

ALVEOLER SOFT PART SARKOM: ÜÇ OLGU SUNUMU*

Dr. Özgür METE**, Dr. Bilge BİLGİÇ**, Dr. Misten DEMİRYONT**, Dr. Harzem ÖZGER***, Dr. Mert BAŞARAN****, Dr. Fulya AĞAOĞLU****

ÖZET: Alveoler soft part sarkom, hücre kökeni bilinmeyen bir yumuşak doku sarkomudur. En sık 15-35 yaş arasında ve alt ekstremitelerde görülür. Metastazları, 30 yılı bulabilen geç dönemlerde ortaya çıkabildiği için hastalar uzun süre takip edilmelidir. Bu çalışmada sağkalım açısından farklı klinik seyir gösteren iki olgu ile morfolojik açıdan ilginç olarak kalsifiye laminer cisimcikler (psammom cisimcikleri) içeren bir diğer alveoler soft part sarkom olgusu sunulmuştur. Desmin ve CD56 her üç olgumuzda negatif iken, sadece bir olguda sitoplazmik MyoD1 pozitifliği saptandı. Primer tümör eksizyonunu takiben 2 yıl içerisinde ölen hastada Ki67 indeksi yüksek (%10) iken, diğer iki vakada Ki67 indeksi düşük (%4) idi.

ANAHTAR KELİMELELER: Alveoler soft part sarkom, histogenezi bilinmeyen, MyoD1, CD56, Ki67

SUMMARY: ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA: REPORT OF THREE CASES. Alveolar soft part sarcoma is a rare soft tissue sarcoma of unknown histogenesis. It is most prevalent between 15-35 years of age and located in the lower extremities. As metastasis may occur as late as 30 years, patients should be followed up for a long time. Two cases presenting different survival features and one case with an interesting histomorphologic finding, which contained laminated calcifying bodies (psammoma bodies) were presented in this study. Desmin and CD56 were negative in all 3 patients. MyoD1 positivity was observed as cytoplasmic staining in only one case. The patient who died after 2 years following the resection of the primary tumour had a higher (10%) Ki67 index whereas the other two patients had lower Ki67 index (4%).

74 Alveolar soft part sarcoma, unknown histogenesis, MyoD1, CD56, Ki67

GİRİŞ

Alveoler soft part sarkom (ASPS), 1952 yılında Chistopherson ve ark. tarafından tanımlanmış ve isimlendirilmiştir (1). Hücre kökenine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen, kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (2, 3). Bugün en çok kabul gören görüş, ASPS'nin çizgili kas kökenli olabileceğidir (3, 4, 5).

ASPS, adolesan ve genç erişkinlerde sık görülür. Bu yaş grubunda en sık yerleşim alt ekstremitedir. Çocukluk çağında ise, baş-boyun yerleşimi karşımıza çıkmaktadır (6, 7). Tümör genellikle yavaş büyür, bazen ilk bulgu veya belirti metastaz olabilir (6). Tümörün damardan çok zengin olması nedeni ile, muayenede kitle üzerinde pulsasyon alınabilir, cerrahi sırasında kanamaya neden olabilir (6).

ASPS'nin mikroskopik görünümü tipiktir. Hücreler geniş, genellikle eozinofilik sitoplazmalı, poligonal şekilli olup, psödoalveoler patern oluştururlar (6, 7). Sitoplazmalarında diastaza dirençli PAS pozitif granüller ve elektron mikroskopik incelemede sitoplazmik kristaller görülür (6, 7). İmmünohistokimyasal incelemede vimentin, aktin ve desmin pozitif olabilir (6, 8).

ASPS'nin esas tedavisi cerrahidir (9). Radyoterapi ve kemoterapi tavsiye edilir (9, 10, 11). Günümüzde immünoterapi de kullanılmaktadır (12). Metastazların cerrahi olarak çıkarılmasının sağkalımı uzatabileceği düşünülmektedir (13, 14, 15).

Biz de, takipli üç ASPS olgusunda olası kas kökenine yönelik MyoD1, CD56, desmin ekspresyonları ve Ki67 proliferasyon indeksi ile üç olgunun klinik seyir özelliklerini araştırdık.

