

Malign melanomu ve renal hücreli karsinomu taklit eden alveolar soft part sarkom olgusu

An alveolar soft part sarcoma case mimicking malign melanoma and renal cell carcinoma

Ayşenur Keleş, Uğur Fırat, Hüseyin Büyükbayram

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 06.01.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 13.01.2011

ÖZET

Alveolar soft part sarkom (ASPS) ilk olarak Christopher ve arkadaşları tarafından bildirilen, nadir ve farklı bir sar-komdur. ASPSLar, erişkinlerde görüldüğünde tipik olarak alt ekstremitelerin derin yumuşak dokularında yerleşim gös-terirler. Bu nadir neoplazm yavaş büyüyen bir kitle ve tanı esnasında sık rastlanan geç metastazlar ile prezante olur. Tümör histolojik olarak psödoalveolar patern varlığı ile karakterlidir. Yoğun fibröz trabeküller tümörü büyük, poligonal tümör hücrelerinden oluşan kompakt gruplara böler ve bu gruplar tekrar ince duvarlı vasküler kanallar ile keskin sınırlı daha küçük adalara bölünürler. Organoid adalar, belirgin sellüler kohezyon kaybı ve santral dejenerasyon ile karakterlidir. Tümör hücreleri, epiteloid görünüme neden olan belirgin hücre sınırlarına ve bol eozinofilik veya şeffaf sitop-lazmaya sahiptir. Diğer bir belirleyici özellik ise romboid-poligonal kristallerdir. Bizim vakamız, sağ kalçasında yavaş büyüyen kitle şikayeti ile başvuran 64 yaşında erkek hasta idi. Spesmen düzensiz sınırlı bir yumuşak doku örneği olup, kesit yüzü gri-beyaz renkte ve kanama, nekroz alanları içermekte idi. Histolojik tablo ASPS için oldukça karakteristik olup, ışık mikroskopide belirgin hücresel sınırlara sahip, büyük, yuvarlak-poligonal tümör hücrelerinden oluşan, kompakt gruplara ayrılmış, sellüler lezyon izlendi. Nükleuslar veziküler görünümde olup, küçük, belirsiz, eozinofilik nükleol içermekte idi. Sitoplazmalar bol miktarlarda ve yer yer vakuole, yer yer eozinofilik görünümde idi. İmmünohistokimyasal bulgular çok spesifik olmamasına karşın, histolojik görünüm oldukça karakteristik idi.

Sonuç olarak, ASPS yavaş büyüyen bir lezyon olmasına karşın, kötü prognozla karakterlidir. Bu nedenle, beklenmeyen klinik prezentasyon ve farklı immünohistomorfoloji sergileyebilen bu malign lezyonu tanımak çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Alveolar soft part sarkom, immünohistokimya, yaşlı, erkek, gluteal bölge

ABSTRACT

Alveolar soft part sarcoma is a rare, distinctive sarcoma most frequently encountered in patients 15-35 years of age, and typically located in the deep soft tissues of the lower extremities in adults. If the tumor affects infants and children, it is often located in the head and neck region. This uncommon neoplasm presents as a slowly growing, painless mass. Because of relative lack of symptoms, it could be easily overlooked and frequent late metastases might be seen at the time of diagnosis after a prolonged clinical course.

Herein, we reported an alveolar soft part sarcoma case occurred in a 64 year old male patient with the complaint of a slowly growing mass on his right glutea. The operation specimen was a poorly circumscribed soft tissue and cut section was gray-white with areas of hemorrhage and necrosis. On light microscopic investigation, the histological picture reminiscent of alveolar soft part sarcoma with cellular tumoral lesion in an organoid pattern, and malignant melanoma like morphology somewhere in the tumor were observed. Immunohistochemical staining revealed positivity with vimentin, S-100, EMA, Pankeratin and CD68, but negativity with HMB 45, Melan A, CD 10, sinaptofisin and chromogranin A in the tumor cells. Although immunohistochemical findings were not specific, the histopathological picture was appropriate for the diagnosis.

In conclusion, despite the relatively slow growth, the ultimate prognosis is poor so it is very important to recognize this malign lesion with an unexpected clinical presentation and distinct immunohistomorphological features exist.

