

Derleme

Hemanjioperisitoma/Soliter Fibröz Tümör Moleküler Patogenezi ve Moleküler Tedavi Denemeleri

Molecular Pathogenesis of Hemangiopericytomas/Solitary Fibrous Tumors and Molecular Treatment Attempts

İlhan ELMACI¹, Ramazan SARI¹, Fatih Han BÖLÜKBAŞI¹, Adil Meriç ALTINÖZ²

¹Şişli Memorial Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Nöroakademi Grup, İstanbul, Türkiye

ÖZ

1942 yılında Stout ve Murray plevrada yerleşimli hemanjioperisitoma ve soliter fibröz tümörü tanımladılar. Sonraki yıllarda bu tümörlerin vücudun birçok yerinde gelişebileceği gösterildi. Bu derlemede beynin nadir görülen tümörleri arasında yer alan bu iki tümörün biyolojileri konusunda son yıllarda ortaya çıkan bulguların özetlenmesi amaçlanmıştır. Makalede önce güncel çalışmalardaki moleküler biyolojik bulgular anlatılacak ve ardından bu mekanizmaları hedefleyebilecek olan ilaçlar tartışılacaktır. Son yıllarda ise bu iki tümörün benzer kromozomal translokasyon olaylarını taşıdığı gösterildi. Hemanjioperisitomalarda STAT6'nın anormal düzeyde artmış aktivitesinin yanı sıra, antiapoptotik bcl-2'nin yoğun sentezi, PDGF ve telomeraz'a bağlı büyüme yollarının da aktivasyonu gösterilmiştir. Bugün elimizde, farklı endikasyonlar için geliştirilmiş ve bu dört farklı yolağın her birini baskılabilen yeni moleküller (teriflunomide, venetoclax, sunitinib, imetelstat) bulunmaktadır. Bu iki nadir beyin tümörünün tümör biyolojileri, farmakolojik tedavileri için hedefler göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Soliter fibröz tümör, Hemanjioperisitoma, Hedefli tedavi

ABSTRACT

In 1942 Stout and Murray described hemangiopericytoma and solitary fibrous tumor of the pleura. Subsequently these two tumors were described in various parts of the body. This review aims to summarize current understanding of the tumor biology of these two rare brain tumors and delineate targeted treatment strategies. First, recent studies on the molecular biology of these two tumors will be mentioned. This will be followed by targeted drug strategies. Recent studies have revealed that these two tumors harbor similar chromosomal translocations. These translocations result in abnormal STAT 6 transcription factor activity, which in turn leads to antiapoptotic bcl-2 overexpression as well as PDGF and telomerase overactivity. Today, there are targeted drugs for all of these signaling intermediates (teriflunomide, venetoclax, sunitinib, imetelstat). Molecular biological studies on these two rare tumors create novel targets for pharmacotherapy.

KEYWORDS: Solitary fibrous tumor, Hemangiopericytoma, Targeted treatment



Yazışma adresi: Adil Meriç ALTINÖZ

E-posta: maltinoz@gmail.com

■ GİRİŞ

Perisitler küçük kan damarlarını çevreleyen, endotel hücreler ile direkt temas ederek mikrovasküler yapıyı destekleyen ve fonksiyonlarını düzenleyen hücrelerdir (54). Perisitlerin özel bir immünohistokimyasal (IHC) profili vardır ve α -düz kas aktini (α SMA), CD146 ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü- β (PDGFR β) eksprese ederler (sentezleyip, hücre yüzeyinde müsbet olarak boyanırlar); ancak endotelial farklılaşma belirteçleri olan CD31 ve CD34 taşıyamazlar (8,41,53). CD146 ya da MCAM, laminin α 4-reseptördür, anjioblast ve endotel hücrelerde yoğun olarak sentezlenir. Vasküler ve visseral düz kas hücrelerinde eksprese edilen kalmodülin bağlayıcı h-Caldesmon proteini perisitlerin bazı alt gruplarında müsbet olabilir (33,66). Glomus tümörü, myoperisitom ve anjioleiomyoma'larda perisitik diferansiyasyon özellikleri olduğu ve perivasküler büyüme paterni gösterdikleri bildirilmektedir (53). Önemli bir husus (belki vücudun tüm hücreleri için geçerli olan) tanımlanmış tüm perisit belirteçlerinin hepsinin ayrı ayrı ele alındığında perisit için mutlak spesifik özellik taşımasıdır. α SMA, perisitler dışında düz kas ve myoepitel hücrelerde eksprese edilir. CD146 perisitlerin yanı sıra, endotel, düz kas ve schwann hücrelerinde müsbet olabilir (10,53,54). PDGFR β perisitlerde eksprese edilir, ancak dermal fibroblastlar, endotel ve düz kas hücrelerinde de bulunabilir (10,53). Dolayısı ile bu belirteçlerin ayrı ayrı perisitleri spesifik olarak tanımlaması söz konusu değildir. Ancak, α SMA+ CD146+ PDGFR β + hücrelerin perisit oldukları kesine yakın bir netlikte düşünülebilir (53). Bu hücreler ile ilgili çok önemli bir başka özellik aslında bu hücrelerin mezenkimal kök hücre (MSC) progenitörleri olmasıdır (53). Perisit hücreler hem doku içerisinde hem de pürifiye edilip kültüre edildiklerinde CD90, CD105 (endoglin), CD73 (5'-nükleotidaz) ve CD44 eksprese ederler ve *in-vivo* olarak nakledildiklerinde, klonal multipotansiyel özellik göstererek osteojenik, myojenik, adipojenik ve kondrojenik hücrelere dönüşürler (10,53). Diğer perivasküler stromal hücrelerde MSC karakteristikleri sergileyebildiğinden bu hücreler kolektif olarak perivasküler kök hücreler olarak da tanımlanır (53).

■ HEMANJİOPERİSİTOMA VE SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRLERİN TANIMI VE HEMANJİOPERİSİTOMADA PERİSİT ANTİJENLERİNİN EKSPRESYONU

1942'de Stout ve Murray endotel hücrelerin tüp ve tomurcuk benzeri yapılar oluşturduğu ve bu yapıların yuvarlak ya da uzun hücre tabakaları ile çevrelendiği bir tümör tarif ettiler ve kapiller perisit hücrelerden kaynaklandığını düşünerek "hemanjioperisitoma (HPC)" olarak adlandırdılar (57). Aynı yazarlar akciğer ve plevra kaynaklı başka bir yumuşak doku tümöründe kalın duvarlı, dallanan ve staghorn (geyik boynuzu) paterni sergileyen damarlarla çevrili hücreler saptadılar (58). Dokuz yıl sonra, Stout enkapsüle, çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılan, içi hücreler ve bağ doku lifleri içeren bu tümörü "soliter fibröz tümör" (SFT) olarak adlandırdı (59). Ancak HPC benzeri vasküler yapılar diğer yumuşak doku tümörlerinde de gözüktüğünden, bunun ayrı bir patolojik antite mi, yoksa non-spesifik bir vasküler patern mi olduğu uzun süreli tartışmalara konu oldu (42).