KLİNİK BULGULAR

Olgu 1: Yirmibeş yaşında kadın hastaya, 1999 yılında uylukta kitle nedeni ile biyopsi yapılmış ve ASPS tanısı konmuştur (Resim 1). Ardından kitle total olarak çıkarılmıştır. Hastaya lokal olarak toplam 64 Gy radyoterapi uygulanmış, kemoterapi önerilmiş ancak hasta reddetmiştir. Bir yıl sonra humerus proksimalinde (Resim 2) ve bundan 5 ay sonra da femurda sintigrafide aktif lezyonlar saptanmış ve bunların biyopsi ile ASPS metastazı olduğu gösterilmiştir. Hasta, bunun üzerine adriamisin ve ifosfamid ile 3 kür kemoterapi uygulanmasını kabul etmiştir. Bu arada akciğerde şüpheli lezyonlar saptanmış ancak biyopsi yapılmamıştır. Hasta ilk tanıdan yaklaşık 2 sene sonra kaybedilmiştir.

Olgu 2: Otuziki yaşında erkek hasta, 1993 yılında uylukta yerleşen ağrısız kitle şikayeti ile doktora başvurmuştur. Biyopsi ile ASPS tanısı konulması üzerine, rezeksiyon uygulanmıştır. Hastaya 4 kür ifosfamid ve epirubisin kombinasyonu uygulanmıştır. İki yıl sonra, sol akciğer alt lobda 3 adet metastaz saptanması üzerine metastazektomi uygulanmıştır. Bundan iki yıl sonra ise aynı bölgede tekrar metastaz saptanması üzerine 5 kür yüksek doz kemoterapi uygulanmıştır. Aralık 2001'e kadar düzenli aralıklarla kontrol edilen hastada baş ağrısı ortaya çıkmasıyla çekilen kranyal MR'sinde serebral metastaz saptanmıştır. Şubat 2002'de serebral metastaz total olarak çıkarılmış ve ardından da kranyum ışınlanmıştır. Hasta halen yaşamakta olup, düzenli kontrolleri yapılmaktadır.

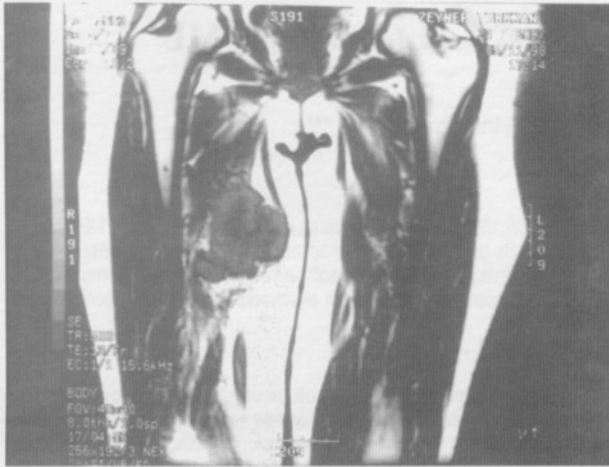
Olgu 3: Otuz sekiz yaşında erkek hasta, 2002 yılında ön kolda kitle şikayeti ile doktora başvurmuştur. Yapılan tru-cut biyopsisinde ASPS tanısı konan hastanın kitlesi total olarak çıkarılmıştır. Cerrahiye takiben hastaya toplam 64 Gy radyoterapi (34 fraksiyon) uygulanmıştır. İlk eksizyonu takiben 3 yıl sonra ulnada ve ameliyat bölgesine komşu yumuşak dokuda saptanan kitleye tru-cut yapılmış ve ASPS'nin lokal nüksü olarak kabul edilmiştir.

* 5-11 Ekim 2002'de Hollanda'da yapılan XXIV. Uluslararası Patoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