Key words: Alveolar soft part sarcoma, immunohistochemical, old, male, gluteal region

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Uğur Fırat

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Diyarbakır, Türkiye Email: dijlefirat@hotmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Alveolar soft part sarkom (ASPS), ilk olarak 1952'de, Christopherson ve arkadaşları tarafından tanımlanan, nadir ve farklı bir sarkom türüdür¹. Bu tanımlamadan önce, ASPS olgularının "malign myoblastoma, granüler hücreli myoblastoma ve malign granüler hücreli myoblastoma" gibi çeşitli isimler altında toplandığı fark edilmiştir.² ASPS için karakteristik ve patognomonik olan intrasitoplazmik, kristalloid yapıların tanımlanması Pierre Masson'a aittir.³ ASPS tipik olarak adolesan ve genç erişkinlerde, daha sıklıkla da 15-35 arası yaş grubunda görülür. Özellikle 25 yaş altında kadın cinsiyet baskınlığı söz konusudur. Bu tümörler, erişkinlerde görüldüğünde, tipik olarak alt ekstremitelerin derin yumuşak dokularında, özellikle kalça ve uylukta yerleşim gösterirler.⁴ Daha düşük oranda, diğer yumuşak doku lokalizasyonları olan kol, göğüs ve retroperitonda da görülürler.⁵ Diğer nadir görülen yerleşim bölgelerini ise, kadın genital sistemi, mediasten, meme, mesane, gastrointestinal sistem ve kemik oluşturmaktadır.⁶ Tümör infant ve çocuklarda görüldüğünde ise, genellikle baş-boyun bölgesinde, özellikle de orbita ve dilde yerleşim gösterir. Baş-boyun bölgesi yerleşimli tümörler, erken saptanmaya bağlı daha küçük olma eğilimindedirler.⁷

Bu nadir neoplazm yavaş büyüyen, ağrısız bir kitle şeklinde prezante olur. Ancak, sessiz klinik seyrine karşın kötü prognoz ile karakterlidir.⁴ Semptomların rölatif yokluğu, hastalığın kolayca gözden kaçmasına neden olur ve uzamış klinik seyir sonrası, tanı anında uzak metastazlar sıklıkla gözlenir. Hatta hastaların bir kısmında, akciğer veya beyin metastazına ait bulgular hastalığın ilk ortaya çıkış şekli olabilir. Beyin metastazı ile ilişkili olarak, baş ağrısı, bulantı, görme bozuklukları gibi bulgulara sıklıkla rastlanabilir. ASPS'de en sık metastatik organlar akciğerler, beyin ve kemik olmakla birlikte, meme gibi nadir lokalizasyonlarda da metastaz görülebilir.⁸

ASPS, bütün yumuşak doku neoplazmları arasında, vakadan vakaya ya da aynı tümör içerisinde farklı alanlar arasında değişiklik göstermeyen, uniform, sabit bir histolojisi olması ve tanımlanmış varyantı olmaması nedeniyle dikkat çekmektedir. Histolojik olarak tümör; büyük, poligonol tümör hücrelerinden oluşan uniform organoid-psödoalveolar patern ile karakterlidir.⁵ Farklı kalınlıklarda yoğun fibröz trabeküller tümörü, değişken boyut-

larda irregüler kompakt grup veya kompartmanlara; düzleşmiş tek sıralı endotel hücreleri ile döşeli, ince duvarlı sinüzoidal vasküler boşluklar ise, bu kompakt grupları, daha küçük ve keskin sınırlı adalara ayırır.⁴ Tümör adaları içerisinde izlenen belirgin sellüler diskohezyon, tümöre adını veren karakteristik psödoalveolar paternin oluşumundan sorumlu olup, organoid adaların merkezinde santral dejenerasyon ve nekroz oluşumu ile sonuçlanır. Bazı tümörlerde organoid görünüm tamamen ortadan kalkarak, tümör, vasküler kanalların da seçilemediği, diffüz epitelooid hücre tabakalarından oluşabilir.^{4,5} ASPS'nin bu daha solid ve kompakt tipi, esas olarak infant ve çocuklarda görülür.⁴

