن للقصبات وخزعة عبر جدار الصدر من الكتلة الرئوية. تم إجراء الاستئصال الجراحي للرئة اليسرى وأظهرت الدراسة الباثولوجية ساركوما ليفية مخاطية منخفضة الدرجة LGFMS تم تأكيدها بالتلوينات المناعية والدراسة بطريقة FISH. تم ملاحظة كتلة في الإلية اليمنى وبعد إجراء الخزعة ومن ثم الاستئصال الجراحي للكتلة كانت من النمط الورمي نفسه LGFMS. تلقت المريضة العلاج الكيميائي لخطين علاجيين نظراً للتفاقم المرضي.

الخلاصة: تتميز هذه الساركوما بالحساسية المنخفضة للعلاج الكيميائي وكذلك الشعاعي. ويبقى العلاج الجراحي البدئي هو الأساس في تدبير المرض.

الكلمات المفتاحية: ساركوما ليفية مخاطية، LGFMS، Evans tumor، FUS

* **أستاذ - كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.**

** **طالبة دكتوراه- كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.duaaknaj@tishreen.edu.sy**

مقدمة

تعتبر الساركوما الليفية المخاطية منخفضة الدرجة (Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma) أو ما يسمى (Evans tumor) نمطاً نادراً من الساركوما يتميز بسلوك سريري بطيء، وأكثر ما يحدث عند البالغين الشباب بشكل متساوٍ عند الذكور والإناث (1). وحيث أن الساركوما تشكل 1% من السرطانات عند البالغين، فإننا نجد هذا النمط (LGFMS) بنسبة 5% تقريباً من ساركوما النسج الرخوة(2) .

الحالة السريرية

راجعت سيدة-45 عام -مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بألم صدري ونفث دموي.

أجري لها فحص سريري وتحاليل دموية شاملة:

WBC= 12500, **HGB**= 14, **PLT**= 220, **CREA**=0.9, **GLU**= 84

ESR=59, **CRP**=30, **K**=3.3, **Na**= 137, **LDH**=108

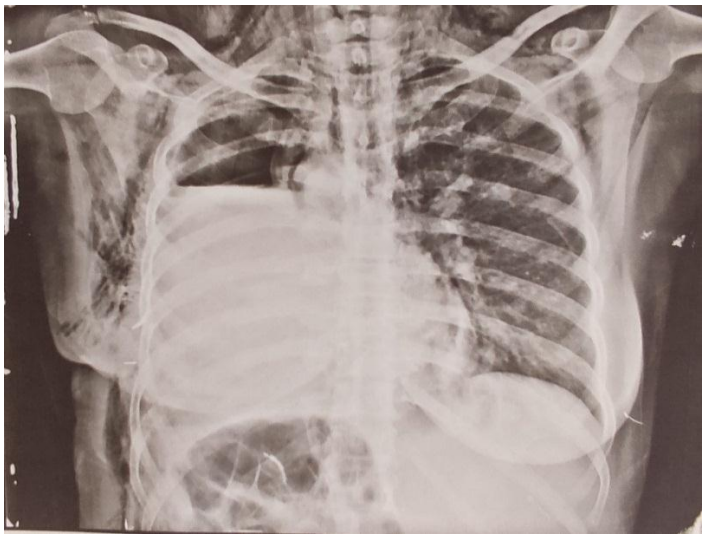
طلب لها صورة صدر خلفية-أمامية **CXR** حيث ظهرت الرئة اليسرى بيضاء مع انزياح ظل القلب والمنصف إلى الجهة اليمنى.

أظهر التصوير بالطبقي المحوري للصدر **CT** تشكلاً كبيراً على حساب القسم السفلي من الرئة اليسرى بقياس (8) سم، مع انخماص تام للنسيج الرئوي للفص السفلي الأيسر، ووجدت عقد لمفاوية رئوية متعددة (تصل حتى 40 ملم) مع كمية قليلة من السائل الحر.