2013 yılında dördüncüsü yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yumuşak doku ve kemik tümör sınıflamasında HPC teriminin geçersiz olduğu ve her iki tümörün de SFT olarak sınıflandırılması gerektiği bildirilmiştir (16). Biz bu derlemede refere edilen yayınların kendisini baz alarak eğer yayın ortak HPC/SFT tanımlaması kullanıyorsa bu şekilde kullanmayı, eğer her iki kavramı ayrı tanımlıyorsa biz de ayrı tanımlamayı kullanmayı uygun gördük. Bunun sebebi HPC ve SFT'lerde ortak gözlenen ve aşağıda açıklanacak olan NAB2/STAT6 füzyonlarının, morfolojik ayrıma paralel olarak farklı eksonların birleşmesi açısından fark taşıdığını savunan son yayınlardır. Plevral ve ekstraplevral SFT'ler anatomik lokalizasyonlarına göre ayrıştırılan ve vücudun çok farklı noktalarında gelişebilen mezenkimal tümörlerdir (1,20,24,26). 2013 yılındaki WHO yumuşak doku ve kemik sınıflamasında SFT'ler orta dereceli ve nadir metastaz yapan tümörler olarak sınıflanmakla birlikte (1,17); bu tümörlerin %13 ila %23'ünün malign seyirli olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (15,25). Mediasten, peritoneal, retroperitoneal ve pelvik SFT'lerin diğer lokalizasyonlardaki SFT'lere göre daha agresif seyir gösterdiğini savunan yayınlar da bulunmaktadır (12). En sık akciğer, kemik ve karaciğer metastazları gözlenir (12,37). Artmış mitotik indeks (her x10'luk büyütmede 4'den fazla mitoz, yüksek selülarite, selüler pleomorfizm ve nekroz malignite kriterleri olarak tanımlanmaktadır (1,15,17,18,64).

Bazı yazarlar HPC'lerde α SMA ya da CD146 bulunmamasından yola çıkarak, bu tümörlerin perisit kökenli olmadığını savunmaktadır (53). Buna ek kanıt olarak da HPC'lerde tümör hücrelerinin etrafında ayrıca başka bir perisit katmanının da bulunduğunu göstermektedirler. Ancak tümörler söz konusu olduğunda monoklonal hücre kökeni ispatlanmış örneklerde de pleomorfik özelliklere çok sık rastlanır; söz konusu olan perisit gibi kendi bünyesinde kök hücre vasfı taşıyan hücrelerin tümörleri için bu durum çok daha geçerli olmalıdır. Ayrıca elektron mikroskopik ultrastrüktürel analizler de hemanjioperisitomalarda perisit özellikleri desteklemektedir (9,16). Buna ek olarak, HPC'lerin perisit kökenli olmadığını savunan yazarlar dahi bu tümörlerde PDGFR β ekspresyonu saptamıştır (10 örneğin 7'sinde) (53). Daha sonraki serilerde daha da yüksek oranlarda PDGFR β ekspresyonu bildirilmiştir (66 örneğin 55'i %83,3) ve hatta daha geniş serilerde %100'e varan sıklıklar rapor edilmiştir (55,56,68).

■ GENEL HPC/SFT TANISINDA NAB2/STAT6 FÜZYON PROTEİNİNDEN ÖNCE KULLANILAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

2013 yılına kadar, genel HPC/SFT tanısında yaygın olarak kullanılan immünohistokimyasal (IHC) belirteçler, CD34, CD99 ve bcl-2 idi (6,24,48,67). CD34 tek zincirli bir transmembran glikoproteinidir, hematopoietik kök hücre ve endotel hücre yüzeyinde eksprese edilir (34). IHC incelemede, CD34'ün pek çok SFT/HPC'de diffüz ve yoğun eksprese edildiği gözlenir (24). Ancak SFT/HPC'lerin takriben %10 ile %15'inde CD34 eksprese olmadığı bildirilmiştir; özellikle yüksek grad özellikleri gösteren alanlarda ve tekrarlayan tümörlerde ekspresyon kaybı izlenmiş ve CD34 müsbet bir HPC/SFT'nin daha sonra CD34 negatif olmasının malign transformasyon ile alakalı

olduğu öne sürülmüştür (17,18,69). CD34'ün IHC'de negatif olması SFT/HPC tanısını tamamen dışlamaz (65). Ancak CD34 müsbetliği de SFT/HPC için kesin tanı teşkil etmez, çünkü pek çok mezankimal tümörde eksprese edilir.

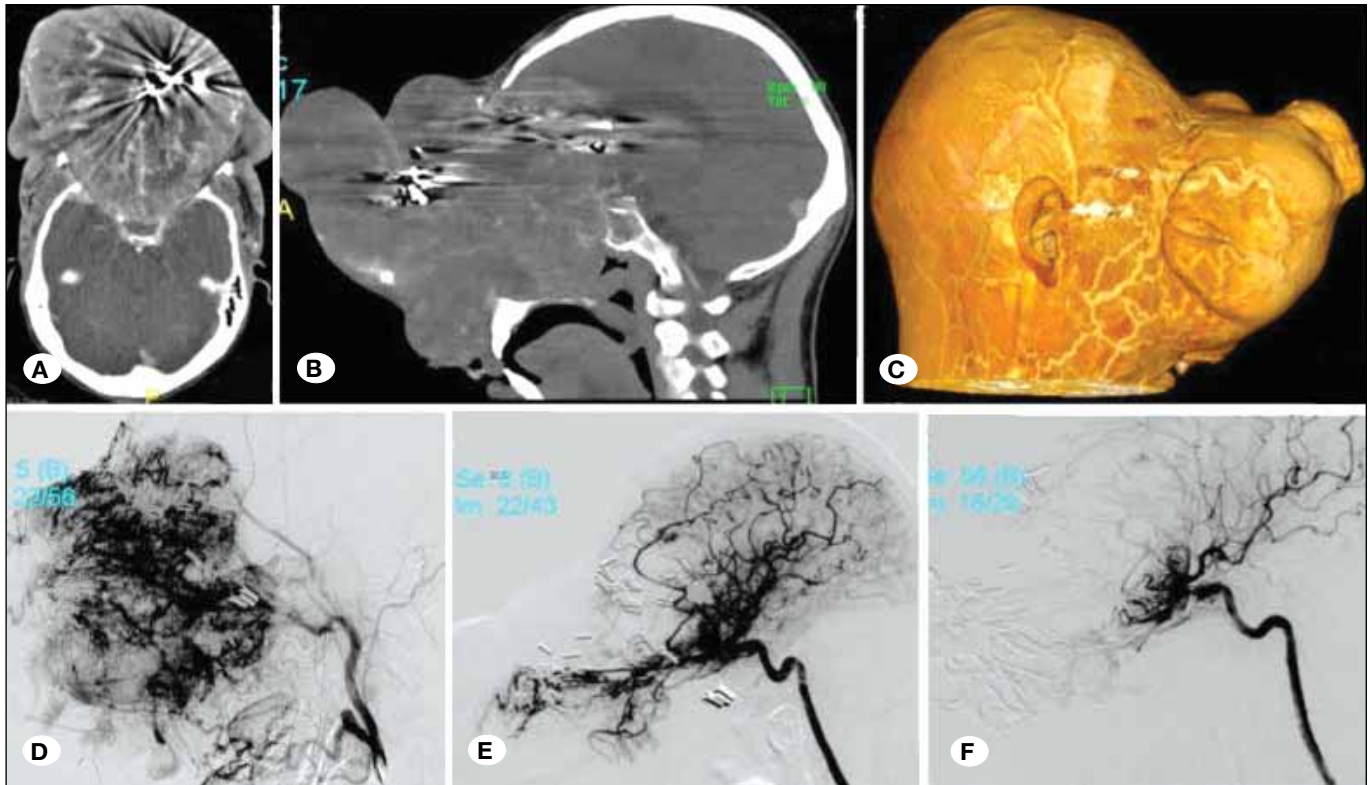
Bunlar arasında belirgin olarak hemanjioendotelyoma, gastrointestinal stromal tümör/GIST ve yumuşak dokunun pleomorfik hyalinizan anjiyektatik tümörleri (PGAT) sayılabilir (5,47,51). CD99 hemen hemen tüm lökositlerde eksprese edilir ve T-lenfosit'lerinin seçiminde çift-pozitif T hücrelerinin adezyon ve apoptozis'ini (programlanmış hücre ölümünde) sağlamakta görev alır. bcl-2, ilk olarak adını aldığı B-hücreli lenfoma hücrelerinde tanımlanmış olmakla birlikte sağlıklı tüm hücrelerde bulunan; tümörlü dokularda ise çoğu kez daha yüksek oranlarda sentezlenen bir proteindir. Aşağıdaki potansiyel tedaviler kısmında işlevleri daha ayrıntılı belirtilecektir. Bu belirteçlerden en yüksek oranda SFT/HPC'lerde sentezlenen bcl-2'dir; ancak hem bcl-2, hem de CD34 ve CD99 başka tümörlerde de sentezlendiği için spesifik yeni belirteçlere dair arayışlar devam etmiştir.