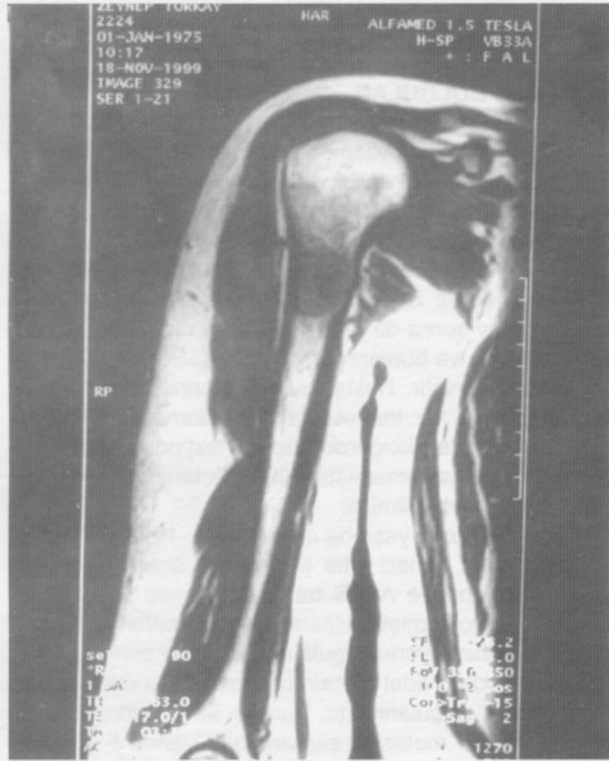
** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

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

**** İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü



Resim 1: MR'de uyluk proksimalinde tümöral kitle



Resim 2: MR'de humerus proksimalinde metastatik lezyon

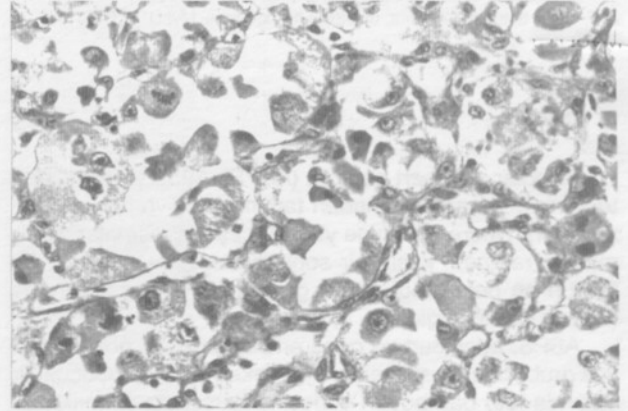
MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK BULGULAR

Birinci ve ikinci olgumuzda, uyluk yerleşimli sırasıyla 8 cm ve 7 cm boyutlarında tümöral lezyonlar izlenirken, ön kol lokalizasyonlu üçüncü olgumuzda 9 cm boyutunda tümöral lezyon izlendi. Her üç olguda saptanan lezyonlar pembe, gri renkli ve kesit yüzeyinde yer yer belirgin kanama alanları içeren nodüler yapılanmalar içermektedir (Resim 3).

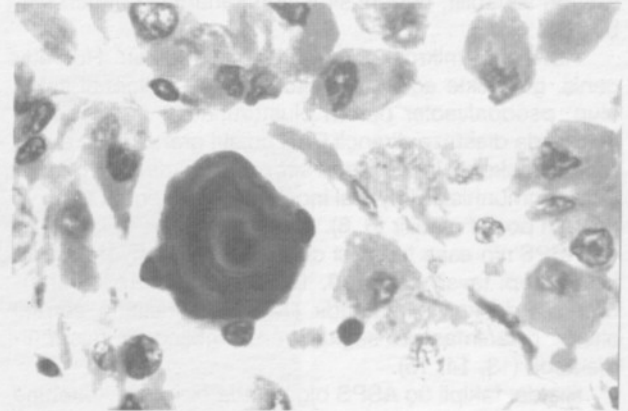
Mikroskopik incelemede her üç olgunun tümörü de benzer morfolojiye sahiptir. Geniş, eozinofilik sitoplazmalı poligonal hücreler yer yer solid, yer yer de psödoalveoler patern oluşturmaktadır (Resim 4). Nükleer pleomorfizm



Resim 3: Uylukta yerleşmiş, kesit yüzeyinde kanama alanları ve nodüler patern gösteren kitle



Resim 4: Geniş granüler sitoplazmalı alveoler patern gösteren tümör hücreleri (HE x 310)



RESİM 5: Psammomatöz cisim (HE x 500)

fokal olarak her üç olgunun da kesitlerinde izlenmiştir. Vasküler invazyonlar birinci olguda belirgindir. Ortak özelliklere ek olarak, üçüncü olguda ilginç olarak hücre gruplarının ortasında yuvarlak psammom benzeri lameller cisimcikler izlenmiştir (Resim 5). Bu yapılar tümörün %1-2'lik bir alanında mevcut olup, von Kossa histokimyasal reaksiyonu ile de siyah renkte boyanmışlardır. Her üç olgunun da tümör hücrelerinin sitoplazmasında diastaza