Tümörü; büyük, yuvarlak veya poligonol, minimal şekil ve boyut farklılığı gösteren, epitelooid görünümde hücreler oluşturmaktadır.⁹ Bu hücreler, belirgin sitoplazmik sınırlar ve granüler-eozinofilik, yer yer şeffaf-vakuoler, bol miktarda sitoplazma varlığı ile karakterli olup, bu özellikler epitelooid görünümün nedenidir. Tümör hücre nükleusları; yuvarlak, düzgün görünümde, veziküler kromatin paternine sahip, ekzantrik yerleşim gösteren nükleuslar olup; küçük, santral yerleşimli, belirgin, tek nükleol içerirler. Bazı tümör hücrelerinde multinükleasyon görülebilir. ASPS'de mitoz ve nekroz nadirdir.⁵

Tümörün önemli bir ayırıcı özelliği, PAS pozitif-diyastaz rezistan, romboid, çubuk benzeri, dikenimsi ya da poligonol gibi değişen şekillerde olabilen, intrasitoplazmik kristallerin varlığıdır.¹⁰ Bu kristaller PAS yanı sıra, alcian blue ve trichrome gibi histokimyasal boyalar ile de saptanabilmektedir. Kristallerin miktarı vakadan vakaya çok değişkenlik gösterir. Bazı vakalarda hemen her hücrede rastlanabilirken, bazı vakalarda o kadar belirgin değildir ve saptanabilmesi için çok sayıda doku kesiti ile dikkatli bir incelemeyi gerektirir.⁵

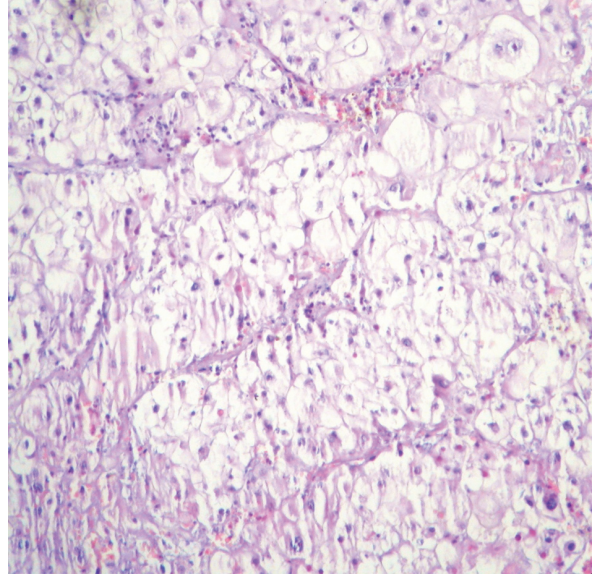
Karakteristik kristalloid yapıların varlığı, ayırıcı tanıda önemli patognomonik rol üstlenmelerinin yanı sıra; bu yapıların içeriğini ortaya koymak suretiyle, tümörün histogenezini keşfedebilme olasılığı açısından patoloğları umutlandırmış ve tümöre yönelik çok sayıda immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmanın başlangıcını oluşturmuştur. Bu çalışmalar neticesinde, bazen çelişen çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.¹¹

ASPS'ler, immünohistokimyasal olarak sitoke-ratin ve EMA gibi epitelyal belirteçler, kromogranin