■ MENİNGEAL HPC'LERİN DİĞER MENİNGEAL TÜMÖRLERDEN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER AYIRICI TANISI

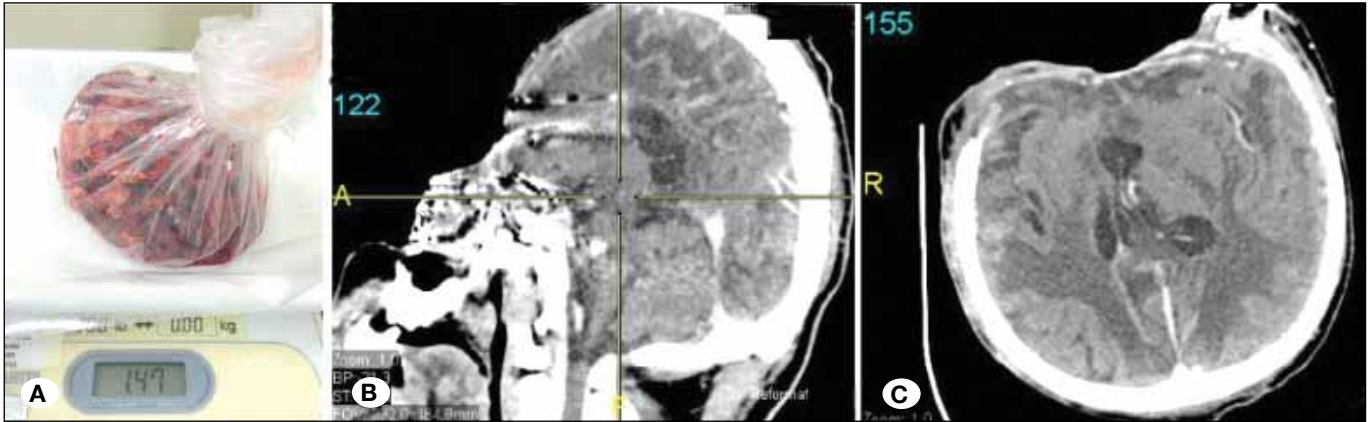
Meningeal HPC'ler (MHPC) meningeal tümörlerin %2 ila %4'ünü ve tüm intrakranyal tümörlerin %1'inden azını teşkil

eder (Şekil 1A-F, 2A-C) (22,23,62). İntrakranyal MHPC'ler klinik, histopatolojik ve immün histokimyasal özellikler bakımından meningioma'larla ortak özellikler gösterebilir ve bu durum ayırıcı tanıda zorluklara neden olur (46,62). Ancak meningioma'lar nadiren metastaz yaparken, MHPC'ler belirgin olarak daha fazla metastaz yapar, genel HPC'ler için %48 civarında nokal nüks ve %6 civarında metastaz bildirilirken; MHPC'ler için %25'ten %60'a varan oranlarda ekstrakranyal metastaz bildiren yayınlar vardır (46,62,71). MHPC'ler vücudun diğer yerlerinde görülen HPC'lere göre daha fazla metastatik olabilir; ancak genel literatür gözden geçirildiğinde bu oranın %60'lara varmadığını düşünürüz.

Dünya Sağlık Örgütü 1993 yılından bu yana MHPC'leri ve meningioma'ları ayrı başlıklar halinde sınıflamış ve MHPC'leri "mezankimal, non-meningotelyal tümörler olarak" tanımlamıştır (62). WHO Santral Sinir Sistemi Tümörleri'nin 2007 klasifikasyonunda, meningeal HPC'ler SFT'lerden farklı sınıflandırılmaktaydı (18,20,21). Meningeal SFT'ler genellikle WHO Grad-1 olarak sınıflandırılırken, MHPC'ler düşük WHO Grad-II ve yüksek WHO Grad-III tümörler olarak tanımlanıyordu (19). Nitekim MHPC'ler ve meningeal SFT'lerin klinik davranışının farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttu (27,61). 2016 yılında güncellenen WHO Santral Sinir Sistemi tümörleri klasifikasyonu ile HPC/ SFT tek bir antite olarak tanımlanmış ve 3 ayrı gradda derecelenmiştir.



Şekil 1: Hemanjioperisitoma tanısı olan genç erişkin erkek hasta. Daha evvel bir Doğu Avrupa ülkesinde muhtelif kereler ameliyat edilmiş ve aberran arter yapılarına klip konulmuş. İnoperabl olduğu söylendikten sonra polikliniğimize başvurmuştu. Geldiğinde tümör skalp derisini erode etmişti, pansumanı yenilerken dahi 2 ünite kan gerektiği durumlar söz konusu oldu. Preoperatif görüntüler. **A, B** Preoperatif CT **C** CT görüntülerinin 3D-rekonstrüksiyonu. **D, E** Preoperatif arteryel embolizasyon öncesi anjiyografi görüntüleri, E'deki ileri derecede uzun oftalmik artere dikkat ediniz. **F** Başarılı bir arteryel embolizasyon sonrası anjiyografik görüntü.



Şekil 2: Aynı hastaya ait postoperatif görüntüler. **A)** Hastadan çıkarılan ileri derecede vasküler yapıları tümör 1,47 kg ağırlığında idi. **B)** ve **C)** Hastanın postoperatif CT görüntüleridir.

Genel morfoloji ve immünohistokimyasal profil açısından incelendiğinde ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek çeşitli unsurlar vardır. Örneğin, meningioma'larda sıklıkla gözlenen whorl (girdap) ve sinsisyum (ağ) formasyonları MHPC'lerde gözlenmez; MHPC'lerde yoğun retikülün çatki gözlenirken meningioma'lar genellikle retikülün'den fakirdir (71). En başta MHPC ve meningioma ayrımında teşhise yardımcı olan en önemli belirteçler EMA (epithelial membrane antigen) ve CD34 olarak düşünüldü (29,40,43,71). Ancak EMA meningioma'larda yüksek oranlarda pozitif olmakla birlikte bazı MHPC'lerde EMA'nın fokal pozitif olmasının diagnostik belirsizliğe yol açabileceği düşünüldü (46,62). Bunun tersi olarak MHPC'lere spesifik olduğu düşünülen CD34'ün meningioma'larda da müsbet olabileceği anlaşıldı (46,62). S100 protein yine meningioma'larda çoğunlukla müspet iken MHPC'lerde boyanma olmadığı bilinmektedir (71). Endotelial hücrelerde sentezlenen pıhtılaşma faktörü FVIIIa benign meningiomalar'da gözlenmezken, MHPC'lerde ekspres edilir (2,45,71). Non-meningeal HPC'ler için de tartışıldığı üzere bcl-2'nin MHPC'lerde meningiomalara nazaran daha yoğun sentezlendiği gösterilmiştir (71).