(The Turkish Journal of Pathology)

dirençli PAS pozitif granüller izlenmiştir. Standart streptavidin-biotin peroksidaz ile immünohistokimyasal çalışmalarda, desmin (Neomarkers, ready to use, 60 dak.) ve CD56 (Neomarkers, 1/100, 60 dak.) ile her üç olguda negatif immünreaktivite izlenmiştir. MyoD1 (Novacastra, 1/20, 60 dak) ile sadece bir olguda sitoplazmik pozitif immünreaktivite saptanmıştır. İki ve üç no' lu olguda Ki67 (Novacastra, 1/100, 60 dak.) proliferasyon indeksi ortalama %4 iken, birinci olguda ortalama %10 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Alveoler soft part sarkom histogenezini tam olarak belirlenemeyen bir tümördür (6, 7). Bazı yazarlar tümörde, kasa özgü antijenlerin varlığından söz etmektedir (4, 5, 16, 17, 18). Değişik yöntemlerle kas yönünde farklılaşmayı gösteren bulgular olmakla birlikte, bazı çalışmalarda da bu yönde güvenilir bir sonuç saptanmamıştır (2, 3, 19). Vakalarımızın tümünde desmin negatif olmakla birlikte, Wang'ın bulgularına paralel olarak bir vakada sitoplazmik MyoD1 pozitifliği görülmüştür (19). MyoD1, iskelet kasının erken diferansiyasyon dönemlerinden itibaren ekspresye edilen nükleer bir fosfoproteindir (3, 7, 19). MyoD1 ekspresyonu küçük yuvarlak hücreli tümörlerde araştırılmış ve özellikle rabdomyosarkom olgularında kuvvetli nükleer boyanmanın varlığı gösterilmiştir (3). Anlamlı olup olmadığı çok kesin olmamakla birlikte ASPS olgularında, bizim de bir olgumuzda saptadığımız gibi, nonspesifik olarak kabul edilebilecek olan sitoplazmik MyoD1 pozitifliğinin değeri henüz bilinmemektedir. Bu boyanmanın değeri daha geniş serilerin incelenmesini takiben ortaya çıkabilir. Anti-MyoD1 ile izlenen sitoplazmik boyanma, hipotetik olarak ASPS olgularındaki sitoplazmik granüller ile ilişkili bir çapraz reaksiyonun sonucunda ortaya çıkıyor olabilir.

CD56 veya diğer adıyla neural hücre adhezyon molekülü (NCAM) normalde NK hücrelerinde, Schwann hücrelerinde, astrositlerde, nöronlarda ve myoblastlarda bulunmaktadır (7, 20). Desmin ile olduğu gibi, vakalarımızın tümünde CD56 da negatif idi. Gerek desmin, gerekse CD56 negatifliği ve MyoD1 ile nükleer pozitiflik saptanmamış olmamız, kaynaklarla uyumludur (2, 3).

Üç no'lu olgumuz dışında literatürde iki ASPS olgusunda psammom cisimlerinin varlığından bahsedilmekte olup, bu özelliğin herhangi bir belirleyici özelliği olmadığı öne sürülmüştür (21, 22).

Hücre kökeni belirsiz olan bu tümörün morfolojik görünümü, lokalizasyon ve yaş dağılımı tipik olduğu için de tanı problemi yoktur. Her iki olgumuzda da en sık yerleşim yeri olan uyluk söz konusudur ve tümörün ortaya çıktığı yaşlar 19 ve 35'dir (6, 7). Diğer olguda ise yerleşim önkoldur. Daha az olmakla birlikte, bu bölgede de ASPS görülmektedir. Klinikte bu tümörün pulsasyon verebileceği, üfürüm duyulabileceği ve cerrahi sırasında ciddi kanamalar ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (6). Birinci olgumuzda humerus biyopsisi sırasında kanama olmuştur. Ayrıca iki olguda da ortopedist, cerrahi işlem sırasında çok kanama olması nedeniyle tümörün bir damar tümörü olabileceğini vurgulamıştır.

