

EPİTELOİD SARKOM (BEŞ VAKADA KLİNİKOPATOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR)

Dr. Bilge BİLGİÇ*, Dr. Misten DEMİRYONT*, Dr. Harzem ÖZGER**, Dr. Neşe KARADAĞ***, Dr. Türker ÖZKAN****

ÖZET: Epiteloid sarkom, genç erişkinlerde el, parmak ve önkolda sık olarak görülen bir yumuşak doku sarkomudur. Multinodüler, santral nekroz içeren kitle şeklindedir. Epiteloid görünümü, geniş eozinofilik stoplazmalı hücreler ve iğsi şekilli hücreler görülür. Tümör hücrelerinde epitelyal membran antijen (EMA), sitokeratin ve vimentin pozitifdir. Tümörün histogenezi tartışmalıdır. Lokal nüks ve metastaz potansiyeli yüksektir. Tümör radikal cerrahi ile tedavi edilmelidir. Bu çalışmada, biri kadın 5 epiteloid sarkom vakası sunulmaktadır. Ortalama yaş 28'dir. Tüm vakalarda yerleşim parmak, el veya koldadır. Üç vaka metastaz ile kaybedilmiştir. Bir vakada lokal nüks saptanmıştır. Bir hastanın takibi yapılamamıştır. Toplam takip süresi 2-5.5 yıl arasında değişmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Epiteloid sarkom, el, immünhistokimya.

SUMMARY: EPITHELIOID SARCOMA (CLINICOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES IN 5 CASES). Epithelioid sarcoma is a soft tissue sarcoma of young adults and the most common locations are fingers, hand and forearm. The tumor is often multinodular showing central necrosis. Epithelioid cells with large, eosinophilic cytoplasm and spindle cells are both seen. Epithelial membran antigen (EMA), cytokeratin and vimentin are always positive. The histogenesis of the tumor is debatable. The tumor has a high potential of local recurrence and metastasis and must be treated with radical excision. Five cases of epithelioid sarcoma were presented. One patient was female. The median age was 28. The tumor locations were finger, hand or forearm. Three cases had died with distant metastasis. One patient had local recurrence. One patient was lost for follow-up. Follow-up ranged from 2 - 5.5 years.

KEY WORDS: Epithelioid sarcoma, hand, immunohistochemistry.

GENEL BİLGİLER

Epiteloid sarkom, 1970 yılında Enzinger'in (1) epiteloid sarkom adıyla sunduğu 62 vaka ile tanımlanmıştır. Dabska'ya göre (2), Laskowski aynı tip tümörü, 7 vakalık bir seri ile 1961'de yayınlamıştır. Daha eski tarihlere, atipik sinovyal sarkom tanısı alan benzer vakalar da kaynaklarda yer almaktadır. (3). Tümör her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık 20'li yaşlardadır (1,4,5,6). Erkeklerde 2:1 oranıyla daha siktir (1). Tümör çapı 1-20 cm arasında değişkenlik gösterebilir; ortalama çap 4-5 cm'dir (1,5,7). Yerleşim parmak, el, bilek, önkol ağırlıklıdır. Epiteloid sarkom, elde görülen yumuşak doku sarkomları içinde sıklık açısından 1. sırada yer alır (4). Alt ekstremitelerde, gövde, baş-boyun ve penis, vulva gibi nadir yerleşimler de bildirilmiştir (1,8,9). Kliniğe başvuru öncesi şikayetler, genellikle birkaç yıl öncesinde başlar; bu nedenle de selim bir lezyon sanılabilir (4). Bazı vakalarda travma ve yabancı cisim hikayesi vardır (1,2). Morfolojik görünüm oldukça tipiktir. Multinodüler gelişim, bu nodüllerin ortasında nekroz karakteristik bir özelliktir. İki farklı hücre tipi vardır; geniş, eozinofilik stoplazmalı epitele benzer hücreler ve iğsi şekilli hücreler görülür. Bunlar solid topluluklar, demetler, yarıklar, alveoler yapılar, diziler meydana getirir. Tümör çapı, nekrozun % 30'dan fazla olması, vasküler invazyon ve rabdoid morfolojinin kötü prognostik faktörler olduğu ileri sürülmektedir (7,10).