■ NAB2/STAT6 KROMOZOMAL BÖLGELERİNDE İNVERSİYON VE NAB2/STAT6 FÜZYON PROTEİNİNİN HEMANJİOPERİSİTOMA VE SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRLERDE TANIMLANMASI

2013 yılında 3 farklı grup hem SFT hem de HPC olarak tanımlanmış tümörlerde (benign ya da malign olmaları ile fark göstermeyecek şekilde) NAB2/STAT6 füzyonu belirlemiştir (7,39,49). Bu füzyon 12.kromozomda, q13 bandında birbirine komşu iki genin parasentrik bir inversiyonu sonucu oluşmuştur (24). Füzyon proteininde STAT6 proteini'nin karboksi-terminal ucu, NAB2 geninin 3' ucuna yakın dizilerin kodladığı bir proteinle birleşir (UniProtKB Q15742). NAB2 normal yapısında iken sentromer'den telomer'e, STAT6 ise telomer'den sentromer'e doğru sentezlenen genlerdir (24). NAB2 (NGFI-A Binding Protein-2; ya da diğer adıyla MADER) proteini insanda NAB2 geni tarafından kodlanır. NAB proteinleri hücre çekirdeği içerisinde, EGR (early growth response) proteinleri tarafından başlatılan gen aktivasyonu üzerinde artırıcı ya da baskılayıcı özellikler sergileyen bir grup proteindir (24).

NAB2 genel olarak hücre farklılaşması ve çoğalmasını kontrol eden, ağırlıklı olarak transkripsiyonel represyon/baskılama yapan ve etkilerini çinko parmak yapıları transkripsiyon faktörleri EGR1, EGR2 ve EGR3 üzerinden gösteren bir proteindir (35). STAT6 ise "Sinyal İletici Transkripsiyon Uyararı/Signal Transducing Activator of Transcription" protein ailesinin bir üyesidir (44). Hücre çoğalması ve immün sistemin düzenlenmesinde önemli proteinlerden biridir. STAT6 proliferatif ya da immün uyarı almamış hücrelerde inaktif homodimerler halinde bulunur, IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler ya da büyüme faktörlerinin varlığında tirozin aminoasitleri fosforillenir ve nükleusa geçerek gen sentezini uyarır (44). NAB2/STAT6'ın füzyonu sonrasında, normalde ağırlıklı olarak gen transkripsiyonunu baskılayan NAB, STAT6'dan bir aktivasyon bölgesi (activation domain) kazanarak baskın bir transkripsiyon uyarıcı hale gelir (49). Aşağıda STAT6'nın da NAB dışında tümör çoğalmasını uyarıcı moleküler yollarından bahsedilecektir.

■ NÜKLEER STAT6 VARLIĞININ HEMANJİOPERİSİTOMA VE SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRLERİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL TANISINDA KULLANIMI

NAB2/STAT6 füzyonu ancak stimulan uyarılardan sonra nükleusa geçen STAT6 transkripsiyon faktörünün uyarı olmasının da aktiflenip nükleusta birikimine yol açar; bu nedenle STAT6'nın nükleer pozitifliğinin SFT'ler için spesifik bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (1,14,32,70). NAB2/STAT6 füzyonu sonrasında nükleusta lokalize olan STAT6'nın IHC ile kolayca gösterilebildiği (50) ve diğer belirteçlerin patolojik incelemede net bir tanı sağlamadığı durumlarda sensitif ve spesifik bir belirteç olarak kullanılabilirliği vurgulanmaktadır (13,70).

NAB2/STAT6 füzyonu moleküler genetik metodlarla da gösterilebilir, ancak bu metodlar daha ileri uzmanlık ve daha yüksek maliyet gerektiren tekniklerdir. Ancak SFT/HPC'lerde nükleer STAT6 pozitifliği'ni %97 (11) %98 gibi yüksek oranlarda gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13,31,50,70). Ancak çok yeni bir çalışma halen katedilmesi gereken aşamalar olduğunu göstermektedir. Mezenkimal tümörlerin doku mikrodizi ve

kesit örneklerinde STAT6'nın karboksi-terminal ucunun varlığı IHC ile çalışılmış, 2021 mezenkimal tümörün 285'inde yoğun nükleer STAT6 pozitifitesi tanımlanmıştır (11). Bu pozitiflik 240 SFT'nin 206'sında (%85,8), 408 liposarkomun 49'unda (%12), 184 dezmoid tümörün 14'ünde (%7,6) ve 65 tanımlanamamış yumuşak doku sarkomanın 8'inde (%12) tesbit edilmiştir (11,36). Dolayısı ile nükleer STAT6 SFT'ler için yüksek bir kanıt teşkil etmekle birlikte, eski belirteçler olan bcl-2 ve CD34 gibi proteinlerin ayırıcı tanıda halen ek katkı sağlayacağı söylenebilir.

■ STAT6'NIN TÜMÖR BÜYÜMESİNİ UYARICI İMMÜN VE MOLEKÜLER YOLAKLARLA ETKİLEŞİMİ

STAT6'yı uyaran en önemli sitokinlerden biri T-helper2 hücrelerinden salgılanan IL-4'tür (3). Ancak bazı tümör hücreleri de IL-4 salgılayabilir ve IL-4 T-helper2 hücrelerinin oluşumunu artırır (3). T-helper2 hücreleri genellikle tümör hücrelerine karşı olan sitotoksik cevapları baskılar; dolayısı ile bu sinyal yolağı immün baskılanma ve tümör hücre çoğalmasının birbirini uyardığı kapalı bir döngüye dönüşür (3). Dahası, IL-4'ün epitelyal tümör hücrelerinin sağkalımı, proliferasyonunu ve migrasyon yeteneğini artırıcı özellikleri saptanmıştır; tüm bunlar göz önüne alındığında bu IL-4/STAT6 yolağının tümör baskılamada iyi bir hedef olabileceği düşünülebilir (3).

Santral sinir sistemi tümörleri açısından da aynı durum geçerli gözükmemektedir. Kapsamlı bir çalışmada 343 gliyal tümör olgusu incelendiğinde, STAT6'nın normal beyin parenkiminde boyanmadığı ancak gliyal tümörlerin çoğunluğunda ve %95'i nükleer yerleşimli STAT6 boyanması olduğu saptanmıştır (38). Kaplan-Meier sağ kalım analizlerinde daha az STAT6 ifadesinin daha uzun sürvi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (38). Doku kültürü çalışmalarında STAT6 baskılandığında tümör proliferasyonu ve migrasyonunun azaldığı saptanmıştır (38). Migrasyonu hızlandıran Matris Metalloproteaz-1 ve ürokinaz Plazminojen Aktivatörü (uPA) de STAT6'nın inhibisyonu sonrasında baskılanmıştır (38). Yoğun nükleer STAT6 ifadesi olan HPC/SFT'ler için spesifik STAT6 inhibitörleri teorik olarak uygun tedavi ajanları olabilir; ancak bunun öncelikle temel bilim araştırmaları ile ispatı gereklidir. Aşağıda spesifik bir STAT6 inhibitörü açıklanacaktır.

■ NAB2/STAT6 FÜZYONU ESNASINDA FARKLI EXON'LARIN BİRLEŞMESİ VE BU SÜREÇLERİN TÜMÖR FENOTİPİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE ETKİLEŞİMİ. HPC VE SFT'LER HÂLÂ AYRI ANTİTELER OLARAK TANIMLANMALI MIDIR?