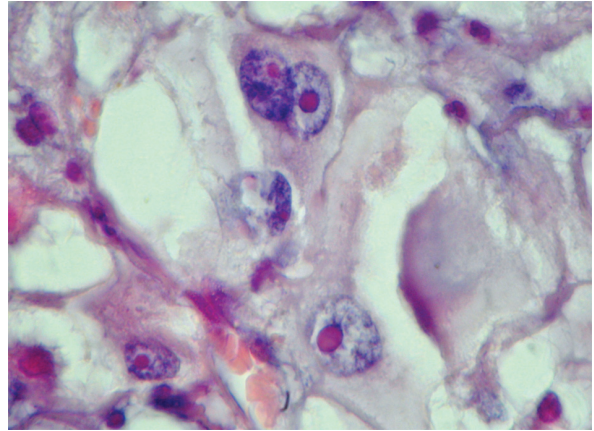
A, sinaptofizin ve nörofilaman gibi nöronal belirteçler, GFAP gibi glial belirteçler, HMB 45 ve Melan A gibi melanositik belirteçler ile genellikle negatif sonuç vermektedir. Vakaların kabaca %30-50'sinde vimentin, NSE gibi nonspesifik belirteçler ile, nadiren de S-100 ile pozitiflik saptanmakla birlikte bu belirteçler tanısal bir değer taşımamaktadır.^{4,5} Çeşitli aktinler ve desmin gibi düz kas belirteçleri tümörlerin %50'ye yakınında pozitif saptanmaktadır.⁵ Geçmişte Rosai ve Tallini tarafından farklı yöntemler ile, MyoD1 ile pozitiflik elde edilmiş olmakla birlikte; günümüz yöntemleri ile, iskelet kası belirteçleri olan myogenin ve MyoD1 ASPS vakalarında negatif saptanmaktadır. Bu bulgular tümörün muhtemel kas orjinini dışlamaktadır.^{12,13}

OLGU

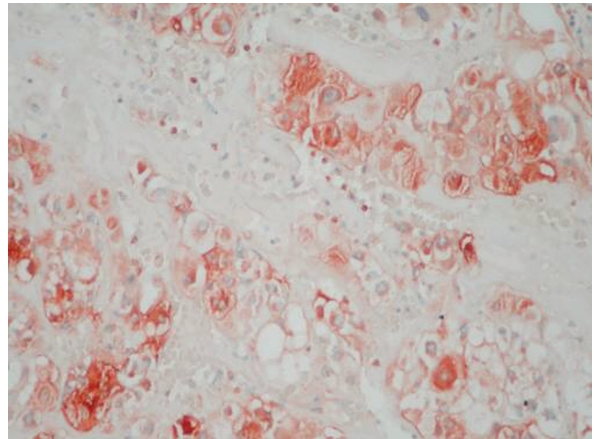
Olgumuz, sağ gluteal bölgede yavaş büyüyen bir kitle şikayeti ile başka bir sağlık merkezine başvuran 64 yaşında erkek hasta idi. Hastaya ait kitle rezeksiyon materyali, lezyonun nervus ischiadicus trasesi boyunca yerleşim gösterdiği ve görüntüleme yöntemlerinde hipervasküler bir tümör saptandığı bilgisi ile bölümümüze ulaştı. Makroskopik incelemede, materyalin tümünün düzensiz cerrahi sınırlara sahip tümör dokusundan ibaret olduğu, gri-beyaz renkli kesit yüzeyinde hemoraji ve nekroz alanları içerdiği saptandı. Işık mikroskopik incelemede, histopatolojik olarak; bazı alanlarda şeffaf stoplazmalı görünümde, genellikle epiteloid özellikte, büyük, poligonol hücrelerden oluşan, organoid paterde tümöral lezyon izlendi (Resim 1). Veziküler tümör nükleusları, malign melanomadakine benzer belirgin eozinofilik nükleoller içermekte idi (Resim 2). Tümör hücrelerinin, bol miktarda, granüler-eozinofilik sitoplazma ve belirgin sitoplazmik membranlar ile karakterli olduğu dikkati çekti. Histokimyasal olarak az sayıda tümör hücre sitoplazmasında PAS pozitif granüller saptandı. İmmünohistokimyasal boyamada vimentin, EMA, Pankeratin, CD68 ve S-100 ile fokal pozitiflik izlenirken (Resim 3), HMB 45, Melan A, CD 10, sinaptofizin ve kromogranin A ile immünreaksiyon izlenmedi. Ayrıca hastanın tüm vücut taramasında, görüntüleme yöntemleri ile başka herhangi bir tümör odağı saptanmadı.



Resim 1. Tümörde epiteloid görünümlü poligonol hücrelerin oluşturduğu organoid patern (H&E boyama, x100).



Resim 2. Veziküler nükleuslu tümör hücrelerinde belirgin eozinofilik nükleoller (H&E boyama, x400).