بعد ذلك تم إجراء تنظير قصبات ليفي مرن، ووجدت الكتلة سادة لمدخل القصبة الرئيسية اليسرى. لكن لم تظهر دراسة الخزعات القصبية والغسالة وجود خباثة (Mesenchymal tumor, Solitary Fibrous Tumor). ونظراً للاشتباه بوجود الخباثة فقد تقرر إجراء خزعة بالإبرة عبر جدار الصدر من الكتلة في الرئة اليسرى حيث أظهرت الدراسة الباثولوجية وجود ساركوما من النمط الليفي المخاطي:

Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma

تم إجراء تصوير طبقي محوري للبطن والحوض (CT scan) أظهر غياب النقائل البعيدة.



الشكل (1) صورة الصدر الخلفية-الأمامية

تقرر إجراء العمل الجراحي وتم استئصال الرئة اليسرى حيث وجد ارتشاح ورمي في السرة الرئوية والبرانشيم الرئوي وكذلك في الجنب.

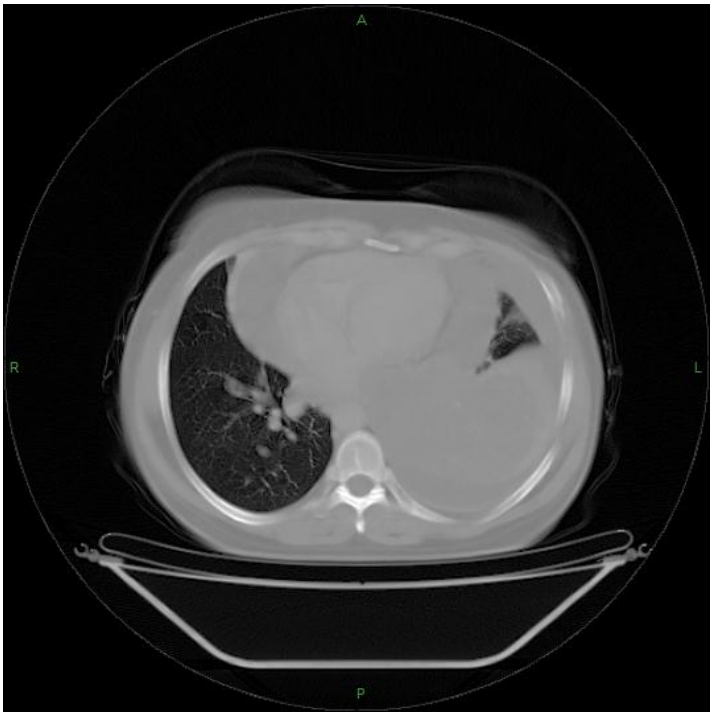
وتم تأكيد التشخيص بالتلوينات المناعية الكيميائية النسيجية IHC:

Positive for: vimentin, MUC4, Bcl2, CD99

Negative for: CKAE1-AE3, CK7, TTF1, S100, EMA, CAMTA1, SMA, Desmin, CD34

وكانت نتيجة الدراسة بطريقة التهجين الموضعي المتألق (FISH):

Positive for FUS rearrangement



الشكل (2) صورة طبقي محوري للصدر

الشكل(2) الاستئصال الجراحي للرئة اليسرى

اشتكت المريضة بنفس الفترة من وجود كتلة في الإلية اليمنى:

تم إجراء إيكوغرافي للإلية وأظهر وجود كتلة صدوية المحتوى غير سائلة غير متجانسة تحتوي على مناطق نقطية تكلسية، بحواف واضحة مفصصة تبدأ من النسيج الشحمي تحت الجلد وبعمق يزيد عن 5 سم بقطر 9 سم.

تم إجراء خزعة من الكتلة (Needle core biopsy) وكانت نتيجة التشريح المرضي:

Low- Grade Fibromyxoid Sarcoma

تم إجراء الاستئصال الجراحي للكتلة وأظهرت الدراسة الباثولوجية التشخيص السابق.

تلقت المريضة العلاج الكيميائي المساعد (Doxorubicin + Ifosfamid) حيث حدث لدى المريضة تحسن سريري لكن أظهر التصوير الشعاعي CT scan تفاقماً شعاعياً للمرض.