Meningeal SFT ve HPC'ler yukarıda belirtildiği üzere, ayrıntılandırılmış ve keskin sınırlarla ayrıştırılmış morfolojik yapılarına binaen farklı sınıflandırılmaktaydı (19). Ancak 2016 WHO sınıflandırması ile HPC/SFT tek bir antite olarak kabul edilmiştir. Yeni bir çalışmada SFT, malign SFT, HPC ve "intermediate" orta dereceli malign olarak tanımlanmış 30 tümörde farklı NAB2-STAT6 füzyonları (NAB2 exon 4-STAT6 exon 3, NAB2 exon 6-STAT6 exon 17, NAB2 exon 6-STAT6 exon 18) multiplex RT-PCR metodolojisi ile incelenmiştir (19). Tüm tümörlerde nükleer STAT6 tesbit edilmiştir. SFT'lerin tamamı difüz

CD34 eksprese ederken HPC ve "intermediate" malign olarak sınıflandırılan tümörlerde heterojen CD34 ekspresyonuna rastlanmıştır (19). Çalışılan PCR primerleri ile 20 olguda NAB2/STAT6 füzyonu tanımlanmıştır; bunların 7'sinde exon 4-exon 3, 9'unda exon 6-exon 17 ve 4'ünde exon 6-exon 18 füzyonları belirlenmiştir (19). NAB2 exon-4 STAT6 exon3 füzyonları klasik SFT morfolojisi, daha yüksek hasta yaş ortalaması, daha az mitoz ve daha az agresif seyirle ilişkili bulunmuştur (19).

Bu araştırmayı yürüten yazarlar da 2007 WHO sınıflandırmasında meningeal HPC ve SFT'lerin ayrı tutulduğunu, çünkü klinik gidişlerinin farklı olduğuna dair kanıtlar olduğunu altını çizmiştir (19). Bazı öncül çalışmalar da NAB2 exon 4-STAT6 exon 2-4 füzyonlarının klasik SFT morfolojili, plevral yerleşimli ve iyi prognozlu tümörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (1,4,19). Yine 19 HPC/SFT'nin analiz edildiği bir çalışma NAB2 exon 4- STAT6 exon 2-4 füzyonu taşıyan tümörlerin genellikle intratorasik yerleşimli olduğu, daha yaşlı hastalarda gözleendiği ve daha az mitoz sergilediği gösterilmiştir (60). Bu konuda yukarıda belirtilmiş ve 30 olgu örneğinde yürütülmüş son çalışmada NAB2 exon 4-STAT6 exon 3 füzyonu olan 7 olgunun 1'inde progresyon gözlenirken, bu füzyonu taşımayan 20 olgunun 9'unda nüks ya da metastaz izlenmiştir (19). Bu çalışmalar (söz konusu tümörlerin de oldukça nadir görülmesinden ötürü) sınırlı sayıda örneklem üzerinde yürütülmüştür ve SFT/HPC ayrımının devam edip etmemesi konusunda kesin kanıt sunmamaktadır. Ancak öncül veriler morfolojik hafif farklılıkların moleküler bazdaki farklılıklarla paralel olabileceğine işaret etmektedir.

■ SFT'LERDE DİĞER MOLEKÜLER PATOGENEZ YOLAKLARI: TELOMERAZ/HTERT VE PDGFRB MUTASYONLARI

İnsan organizmasında sağlıklı her hücre için çoğalma ve yenilenmenin spesifik bir sınırı vardır ve bu sınır "Hayflick limiti" olarak tanımlanır. Bu limit değer karaciğer ve deri gibi dokularda fazla iken merkezi sinir sistemi hücrelerinde oldukça azdır. Hücrelerin artık proliferasyon kabiliyetinin kaybolduğu durum ise "senesans" olarak adlandırılır. Hücrelerin çoğalmasına sınır getiren başlıca mekanizma kromozomların uç bölgelerinde yer alan ve telomerik bölgeler olarak adlandırılan kısımların her bölünmede kısalmasıdır. Bu kısalmanın gereğinden hızlı olmaması veya hatalı şekilde kısalma gerçekleştiğinde tamiri ise telomer sentezini ve telomerik bölgelerin uzamasını sağlayan telomeraz enzimi tarafından sağlanır. Bir ribonukleoprotein olan telomeraz enzimi kendi kalıp RNA'sını taşıyan bir ters transferazdır (RNA'dan DNA sentezi sağlar). Her telomeraz enzim kompleksi 2 adet telomeraz ters transkriptaz (TERT), iki adet telomeraz RNA sekansı (TERC) ve 2 adet dyskerin proteini (DKC1) içerir.

Sağlıklı hücrelerde erken telomer kısalmasının önüne geçmek için kullanılan telomeraz enziminin pek çok kanserde normalden çok daha aktif halde olduğu ve bu sayede tümör hücrelerinin senesansa girmeden süreli bölünme kapasitesi kazandığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Nitekim pek çok tümörde ileri derecede artmış TERT ekspresyonu gösterilmiştir (1,52,63). TERT sentezini arttıran TERT-promotör

bölgesi sıcak nokta mutasyonlarının varlığı melanomlarda (28) ve primer santral sinir sistemi tümörlerinde iyi bilinmektedir (1,31). Son çalışmalar SFT'lerin bir kısmında da TERT promotör bölge mutasyonları saptamıştır (1,30,31). Bunlar arasında 2 adet sıcak nokta mutasyonu (C228T and C250T) TERT-promotör bölgesinde E26 transkripsiyon faktörleri için yeni bağlanma bölgeleri oluşturarak TERT geninde 5-kat artışa neden olur (1,30). TERT promotör bölge mutasyonları, santral sinir sistemi olgularının %51'inde (31), yumuşak doku SFT'lerinde ise olguların %13'ünde gözükmetedir (30). Bu mutasyonların varlığı daha kısa hastalıklı sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (1).

Son olarak plevral kaynaklı SFT'lerin %5,3'ünde ve santral sinir sistemi SFT'lerinin %2,7'sinde PDGFRβ yolağını anormal düzeyde aktifleyen mutasyonlara rastlanmıştır (1). Ancak PDGFRβ normal perisit hücrelerin gelişiminde de rol aldığından ve bu büyüme faktörünün pro-angiogenik özellikleri de göz önüne alındığında; PDGFRβ geninde aktive edici mutasyonlar bulunmayan olgularda da bu reseptör sinyallerini durduran ajanların tedavi edici etkinliğinden söz edilebilir.

■ POTANSİYEL MOLEKÜLER TERAPÖTİKLER: TERIFLUNOMİDE, VENETOCLAX, SUNİTİNİB VE İMETELSTAT

STAT6'nın hedeflenmesi: Yukarıda STAT6'nın pro-tümorojenik rolleri tanımlanmıştır. Spesifik olarak HPC için endikasyonu olmayan, ancak STAT6'yı spesifik olarak baskılayan bir molekül, teriflunomide şu an bilinmekte ve klinik olarak kullanılmaktadır. Multiple Skleroz tedavisinde kullanılan teriflunomide (Aubagio®), romatoid ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılan leflunomide (Arava®)'in aktif metabolitidir (44). Leflunomide ve teriflunomide DNA ve RNA sentezi için esansiyel bir kaynak olan üridin monofosfat sentezini, mitokondrial bir enzim olan dihidroorotat sentazı inhibe ederek durdurur (44). Bunun sonucunda lenfositlerin antijenik uyarıya cevap olarak çoğalmasını bloke eder. Bir noktada etkisi selektif değildir ve kanser kemoterapisinde ilk kullanılan sitostatik ilaçlar gibi sadece hızlı çoğalan hücreleri elimine etme yolu ile etkisini gösterir. Nitekim hem kanser tedavisinde hem de otoimmün hastalık tedavisinde kullanılan metotreksat, azatiopürin gibi ilaçlar da bu şekilde etkinlik gösterir. Ancak teriflunomide, köken aldığı leflunomide gibi otoimmün hastalık tedavisinde kullanılsa da STAT6'yı spesifik olarak inhibe etmek gibi önemli bir özelliğe sahiptir (44). Henüz, agresif seyirli HPC'ler üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak doku kültürü ve deney hayvanı modellerinde müsbet sonuçlar alınır, tedaviye dirençli ve metastatik HPC'ler için gelecekte aday moleküllerden biri olabilir.