Tümörün farklı görünüşleri nedeniyle ayırıcı tanıya birçok tümör girebilir (3,7,11). Tümörün histogenezi tartışmalıdır. Bu konuya ışık tutmak amacıyla elektron mikroskopik incelemeler de yapılmaktadır. Bunların bazılarında, kesin olmamakla birlikte sinovyal kaynaklı olabileceğini düşündüren bulguların varlığı ileri sürülmektedir (12,13). Bifazik sinovyal sarkomdan farklı, ancak monofazik tip ile uyumlu olabilecek özellikler bulunmuştur (14). İmmünhistokimyasal inceleme-

lerde epitelyal (EMA ve sitokeratin) antijenler, vimentin pozitifdir (1,15). Diğer antijenler ile ilgili sonuçlar farklıdır; S-100, CD 34, aktin, desmin birkaç seride araştırılmıştır. Bunlardan CD 34 incelenen vakaların yarısında pozitif bulunmuştur (1,7,16,17). Tedavi öncelikle cerrahidir. Radikal cerrahinin nüksleri azalttığı, ancak genel sağkalımı etkilemediği ileri sürülmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi cerrahi tedaviye eklenebilir (1,4,5,10). Nüks % 70-80, metastaz %40 oranında görülebilir (1). En sık metastaz lenfatik sistemde ve akciğerdedir. Otuzüç vakayı kapsayan bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım %70, 10 yıllık sağkalım %42 olarak verilmiştir (18). Hastalar çok uzun süre izlenmelidir, nüks ve metastazlar yıllar sonra ortaya çıkabilir (1).

MATERYEL VE METOD

Beş vakaya ait %10'uk formalinde fikse dokuların parafin kesitleri, öncelikle hematoksin-eozin ile boyanarak incelendi. Tüm vakalarda immünhistokimyasal inceleme, streptavidin-biotin-peroksidaz sistemi ile yapıldı. Kullanılan primer antikorlar: Pansitokeratin (Biogenex, 1/100, 30dak, mikrodalga), düşük molekül ağırlıklı keratin (Signet, 1/40, 60 dak., mikrodalga), yüksek molekül ağırlıklı keratin (Biogenex, kullanıma hazır, 60dak.), EMA (Biogenex, 1/100, 30 dak.), vimentin (Novacastra, 1/200, 60dak., yüksek basınçlı ısı), desmin (Dako, kullanıma hazır, 30dak., mikrodalga), S-100 protein (Biogenex, 1/100, 60dak.), CD34 (Biogenex, 1/25, 60 dak, yüksek basınçlı ısı)

BULGULAR

Vakalara ait yaş, cins, yerleşim, tümör çapı, immünohistokimyasal inceleme, cerrahi ve sağkalım ile bilgiler Tablo 1'de verilmektedir. Vakaların biri kadındır. Ortalama yaş 28, ortalama tümör çapı 3.3 cm'dir. Tümör yerleşimi 4 vakada el, bir vakada önkoldur. Tüm olgularda epiteloid hücreler (Resim 1) ve iğsi hücreler (Resim 2), aralarında keskin bir sınır olmaksızın birbirine değişim gösteren tarzda görülmektedir. Tümörün karakteristik özelliği olan multinodüler yapılar ve santral nekroz (Resim 3) tüm vakalarda değişen oranlarda mevcuttur. Tümör hücreler farklı alanlarda solid nodüller,

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

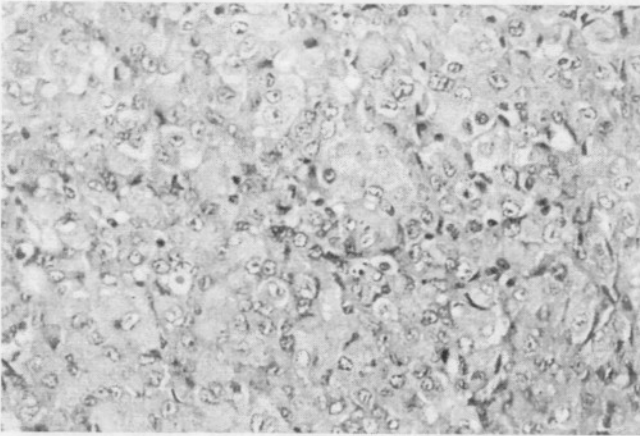
*** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalı

**** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

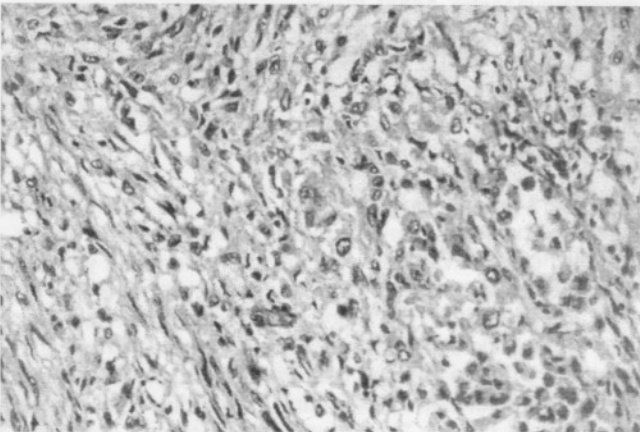
TABLO 1: BEŞ VAKAYA AİT KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Vaka	Yaş	Cins	Yerleşim	Tümör çapı	İmmünohistokimyasal özellikler	Cerrahi	Sağ kalım
1	30	K	Sol ön kol	6 cm	EMA (+), YMAK (+), DMAK (+), Desmin (-), S-100 (-)	Eksizyon 6.ayda nüks sonrası amputasyon	2-5 yılda beyin, akciğer metastazı ile exitus
2	28	E	Sol el, 1. parmak distali	1.5 cm	EMA (+), SK (+), Vimentin (+), S-100 fokal (+), Desmin (-), CD34 (-)	Eksizyon	Takibi yapılamadı.
3	30	E	Sol el, MCP eklem çevresi	2.5 cm	SK (+), Vimentin (+), S-100 (-), CD34 (-), FVIIIra (-)	Eksizyon, 2 ay sonra nüks eksizyon, aksiller küraj	2 ay sonra lokal nüks ve aksilla metastazı, akciğer metastazı ile exitus.
4	22	E	Sol el, 2-3. parmak arası	2.5 cm	EMA (+), Sk (+), Vimentin (+), S-100 (-), Desmin (-), CD34 (-)	Eksizyon	2 sene sonra lokal nüks
5	22	E	Sağ el, avuç içi 1. parmak uzanıklı	4 cm	EMA (+), Vimentin (+), S-100 fokal (+), CD34 (+)	1. parmak amputasyonu, subdermal lenfatik yayılım sonrası amputasyon	Akciğer metastazı ile 2 sene sonra exitus

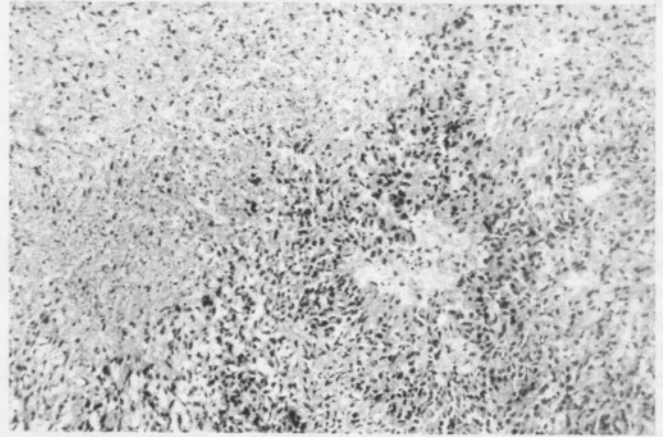
alveoler yapılar (Resim 4), kordonlar (Resim 5) ve yarıklar oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal incelemede EMA, sitokeratin ve vimentin pozitifliği tüm vakalarda saptanmıştır. Bir vakada yüksek ve düşük molekül ağırlıklı keratinler pozitif bulunmuştur. Desmin üç vakanın tümünde negatif, S-100 proteini 5 vakanın ikisinde fokal pozitif bulunmuştur. CD34'



Resim 1: 2398/99, olgu 4, HEx310: Epiteloid görünümlü, geniş stoplazmalı tümöral hücreler.



Resim 2: 17416/98, olgu 2, HE x310: İğsi hücrelerin baskın olduğu alan.

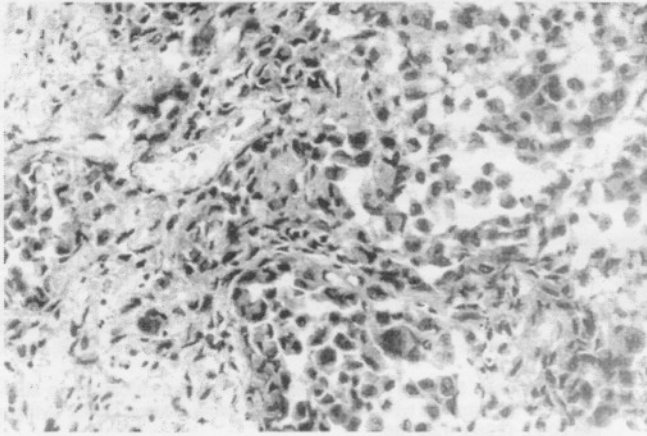


Resim 3: 17416/98, olgu 2, HE x125: Tümörde tipik nekroz alanı.