ASPS olgularının ayırıcı tanısında metastatik karsinom, özellikle böbrek hücreli karsinom akla gelmektedir (7). Tümörün granüler hücreli tümör veya paraganglioma ile de karışabileceği ancak histokimyasal ve immünohisto-

kimyasal bulgular ve klinik özellikler ile bu ayırımın kolaylıkla yapılabileceği bilinmektedir (23). Bazen desmin pozitif olgular alveoler rabdomyosarkom tanısı alabilmektedir.

ASPS kötü prognozlu olmakla birlikte, yavaş seyir de gösterebilen bir tümördür (6, 7). Çocuklarda ise daha iyi prognoza sahiptir (9, 24). Buna neden olarak, tümörün bu yaş grubunda baş-boyun bölgesinde sık görülmesi ve buna bağlı olarak da muhtemelen daha küçük tümörlerin erken belirti veriyor olmasıdır. Erişkinlerde klinik seyir farklılık gösterebilir. Hastalar birkaç sene içerisinde metastaz ile kaybedileceği gibi, 33 yıl sonra beyin metastazı yapan ve bundan sonra da uzun yıllar yaşayan hastalar bildirilmektedir (25). Tümörün biyolojik davranışındaki bu farklılığın nedeni bilinmemekte, ancak bu konuya ışık tutabilecek çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda 5 cm üzerindeki tümör çapının ve çocukluk çağı dışındaki yaş dönemlerinin prognoz üzerine etkili olduğundan bahsedilmektedir (6, 24). Yavaş büyüme özelliğine sahip bu tümörlerde proliferatif belirleyiciler, ve tümör süpresör genlerin durumu hakkında çok az bilgi mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda, Ki67 proliferasyon indeksinin metastaz açısından prognostik gösterge olabileceği, p53'ün ise bu tümörlerde prognostik özelliği olmadığından bahsedilmektedir (26). Ayrıca Ki67 için herhangi eşik değeri de verilmemektedir (26). Yapılan çalışmaların az sayıda olguyu içermesi ve farklı sonuçlar sergilemesi, bu parametrelerin sağlıklı olarak karşılaştırılmasında sorun olabileceğini düşündürmektedir. Primer ekzisyonu takiben iki yıl içinde ölen birinci olguda Ki67 indeksi %10 iken, metastazlar geliştirmiş olan ve 13 yıldır hayatta olan ikinci olgumuzda Ki67 indeksi %4'dür. Bu bulgular bize Ki67 proliferasyon indeksinin prognostik değeri hakkında bilgi verse de, vaka sayısının azlığından ötürü bu değerlendirilmenin sağlıklı olmadığı söylenebilir.

Tedavide lezyonun tam çıkarımı esaslıdır (9). Kemoterapi ve radyoterapi kombine uygulanmalıdır. İkinci olgumuzda, cerrahi sonrası kemoterapi uygulanmış, ancak ilk olgumuzda cerrahi takiben radyoterapi ile yetinilmiş; hasta kemoterapiyi reddetmiştir. Kaynaklarda metastazların çıkarılmasının sağkalıma yararı olduğu bildirilmektedir (14, 15, 25). İkinci olguda akciğer metastazı çıkarılmış ve bundan 7 sene sonra beyin metastazı ortaya çıkmıştır. Beyindeki kitle de cerrahi olarak total çıkarılmıştır.

Sonuç olarak, ASPS farklı biyolojik davranış gösterebilen, ancak bunu önceden öngörebileceğimiz bir histopatolojik fark içermeyen morfolojiye sahiptir. Bu da ASPS olgularının klinik olarak uzun süreli ve sık aralıklar ile takip edilmesi gerektiğinin önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Christopherson WF, Foote FW Jr, Steward FW. Alveolar soft part sarcoma. Structurally characteristic tumors of uncertain histogenesis. *Cancer* 1952; 5: 100-111.
2. Gomez JA, Amin MB, Ro JY, Linden MD, Lee MW, Zarbo RJ. Immunohistochemical profile of myogenin and MyoD1 does not support skeletal muscle lineage in alveolar soft part sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123: 503-507.
3. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, Tripp SR, Layfield L, Daines C, Coffin CM. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1150-1157.
4. Miettinen M, Ekfors T. Alveolar soft part sarcoma. Immunohistochemical evidence for muscle cell differentiation. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 32-38.
5. Foschini MP, Ceccarelli C, Eusebi V, Skalli O, Gabbiani G. Alveolar