Bcl-2'nin hedeflenmesi: Normal dokularda hücre sayılarının sabit tutulması iki temel sürecin dengesine bağlıdır. İnsan nüfusunu belirleyen doğum ve ölüm süreçleri gibi, hücre proliferasyonu ve apoptozis (programlanmış hücre ölümü) sağlıklı dokularda homeostatik mekanizmalarla dengelenir. Tümöral dokularda hem proliferasyonun artış hem de apoptotik mekanizmaların etkisiz hale gelmesi sıklıkla rastlanır. Tümör hücrelerinde apoptozis direnci oluşturan ana mekanizmalardan biri artmış bcl-2 ekspresyonudur.

Apoptozis'i durduran bcl-2 mitokondri, endoplazmik retikulum ve nükleer membranda lokalizedir (71). Apoptozisi pek çok farklı aşamasında durdurabilir. Örneğin, mitokondri hasarına bağlı apoptotik yolları durdurabilir ya da sağlıklı (değişmemiş, wild-type) p53'ün nukleusa geçerek apoptozis başlatmasını durdurabilir (71).

Venetoclax 17p kromozomunda delesyonu olan Kronik Lenfositik Lösemi tedavisinde FDA tarafından 2015'de araştırılmaya başlanmış, basit yapılı ve oral olarak alınabilen bir bcl-2 inhibitörüdür. Venetoclax, normalde bcl-2'yi baskılayan ve apoptotik hücre ölümü tetikleyen endojen salt BH3-yapılı proteinlerin etkisini taklit eder. Bcl-2 proteinlerinin hidrofobik ceplerine bağlanıp durdurarak tümör hücrelerinde baskılanan apoptotik yollarının tekrar aktif hale getirilmesini sağlar. Bir başka bcl-2 inhibitör ajan olan navitoclax'dan farklı olarak bcl-XL proteini üzerinde inhibitör etki etmez ve bcl-XL inhibisyonu ile alakalı trombositopeniye yol açmaz.

PDGFR'in hedeflenmesi: Sunitinib (Sutent®) oral olarak alınan ve aynı anda birden fazla büyüme faktörü reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini baskılayabilen basit yapılı bir moleküldür. 2006'da FDA tarafından renal hücreli karsinoma ve GIST tedavisi için onaylanmıştır ve aynı anda 2 farklı endikasyon için onay almış ilk antikanser ajandır. Sunitinib'in baskıladığı reseptörler, yoğun angiogenez indükleyen ve/veya kök hücre özelliklerini arttıran PDGFR'lerin tamamı, VEGFR ve CD117(c-kit)'dir. Sorafenib (Nexavar) de PDGFR, VEGFR ve raf ailesi tirozin kinaz aktivitesini durduran bir ilaçtır, renal hücreli karsinoma, hepatosellüler karsinoma ve radyoaktif iot-rezistan tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanılır (12).

SFT/HPC'ler oldukça nadir gözüktüğünden, bu ilaçların söz konusu tümörlerin tedavisinde kullanılabilirliği hakkında sadece anekdotal raporlar vardır. Ancak perisit çoğalmasında görev alan PDGFR ve VEGFR yollarını kuvvetle baskıladıklarından yapılacak deneysel çalışmalarda öncelikle ele alınması gereken ajanlar arasındadırlar. Malign SFT/HPC'lerin ilk basamak kemoterapisinde hedeflendirilmiş ajanlardan önce kullanılan kemoterapi ilaçları antrasiklinlerdi (12). Klasik kemoterapiye cevap vermemiş iki malign SFT olgusunun birine sorafenib diğerine sunitinib tedavisi uygulandığında parsiyel cevap geliştiği gözlenmiştir (12). Sorafenib uygulanan olguda parsiyel cevaptan kısa bir süre sonra tümör progresyonu olmuş ancak sunitinib verilen yaygın peritoneal metastazlı son evre bir SFT olgusunda yanıt çok daha bariz gerçekleşmiştir (12). Yetmiş üç yaşındaki bu olguda 50 mg dozunda uygulanan sunitinib yoğun asteni nedeni ile kesilmiş, ancak ilaç kesildikten olgu bildirim tarihine kadar geçen 6 ay içerisinde tümörde yeniden büyüme olmamıştır (12). Özellikle sunitinib ile ilgili olgu serisi çalışmaları potansiyel bir tedavi stratejisi geliştirmek açısından değer taşıyabilir.

Telomeraz'ın hedeflenmesi: İmetelstat, sentetik bir lipide bağlanmış N3' P5'-thio-phosphoramidate yapılı 13-mer oligonükleotid moleküldür. Telomeraz RNA'sına komplementer yapıdır (telomeraz kalıp-antagonisti) ve telomeraz enziminin yarışmalı inhibitörüdür. Tümör hücrelerinde telomeraz inhibisyonu hücre devrinin durması ve/veya apoptozis ile sonuçlanır.

■ SONUÇ

HPC ve SFT'ler oldukça nadir tümöral lezyonlardır. 2016 WHO sınıflandırması ile tek bir antite olarak kabul edilmişlerdir. Bu tümörlerin santral sinir sistemi yerleşimli ve agresif seyirli malign formları çok daha nadirdir. Bu nedenle yukarıda önerilen ve spesifik yolakları baskılayan ilaçlar hakkında söz konusu tümörlerde yapılmış hemen hiçbir çalışma yoktur. Dolayısı ile bu ilaçların mutlak surette doku kültüründe *in-vitro* ve transjenik hayvan modellerinde geliştirilmiş *in-vivo* SFT/HPC modellerinde denenmesi ve teoride düşünülen hedeflendirilmiş tedavilerin öncelikle temel bilimsel deney ve gözlemlerle sınanması gerekmektedir. Teorik olarak etkin olması beklenen ilaçlar deneysel modellerde ciddi etkinlik gösterirse, konsey kararları ve gerekli etik onamların ardından Faz I ve Faz II aşamaları klinik çalışmalar başlayabilir. Nadir görülen, ancak optimal tedavisi bilinmeyen tümörler ve bunların agresif seyirli formları için de gelecek tedaviler moleküler ve immün yolakların ayrıntıları ile tanımlanması ve bilinmesi ile gerçekleşecektir.