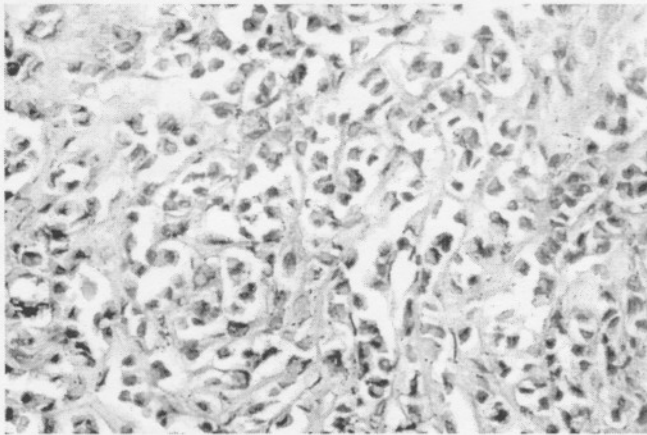
ün varlığı 4 vakada araştırılmış, birinde pozitif bulunmuştur (Resim 6). Vakaların tümünde ilk operasyonlar lokal eksizyon şeklindedir. Amputasyon iki olguda, nüks sonrası uygulanmıştır. Takibi yapılamayan bir hasta dışındaki tüm hastalarda 2 ay-2 sene arasında, lokal nüks saptanmıştır. Bir vakada 2 ay sonra aksiller lenf ganglionu metastazı, diğerinde ise 1 yıl sonra tüm kol boyunca subdermal lenfatik yayılıma bağlı multipl cilt nodülleri ortaya çıkmıştır. Üç vaka, 2-2.5 sene sonra akciğer ve bunların birisinde ek olarak beyin metastazı ile kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Epiteloid sarkom yaş, cins, yerleşim yeri, morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri oldukça karakteristik olan, nadir görülen bir yumuşak doku sarkomudur. Vakalarımızın tümü cins, yaş, yerleşim yeri, tümör çapı ve histopatolojik bulguları açısından, literatürde yeralan tipik özellikler ile uyumlu bulunmuştur (1,4,5,7). Hastalarda, kliniğe başvurmadan önce genellikle uzun bir öykü bulunmaktadır; bu nedenle de bazı vakaların başlangıçta selim lezyon olarak yanlış ya sebep olabileceği belirtilmektedir (1,4). Vakalarımızın öyküsü 7 ay ile 8 yıl arasında değişmektedir. Bir vakada klinik ön tanı tüberkülozdu. Tümörün ortası nekrotik, nodüler yapısı küçük büyütmede nekrotizan bir granülom ile karışabilir. Epiteloid sarkom farklı morfolojik görünümü ile, değişik pato-

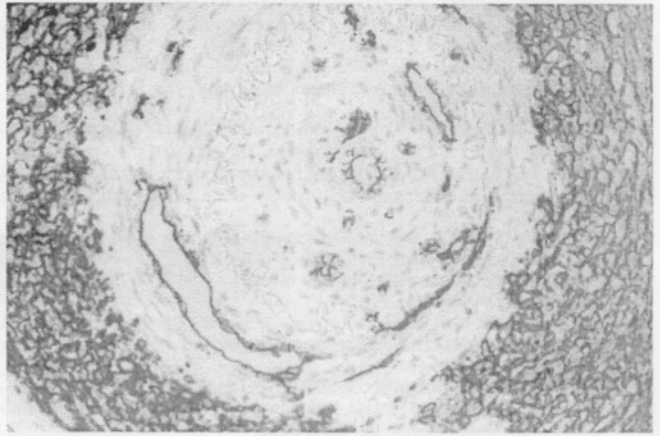


Resim 4: 17416/98, olgu 2, HE x310: Alveoler yapıların belirgin olduğu bir alan.