وضعت على خط علاجي كيميائي ثان (Docetaxel + Gemcitabine) بعدها تم إجراء تصوير بالطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض CT (وأظهر وجود زيادة واضحة في الارتشاح الجنبي مكان الجراحة مع زيادة في حجم النقائل الرئوية)

أجري للمريضة إيثاق للجنب وهي قيد المعالجة بخط علاجي ثالث.

المناقشة

تتظاهر الساركوما الليفية المخاطية بشكل نموذجي في الأطراف والجذع (1) وتتواجد بشكل أقل في نواحي أخرى مثل خلف البريتوان (3) الكولون (4) المبيض (5) والثرب (6).

يعتبر الاستئصال الجراحي مع حواف استئصال سليمة هو الخيار الأمثل في الخط العلاجي الأول (7) كما أجري لهذه المريضة. وتبعاً للدرجة النووية المنخفضة والنشاط الانقسامي القليل

في هذه الأورام فإنها منخفضة الحساسية للعلاج الكيميائي وكذلك للعلاج الشعاعي (8).

إن الأورام المتفاقمة أو الناكسة تعتبر قليلة الاستجابة للعلاج وخياراتها العلاجية محدودة لكن من الممكن اعتبار إعادة الاستئصال الجراحي للنكس الموضعي أو حتى لحالات النقائل القليلة بما يسمى OMD (9) وفي حالة الأورام المتفاقمة موضعياً غير القابلة للاستئصال الجراحي فإنه من الممكن اعتبار العلاج المتزامن الكيميائي-الشعاعي (1).

إن الإزفاء الصبغي chromosomal translocation يتواجد في (20%-25%) من جميع الساركومات (10) إلا أنها تشاهد في جميع حالات LGFMSتقريباً. حيث أن معظم هذه الأورام تبدي الإزفاء t(7;16) (q32-34;p11) وبالتالي يلاحظ وجود البروتين الاندماجي الهجين الناجم عن الالتحام الجيني (FUS-CREBEL) (11).

يعتبر (FUS–CREB3L2) هو الأشيع بنسبة تصل (90%–75%) بينما (FUS–CREB3L1) هو الأقل شيوعاً (5%) من حالات LGFMS (12). وقد تم تأكيد وجود هذا الإزفاء عند المريضة عن طريق الدراسة بطريقة FISH.

يوجد بعض الحالات لأورام LGFMS تم توثيقها في الأدب الطبي بتوضعات بدئية مختلفة.

إحدى الحالات تم نشرها في عام 2022 لسيدة من اليابان –84 عام– راجعت بكتلة صدرية اكتشفت بتصوير الصدر الشعاعي الروتيني. واعتماداً على موجودات التصوير بواسطة CT و PET scan تم الاشتباه بورم بدئي في الرئة غاز لجدار الصدر. تم إجراء الخزعة بالإبرة

الموجهة بالطبقي المحوري ولم تقدم تشخيصاً واضحاً. لكن خلال الإجراء تم اكتشاف الكتلة في الفص السفلي الأيمن من الرئة وكان هناك اشتباه بالغزو المباشر لجدار الصدر عند الأضلاع

6–8. تم الاستئصال الجراحي للفص السفلي الأيمن والأضلاع. مجهرياً كان الورم منخفض الدرجة مغزلي الخلايا ينمو من الجنب مع غزو بؤري للرئة. وبالتلوينات المناعية كان الورم إيجابي MUC4 وسلبيCD34 وأيضاً سلبي B–catenin وتم تشخيص الورم LGFMS ساركوما ليفية مخاطية منخفضة الدرجة (13)

الحالة الثانية نشرت عام 2014 لرجل من اليابان 70عام اشتكى من سعال مستمر. أظهر التصوير بالطبقي المحوري للصدر CT وجود كتلة كبيرة في جوف الجنب الأيمن مع انصباب جنبي غزير.

ولم يظهر بزل الجنب وجود خلايا ورمية. تم الاشتباه بورم خبيث في الأنسجة الرخوة، وبعدها تم الاستئصال الجراحي. حيث كان الورم نامياً من الجدار الخلفي للصدر. تم استئصال الورم مع الجزء المصاب من جدار الصدر. ووضع التشخيص بساركوما ليفية مخاطية LGFMS.