■ KAYNAKLAR

1. Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, Hara K, Suehara Y, Takagi T, Mitani K, Kaneko K, Yao T, Saito T: Distinct clinicopathological features of NAB2-STAT6 fusion gene variants in solitary fibrous tumor with emphasis on the acquisition of highly malignant potential. *Hum Pathol* 46: 347-356, 2015
2. Alawi F, Stratton D, Freedman PD: Solitary fibrous tumor of the oral soft tissues: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 25: 900-910, 2001
3. Bankaitis KV, Fingleton B: Targeting IL4/IL4R for the treatment of epithelial cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis* 32: 847-856, 2015
4. Barthelmeß S, Gedert H, Boltze C, Moskalev EA, Bieg M, Sirbu H, Brors B, Wiemann S, Hartmann A, Agaimy A, Haller F: Solitary fibrous tumors/ hemangiopericytomas with different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. *Am J Pathol* 184:1209-1218, 2014
5. Changchien YC, Bocskai P, Kovacs I, Hargitai Z, Kollar S, Torok M: Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts: Case report with unusual ganglion-like cells and review of the literature. *Pathol Res Pract* 210: 1146-1151, 2014
6. Chilosi M, Facchetti F, Dei Tos AP, Lestani M, Morassi ML, Martignoni G, Sorio C, Benedetti A, Morelli L, Doglioni C, Barberis M, Menestrina F, Viale G: bcl-2 expression in pleural and extrapleural solitary fibrous tumours. *J Pathol* 181: 362-367, 1997
7. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, O'Connor R, Walker SR, Ambrogio L, Auclair D, McKenna A, Heinrich MC, Frank DA, Meyerson M: Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet* 45: 131-132, 2013
8. Corselli M, Chen CW, Sun B, Yap S, Rubin JP, Peault B: The tunica adventitia of human arteries and veins as a source of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 21: 1299-1308, 2012
9. Creyten D, Libbrecht L, Ferdinande L: Nuclear expression of STAT6 in dedifferentiated liposarcomas with a solitary fibrous tumor-like morphology: A diagnostic pitfall. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 23: 462-463, 2015
10. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badyrak S, Buhring HJ, Giacobino JP, Lazzari L, Huard J, Péault B: A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 3: 301-313, 2008
11. Demicco EG, Harms PW, Patel RM, Smith SC, Ingram D, Torres K, Carskadon SL, Camelo-Piragua S, McHugh JB, Siddiqui J, Palanisamy N, Lucas DR, Lazar AJ, Wang WL: Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. *Am J Clin Pathol* 143: 672-682, 2015
12. Domont J, Massard C, Lassau N, Armand JP, Le Cesne A, Soria JC: Hemangiopericytoma and antiangiogenic therapy: Clinical benefit of antiangiogenic therapy (sorafenib and sunitinib) in relapsed malignant haemangiopericytoma/solitary fibrous tumour. *Invest New Drugs* 28: 199-202, 2010
13. Doyle LA, Tao D, Marino-Enriquez A: STAT6 is amplified in a subset of dedifferentiated liposarcoma. *Mod Pathol* 27: 1231-1237, 2014
14. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL: Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 27: 390-395, 2014
15. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ: Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 13: 640-658, 1989
16. Erlandson R: Diagnostic transmission electron microscopy of tumors. New York, NY: Raven Press, 1994
17. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). WHO Classification Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2013:10
18. Fletcher CDM, Bridge JA, Lee JC: Extrapleural solitary fibrous tumour. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, Vol. 5. Lyon: IARC Press 2013: 80-82
19. Fritchie KJ, Jin L, Rubin BP, Burger PC, Jenkins SM, Barthelmeß S, Moskalev EA, Haller F, Oliveira AM, Giannini C: NAB2-STAT6 gene fusion in meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumor. *J Neuropathol Exp Neurol* 75: 263-271, 2016
20. Ghadially FN: Diagnostic electron microscopy of tumours. London: Butterworth, 1980
21. Giannini C, Rushing EJ, Hainfelner JA: Haemangiopericytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System - World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007:178-180
22. Goodlad JR, Fletcher CD: Solitary fibrous tumour arising at unusual sites: Analysis of a series. *Histopathology* 19: 515-522, 1991

23. Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Shaw EG: Meningeal hemangiopericytoma: Histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurg* 25: 514-522, 1989
24. Han Y, Zhang Q, Yu X, Han X, Wang H, Xu Y, Qiu X, Jin F: Immunohistochemical detection of STAT6, CD34, CD99 and BCL-2 for diagnosing solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 13166-13175, 2015
25. Hanau CA, Miettinen M: Solitary fibrous tumor: Histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 26: 440-449, 1995
26. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hasegawa F, Sano T, Hirohashi S: Extrathoracic solitary fibrous tumors: Their histological variability and potentially aggressive behavior. *Hum Pathol* 30: 1464-1473, 1999
27. Hayashi Y, Uchiyama N, Nakada M, Iwato M, Kita D, Highashi R, Hirota Y, Kai Y, Kuratsu J, Hamada J: A reevaluation of the primary diagnosis of hemangiopericytoma and the clinical importance of differential diagnosis from solitary fibrous tumor of the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 34-38, 2009
28. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A: TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 339: 959-961, 2013
29. Iwaki T, Fukui M, Takeshita I, Tsuneyoshi M, Tateishi J: Hemangiopericytoma of the meninges: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Clin Neuropathol* 7: 93-99, 1988
30. Koelsche C, Renner M, Hartmann W, Brandt R, Lehner B, Waldburger N, Alldinger I, Schmitt T, Egerer G, Penzel R, Wardelmann E, Schirmacher P, von Deimling A, Mechttersheimer G: TERT promoter hotspot mutations are recurrent in myxoid liposarcomas but rare in other soft tissue sarcoma entities. *J Exp Clin Cancer Res* 33: 33, 2014
31. Koelsche C, Sahm F, Capper D, Reuss D, Sturm D, Jones DT, Kool M, Northcott PA, Wiestler B, Böhmer K, Meyer J, Mawrin C, Hartmann C, Mittelbronn M, Platten M, Brokinkel B, Seiz M, Herold-Mende C, Unterberg A, Schittenhelm J, Weller M, Pfister S, Wick W, Korshunov A, von Deimling A: Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 126: 907-915, 2013
32. Koelsche C, Schweizer L, Renner M, Warth A, Jones DT, Sahm F, Reuss DE, Capper D, Knosel T, Schulz B, Petersen I, Ulrich A, Renker EK, Lehner B, Pfister SM, Schirmacher P, von Deimling A, Mechttersheimer G: Nuclear relocation of STAT6 reliably predicts NAB2-STAT6 fusion for the diagnosis of solitary fibrous tumour. *Histopathology* 65: 613-622, 2014
33. Köhler CN: Histochemical localization of caldesmon in the CNS and ganglia of the mouse. *J Histochem Cytochem* 59: 504-517, 2011
34. Krause DS, Ito T, Fackler MJ, Smith OM, Collector MI, Sharkis SJ, May WS: Characterization of murine CD34, a marker for hematopoietic progenitor and stem cells. *Blood* 84: 691-701, 1994
35. Kumbrink J, Kirsch KH, Johnson JP: EGR1, EGR2, and EGR3 activate the expression of their coregulator NAB2 establishing a negative feedback loop in cells of neuroectodermal and epithelial origin. *J Cell Biochem* 111: 207-217, 2010
36. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PC, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslerböck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, Jürgens H, Kovar H: Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: Prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N. G. 99 trial. *J Clin Oncol* 28: 1982-1988, 2010
37. Masuda Y, Kurisaki-Arakawa A, Hara K, Arakawa A, Oh S, Suzuki K, Yao T, Saito T: A case of dedifferentiated solitary fibrous tumor of the thoracic cavity. *Int J Clin Exp Pathol* 7: 386-393, 2014
38. Merk BC, Owens JL, Lopes MB, Silva CM, Hussaini IM: STAT6 expression in glioblastoma promotes invasive growth. *BMC Cancer* 11: 184, 2011
39. Mohajeri A, Tayebwa J, Collin A, Nilsson J, Magnusson L, von Steyern FV, Brosjo O, Domanski HA, Larsson O, Sciort R, Debiec-Rychter M, Hornick JL, Mandahl N, Nord KH, Mertens F: Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 52: 873-886, 2013
40. Moss TH: Immunohistochemical characteristics of haemangiopericytic meningiomas: Comparison with typical meningiomas, haemangioblastomas and haemangiopericytomas from extracranial sites. *Neuropathol Appl Neurobiol* 13: 467-480, 1987
41. Murray IR, West CC, Hardy WR, James AW, Park TS, Nguyen A, Tawonsawatruk T, Lazzari L, Soo C, Peault B: Natural history of mesenchymal stem cells, from vessel walls to culture vessels. *Cell Mol Life Sci* 71: 1353-1374, 2014
42. Nappi O, Ritter JH, Pettinato G, Wick MR: Hemangiopericytoma: Histopathological pattern or clinicopathologic entity? *Semin Diagn Pathol* 12: 221-232, 1995
43. Nemes Z: Differentiation markers in hemangiopericytoma. *Cancer* 69: 133-140, 1992
44. Olsan EE, Mukherjee S, Wulkersdorfer B, Shillingford JM, Giovannone AJ, Todorov G, Song X, Pei Y, Weimbs T: Signal transducer and activator of transcription-6 (STAT6) inhibition suppresses renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 18067-18072, 2011
45. Perry A, Scheithauer BW, Nascimento AG: The immunophenotypic spectrum of meningeal hemangiopericytoma: A comparison with fibrous meningioma and solitary fibrous tumor of meninges. *Am J Surg Pathol* 21: 1354-1360, 1997
46. Rajaram V, Brat DJ, Perry A: Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: Immunohistochemical and genetic markers. *Hum Pathol* 35: 1413-1418, 2004
47. Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, Heinrich MC, Hornick JL: "Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors in adults: Distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 35: 495-504, 2011