- soft part sarcoma. Immunologic evidence of rhabdomyoblastic differentiation. *Histopathol* 1988; 13: 101-108.
6. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press: Lyon 2002.
 7. Rosai J. (Ed.) *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed. Volume 1-2. Edinburgh: Mosby 2004.
 8. Jong R, Kandel R, Fornasier V, Bell R, Bedard Y. Alveolar soft part sarcoma: review of nine cases including two cases with unusual histology. *Histopathol* 1998; 32: 63-68.
 9. Van Ruth S, Van Coevorden F, Peterse JL, Kroon BB. Alveolar soft part sarcoma. A report of 15 cases. *Eur J Cancer* 2002; 38:1324-1328.
 10. Nickerson HJ, Silberman T, Jacobsen FS, Krawisz BR, Maki HS, Arndt CA. Alveolar soft part sarcoma responsive to intensive chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 233-235.
 11. Sherman N, Vavilala M, Pollock R, Romsdahl M, Jaffe N. Radiation therapy for alveolar soft part sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 380-383.
 12. Roozendaal KJ, de Valk B, ten Velden JJ, van der Woude HJ, Kroon BB. Alveolar soft part sarcoma responding to interferon alpha-2b. *Br J Cancer* 2003; 89: 243-245.
 13. Wang CH, Lee N, Lee LS. Successful treatment for solitary brain metastasis from alveolar soft part sarcoma. *J Neurooncol* 1995; 25: 161-166.
 14. Bindal RK, Sawaya RE, Leavens ME, Taylor SH, Guinee VF. Sarcoma metastatic to the brain: results of surgical treatment. *Neurosurgery* 1994; 35: 185-190.
 15. Ueda T, Uchida A, Kodama K, Doi O, Nakahara K, Fujii Y, Komatsu Y, Ono K. Aggressive pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Cancer* 1993; 72: 1919-1925.
 16. Mukai M, Torikata C, Shimoda T, Iri H. Alveolar soft part sarcoma. Assessment of immunohistochemical demonstration of desmin using paraffin sections and frozen sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 414: 503-509.
 17. Rosai J, Dias P, Parham DM, Shapiro DN, Houghton P. MyoD1 protein expression in alveolar soft part sarcoma as confirmatory of its skeletal muscle nature. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 974-981.
 18. Kimi K, Onodera K, Kumamoto H, Ichinohasama R, Echigo S, Ooya K. Alveolar soft part sarcoma of the cheek: report of a case with a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29: 366-369.
 19. Wang NP, Bacchi CE, Jiang JJ, McNutt MA, Gown AM. Does alveolar soft part sarcoma exhibit skeletal muscle differentiation? An immunohistochemical and biochemical study of myogenic regulatory protein expression. *Mod Pathol* 1996; 9: 496-506.
 20. Illa I, Leon-Monzon M, Dalakar MC. Regenerating and denervated human muscle fibers and satellite cells express neural cell adhesion molecule recognized by monoclonal antibodies to natural killer cells. *Ann Neurol* 1992; 31: 46-52.
 21. Chetty R. Alveolar soft part sarcoma with psammoma bodies. *Histopathology* 1990; 17: 188.
 22. Persson S, Willems JS, Kindblom LG, Angervall L. Alveolar soft part sarcoma. An immunohistochemical, cytologic and electron-microscopic study and a quantitative DNA analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 412: 499-513.
 23. Ogawa K, Nakashima Y, Yamabe H, Hamashima Y. Alveolar soft part sarcoma, granular cell tumor, and paraganglioma. An immunohistochemical comparative study. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 895-904.
 24. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, Basso E, De Bernardi B, Indolfi P, Fossati Bellani F, Carli M. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents. A report from The Soft Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group. *Ann Oncol* 2000; 11: 1445-1449.
 25. Lillehei KO, Kleinschmidt-DeMasters B, Mitchell DH, Spector E, Kruse CA. Alveolar soft part sarcoma: an unusually long interval between presentation and brain metastasis. *Hum Pathol* 1993; 24: 1030-1034.
 26. Sanjuan X, Sobel ME, Yang J, Merino MJ. Alveolar soft part sarcoma: the role of prognostic markers. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 135-142.