Resim 5: 19748/96, olgu 1, HE x310: İlk olarak karsinom tanımlanan tümörün görünümü.

lojik tanımlar alabilir; epitelooid görünüm ve epitelyal antijenlerin varlığı nedeniyle karsinom sanılabilir (3,7,10). Üç numaralı vaka, başka bir patoloji laboratuvarında karsinom tanısı almıştır. Birinci vakada, insizyonel biyopside karsinom, hatta bir meme karsinomu olabileceği düşünülmüş, ancak primer bir tümör olmadığının bildirilmesi üzerine vaka tekrar değerlendirilmiş ve epitelooid sarkom tanısına varılmıştır. Karsinom dışında rabdomyosarkom, anjiosarkom, melanom ayırıcı tanıya giren diğer tümörlerdir (1,7,11). Yapılan çalışmalarda, immünohistokimyasal yöntem ile çeşitli antijenlerin varlığı araştırılmıştır. Daima pozitif olan EMA, SK ve vimentin dışında desmin, S-100, CD34, CD31, aktin, HMB-45 pozitifliği de bildirilmiştir. Bunların içinde, üç seride de yaklaşık %50 oranında pozitif olan CD34 dikkati çekmektedir (7,15,16). S-100 proteini 2/5, CD34 1/4 vakada pozitif bulunmuştur. Desmin 3/3 negatif, Faktör VIII ile ilişkili antijen de 1/1 negatif sonuç vermiştir. Bu antijenlerin pozitifliği ile prognoz veya histogenez arasında bir ilişki belirtilmemiştir. Ancak keratin altipleinin araştırıldığı epitelooid sarkom (15) ve sinovyal sarkom serilerinde, K19, K8, ve K7'nin her iki tümörde de pozitif olması, tartışılan sinovyal sarkom-epitelooid sarkom ilişkisine ışık tutabilir (19). Tümörün histogenezi tartışmalıdır. Ultrastruktürel düzeyde, sinovyal sarkomun bifazik tipinde görülen glandüler yapılar, intraselüler münin ve bazal membran epitelooid sarkomda yoktur (1,12). Bir başka çalışmada, bulgular monofazik sinovyal sarkom ile uyumlu bulunmuştur (14). Blostein'a (13) göre, elektron mikroskopik bulgular epitelooid sar-



Resim 6: 17685/99, olgu 5, HE x310: Damar çevresinde, yaygın ve kuvvetli CD34 pozitifliği gösteren tümör hücreleri.

komun primitif mezenkimal hücrelerden çıktığını düşündürmektedir ve bu hücreler sinovyal veya histiositik yöne farklılaşmıştır. Epitelooid sarkom ile ilgili az sayıda sitogenetik çalışma vardır. Iwasaki ve ark. (20), 18 ve 22. kromozomlar arasında translokasyon olması ve 18q11'de saptanan kırılmanın sinovyal sarkom ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Farklı görüşte olan yazarlar da vardır; sinovyal sarkomda görülen x;18 translokasyonun epitelooid sarkomda saptanmadığı, dolayısıyla bu iki tümörün farklı tümörler olduğu savunulmaktadır (21,22). Epitelooid sarkom prognozu iyi olmayan bir tümör olmakla birlikte, bazı bulguların daha da kötü prognoza işaret ettiği belirtilmektedir; bunlar geniş nekroz, rabdoid görünümlü hücre morfolojisi, 5cm'den büyük tümörler, proksimal yerleşim, lokal nüks ve vasküler invazyondur (7,10).

Vakalarımızın ikisinde (2 ve 5 numaralı) nekroz geniştir, ikinci vaka metastaz ile kaybedilmiştir. Tümör çapları 6 ve 4 cm olan iki hasta da metastaz ile kaybedilmiştir. Tedavide radikal cerrahinin lokal nüksleri azalttığı düşünülmektedir, ancak genel sağkalım değişmemektedir (1,5,10). Amputasyon yapılan üç olgu da metastaz ile kaybedilmiştir, ancak bu amputasyonlar lokal nüks ve subdermal lenfatik yayılım sonrası yapıldığından sağkalıma etkisi olmamıştır.