48. Renshaw AA: 013 (CD99) in spindle cell tumors: Reactivity with hemangiopericytoma, solitary fibrous tumor, synovial sarcoma, and meningioma but rarely with sarcomatoid mesothelioma. *Appl Immunohistochem* 3: 250-256, 1995
49. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Wang R, Su F, Iyer MK, Roychowdhury S, Siddiqui J, Pienta KJ, Kunju LP, Talpaz M, Mosquera JM, Singer S, Schuetze SM, Antonescu CR, Chinnaiyan AM: Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 45: 180-185, 2013
50. Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, Pusch S, Habel A, Meyer J, Gock T, Jones DT, Mawrin C, Schittenhelm J, Becker A, Heim S, Simon M, Herold-Mende C, Mechttersheimer G, Paulus W, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A: Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 125: 651-658, 2013
51. Shao J, Zhang J: Clinicopathological characteristics of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A report of four cases and review of the literature. *Oncol Lett* 8: 2517-2522, 2014
52. Shay JW, Bacchetti S: A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer* 33: 787-791, 1997
53. Shen J, Shrestha S, Yen YH, Asatrian G, Mravic M, Soo C, Ting K, Dry SM, Peault B, James AW: Pericyte antigens in perivascular soft tissue tumors. *Int J Surg Pathol* 23: 638-648, 2015
54. Shih IM, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ: A new MelCAM (CD146)-specific monoclonal antibody, MN-4, on paraffin-embedded tissue. *Mod Pathol* 11: 1098-1106, 1998
55. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, Palassini E, Marrari A, De Troia B, Gronchi A, Dei Tos AP, Morosi C, Messina A, Pilotti S, Casali PG: Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 23: 3171-3179, 2012
56. Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, Conca E, Gronchi A, Morosi C, Messina A, Pastorino U, Pierotti MA, Casali PG, Pilotti S: Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: Patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther* 9: 1286-1297, 2010
57. Stout AP, Murray MR: Hemangiopericytoma: A vascular tumor featuring zimmermann's pericytes. *Ann Surg* 116: 26-33, 1942
58. Stout AP, Murray MR: Localized pleural mesothelioma. *Arch Pathol* 34: 951-964, 1942
59. Stout AP, Himadi GM: Solitary (localized) mesothelioma of the pleura. *Ann Surg* 133: 50-64, 1951
60. Tai HC, Chuang IC, Chen TC, Li CF, Huang SC, Kao YC, Lin PC, Tsai JW, Lan J, Yu SC, Yen SL, Jung SM, Liao KC, Fang FM, Huang HY: NAB2-STAT6 fusion types account for clinicopathological variations in solitary fibrous tumors. *Mod Pathol* 28: 1324-1335, 2015
61. Tihan T, Viglione M, Rosenblum MK, Olivi A, Burger PC: Solitary fibrous tumors in the central nervous system. A clinicopathologic review of 18 cases and comparison to meningeal hemangiopericytomas. *Arch Pathol Lab Med* 127: 432-439, 2003
62. Trabelsi S, Mama N, Chourabi M, Mastouri MH, Ladib M, Popov S, Burford A, Mokni M, Tlili K, Krifa H, Jones C, Yacoubi MT, Saad A, Brahim DH: Meningeal hemangiopericytomas and meningiomas: A comparative immunohistochemical and genetic study. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 6871-6876, 2015
63. Ulaner GA, Hoffman AR, Otero J, Huang H, Zhao Z, Mazumdar M, Gorlick R, Meyers P, Healey JH, Ladanyi M: Divergent patterns of telomere maintenance mechanisms among human sarcomas: Sharply contrasting prevalence of the alternative lengthening of telomeres mechanism in Ewing's sarcomas and osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 41: 155-162, 2004
64. Vallat-Decouvelaere AV, Dry SM, Fletcher CD. Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extrathoracic locations: Evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. *Am J Surg Pathol* 22: 1501-1511, 1998
65. Vogels RJ, Vlenterie M, Versleijen-Jonkers YM, Ruijter E, Bekers EM, Verdijk MA, Link MM, Bonenkamp JJ, van der Graaf WT, Slootweg PJ, Suurmeijer AJ, Groenen PJ, Flucke U: Solitary fibrous tumor-clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 28 cases. *Diagn Pathol* 9: 224, 2014
66. Watanabe K, Kusakabe T, Hoshi N, Saito A, Suzuki T: h-Caldesmon in leiomyosarcoma and tumors with smooth muscle cell-like differentiation: Its specific expression in the smooth muscle cell tumor. *Hum Pathol* 30: 392-396, 1999
67. Westra WH, Gerald W, Rosai J: Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol* 18: 992-998, 1994
68. Yamada Y, Kohashi K, Fushimi F, Takahashi Y, Setsu N, Endo M, Yamamoto H, Tokunaga S, Iwamoto Y, Oda Y: Activation of the Akt-mTOR pathway and receptor tyrosine kinase in patients with solitary fibrous tumors. *Cancer* 120: 864-876, 2014
69. Yokoi T, Tsuzuki T, Yatabe Y, Suzuki M, Kurumaya H, Koshikawa T, Kuhara H, Kuroda M, Nakamura N, Nakatani Y, Kakudo K: Solitary fibrous tumour: Significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. *Histopathology* 32: 423-432, 1998
70. Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, Yoshida M, Narita Y, Kawai A, Asamura H, Kushima R: STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 38: 552-559, 2014
71. Zhao P, Zhu T, Tang Q, Liu H, Zhu J, Zhang W: Immunohistochemical and genetic markers to distinguish hemangiopericytoma and meningioma. *Int J Clin Exp Med* 8: 3291-3299, 2015