وبسبب الإصابة المجهرية الورمية في الحافة الخلفية لجدار الصدر فقد تم إعطاء العلاج الشعاعي. ولم يحدث نكس لدى المريض خلال 30 شهر من المتابعة (14).

وأيضاً في عام 2020 / لندن/ تم توثيق دراسة استرجاعية تضمنت 102 مريضاً عولجوا بين عامي 1994 و2018. تم تقييم النتائج لدى المرضى وفعالية وأمان العلاجات غير الجراحية في الساركوما الليفية المخاطية منخفضة الدرجة. 92% من المرضى تلقوا العلاج الجراحي الاستئصالي البدئي. 7% تم علاجهم جهازياً، وفقط 1% من المرضى تلقوا العلاج الشعاعي قبل الجراحة. كان معدل البقيا الوسطي الخالي من التفاقم mPFS يعادل 1.84 شهر.

وخلصت الدراسة إلى الفعالية المحدودة للعلاج الجهازي في الأورام المتفاقمة من LGFMS (1)

Abbreviations:

LGFMS: Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma
FUS: fused in sarcoma gene
FISH: Fluorescence In-Situ Hybridization
IHC: Immunohistochemical
OMD: oligo-metastatic disease
CREB3L: CAMP Responsive Element Binding Protein 3 Like 1
MUC4: mucin 4
mPFS: median progression-free survival

References:

(1) FLORENCE CHAMBERLAIN, et al. Low-grade Fibromyxoid Sarcoma: Treatment Outcomes and Efficacy of Chemotherapy. in vivo *34*: 239-245 (2020)
(2) Mohamed M, Fisher C and Thway K: Low-grade fibromyxoid sarcoma: Clinical, morphologic and genetic features. Ann Diagn Pathol *28*: 60-67, 2017. PMID: 28648941. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.001
(3) Folpe AL, Lane KL, Paull G, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high-grade areas. Am J Surg Pathol 2000; 24:1353-60.
(4) Park IJ, Kim HC, Yu CS, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the colon. Dig Liver Dis 2007;39:274-7.
(5) Winfield HL, De Las Casas LE, Greenfield WW, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma presenting clinically as a primary ovarian neoplasm: a case report. Int J Gynecol Pathol 2007;26:173-6.
(6) Koishi A, Gomibuchi H, Inoue J, et al. Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes of the omentum. J Obstet Gynaecol Res 2003;29: 388-91.
(7) AndreaSambri, Alberto Righi, Gianmarco Tuzzato, Davide Donati, Giuseppe Bianchi Rizzoli Orthopedic Institute, Bologna, Italy. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 24 cases and review of the literature. Pol JPathol 2018; 69 (3): 219-225
(8) Maretty-Nielsen K, Baerentzen S, Keller J, et al. Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: Incidence, Treatment Strategy of Metastases, and Clinical Significance of the FUS Gene. Sarcoma 2013; 2013: 256280.
(9) Maretty-Nielsen K, Baerentzen S, Keller J, Dyrop HB and Safwat A: Low-grade fibromyxoid sarcoma: incidence, treatment strategy of metastases, and clinical significance of the FUS Gene. Sarcoma *2013*: 256280, 2013. PMID: 23818812. DOI: 10.1155/2013/256280
(10) Cesne A Le, Cresta S, Maki RG, Blay JY, Verweij J, Poveda A, Casali PG, Balaña C, Schöffski P, Grosso F, Lardelli P, Nieto A, Alfaro V and Demetri GD: A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. Eur J Cancer *48(16)*: 3036-3044, 2012. PMID: 22749255. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.012
(11) Mohamed M, Fisher C, Thway K. Low-grade fibromyxoid sarcoma: Clinical, morphologic and genetic features. Ann Diagn Pathol 2017; 28: 60-67.
(12) Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS and Evans HL: Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: An analysis of 1225 patients. Cancer *10*: 2530–2543, 2003. PMID: 12733153. DOI: 10.1002/cncr.11365
(13) Eri Narukami, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma rapidly arising from the chest wall that was difficult to distinguish from lung tumours: A case report. Research square (2022)
(14) Yoshiaki Tominaga, et al. An Intrathoracic Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma Arising from the Chest Wall with Massive Pleural Effusion. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; Supplement: 509–512