Sonuç olarak epitelooid sarkom, karakteristik özellikleri olsa da çeşitli tümörleri taklit edebilen ve ayırıcı tanıda zorluk yaratan seyrek görülen bir yumuşak doku sarkomudur. Erken tanı ve uygun cerrahi, sağkalımı uzatmada en önemli faktördür. Bu hastalarda, bizim vakalarda da olduğu gibi (7 ay-8 yıl arasında değişen) uzun bir öykünün bulunması, tümörün benign bir lezyon ile karıştırılmasına yolaçabilir. Özellikle el/kol yerleşimli lezyonlarda, uzun bir hikaye ve 1-2 cm gibi küçük çaplarda dahi epitelooid sarkom ayırıcı tanıda yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Enzinger FM, Weiss SW: Soft Tissue Tumors, 3th ed. St.Louis Mosby 1995; 1067-1083.
2. Dabska M, Koszarowski T: Clinical and pathologic study of aponeurotic (epithelioid) sarcoma. Pathol Annual 1982; 17: 129-153.
3. Enzinger FM: Epithelioid sarcoma, a sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. Cancer 1970; 26(2): 1029-1041.
4. Bryan RS, Soule EH, Dobyns JH, Pritchard D, Linscheid RL: Primary epithelioid sarcoma of the hand and forearm. A review of thirteen cases. J Bone Joint Surg 1974; 56-A(3): 458-465.
5. Shimm DS, Suit HD: Radiation therapy of epithelioid sarcoma. Cancer 1983; 52: 1022-1025.
6. Gross E, Rao BN, Pappo A, Bowman L, Shearer P et al: Epithelioid sarcoma in children. J Pediatr Surg 1996; 31(12): 1663-1665.
7. Guillo L, Wadden C, Coindre JM, Krausz T, Fletcher CD: "Proximal-type"

- epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of a series. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(2): 130-146.
8. Ross HM, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF: Epithelioid sarcoma: clinical behavior and prognostic factors of survival. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(6): 491-495.
 9. Leroy X, Delobelle A, Lefebvre JL, Cabaret V, Bloget F: Epithelioid sarcoma of the tongue. *J Clin Pathol* 1997; 50(10): 869-870.
 10. Halling AC, Wollan PC, Pritchard DJ, Vlasak R, Nascimento AG: Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic review of 55 cases. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(7): 636-642.
 11. Von Hochstetter AR, Meyer VE, Grant JW, Honegger HP, Schreiber A: Epithelioid sarcoma mimicking angiosarcoma: the value of immunohistochemistry in the differential diagnosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418(3): 271-278.
 12. Gabbiani G, Fu Y-S, Kaye GI, Lattes R, Majno G.: Epithelioid sarcoma. A light and electronmicroscopic study suggesting a synovial origin. *Cancer* 1972; 30(2):486-499.
 13. Bloustein PA, Silverberg SG, Waddell WR.: Epithelioid sarcoma, case report with ultrastructural review, histogenetic discussion and chemotherapeutic data. *Cancer* 1976; 38: 2390-2400.
 14. Mukai M, Torikata C, Iri H, Hanaoka H, Kawai T et al.: Cellular differentiation of epithelioid sarcoma. An electron-microscopic, enzyme histochemical and immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1985; 119: 44-56.
 15. Miettinen M, Fanburg-Smith JC, Virolainen M, Shmookler BM, Fetsch JF: Epithelioid sarcoma: an immunohistochemical analysis of 112 classical and variant cases and a discussion of the differential diagnosis. *Hum Pathol* 1999; 30(8): 934-942.
 16. Nutkunam Y, Rouse RV, Zhu S, Fisher C, Van de Rijn M: Immunoblot analysis of CD34 expression in histologically diverse neoplasms. *Am J Pathol* 2000; 156(1): 21-27.
 17. Park HR, Park YK: Assessment of diagnostic utility of antiCD34 in soft tissue tumors. *J Korean Med Sci* 1995; 10(6): 436-441.
 18. Spillane AJ, Thomas JM, Fisher C: Epithelioid sarcoma: the clinicopathological complexities of this rare soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(3): 218-225.
 19. Miettinen M, Niezabitowski A, Lasota J: Patterns of keratin polypeptides in 110 biphasic, monophasic and poorly differentiated synovial sarcoma. *Virchows Arch* 2000; 437(3): 275-283.
 20. Iwasaki H, Ohjimi Y, Ishiguro M, Isayama T, Kaneko Y et al: Epithelioid sarcoma with an 18q aberration. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 91(1): 46-52.
 21. Debiek-Rychter M, Sciort R, Hagemeijer A: Common chromosome aberrations in the proximal type of epithelioid sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 123(2): 133-136.
 22. Feely MG, Fidler ME, Nelson M, Neff JR, Bridge JA: Cytogenetic findings in a case of epithelioid sarcoma and a review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 119(2): 155-157