Resim 3. Tümör hücrelerinde fokal S-100 pozitifliği (İmmünoperoksidaz, x200)

TARTIŞMA

Tüm yumuşak doku sarkomlarının %1'den daha azını oluşturan ASPS, oldukça nadir rastlanan bir antite olup, kendine özgü histomorfolojisi ve lezyonların uniformitesi ile göze çarpmaktadır.^{4,5} Sessiz bir kliniğe karşın, tanı anında metastaz ile karakterli kötü bir prognoz sergilemektedir.⁴ Lieberman ve ark., iki yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım sürelerini sırası ile %77, %60 ve %38 olarak bildirmişlerdir.¹⁴

ASPS'de histopatolojik özelliklerden hiçbiri prognoz için belirleyici olmayıp; genç hasta yaşı, tanı anında lokalize hastalık ve küçük tümör boyutu iyi prognostik belirteçler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle ASPS olgularında herhangi bir derecelendirme şeması gerekli görülmemektedir.^{9,14}

ASPS'nin ayırıcı tanısı oldukça geniş bir spektrumunu kapsamakta olup; adalar tarzında ya da organoid gelişim paterni ve bol eozinofilik sitoplazmalı, epiteloid görünümde hücreler ile karakterli bütün tümörler bu spektrumda yer almaktadır. Metastatik renal hücreli karsinom, adrenokortikal karsinom, hepatosellüler karsinom, granüler hücreli tümör, paraganglioma ve malign melanom bu tümörün başlıca ayırıcı tanısını oluşturmaktadır. Olgumuzda tüm vücut taramasına rağmen klinik ya da radyolojik olarak herhangi başka bir tümör odağı saptanmamış olup immünohistokimyasal inceleme ile de desteklenmiştir. Özellikle şeffaf hücre değişikliğinin belirgin olduğu ASPS vakalarında renal hücreli karsinom ile histopatolojik ayırım çok güçtür. Genç ASPS olgularında ise, tümör, gerek yerleşim yeri (sıklıkla dil ve orbita) ve gerekse çok küçük tümör adaları ile karakterli histomorfolojisinden dolayı paraganglioma ile büyük oranda benzerlik gösterir.⁵

ASPS'de kesin tanı moleküler olarak spesifik translokasyonun saptanmasına dayalı olup, bunun uygulanamadığı merkezlerde tanısal yaklaşımın temelini klinik ve immünohistokimyasal ekartasyon oluşturmaktadır. Renal hücreli karsinom, adrenokortikal karsinom ve hepatosellüler karsinom ayırıcı tanısında, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile böbrek lojundaki veya karaciğerdeki bir kitle lezyonunun dışlanması büyük önem taşımaktadır. Olgumuzda histomorfolojik incelemede bazı alanlarda renal hücreli karsinomu andıran şeffaf sitoplazmalı hücre grupları izlenmekle birlikte tüm vücut taramasında, görüntüleme yöntemleri ile başka herhangi bir tümör odağı saptanmamış olup

tümör hücrelerinde CD10 immünreaktivitesi izlenmemiştir.

İmmünohistokimyanın sınırlı rolüne karşın; renal hücreli karsinomdaki RCC pozitifliği, adrenokortikal karsinomdaki Melan A pozitifliği, hepatosellüler karsinomdaki HepPar1 pozitifliği, bütün bu tümörlerdeki kuvvetli sitokeratin pozitifliği, paragangliomdaki kuvvetli sinaptofizin ve kromogranin A pozitifliği, malign melanomdaki HMB45 ve Melan A pozitifliği, ve ayrıca bunlara ilaveten, sözkonusu belirteçlerin tümünün ASPS'de negatif olması ayırıcı tanı açısından oldukça yardımcı bulgulardır. Bizim olgumuzda histomorfolojik olarak tümör hücrelerinde malign melanomadakine benzer şekilde eozinofilik nükleol belirginlikleri izlendi ancak HMB45 immünreaktivitesi saptanmadı. Yine olgumuzdakine benzer şekilde ASPS'larda nadiren fokal S-100 pozitifliği saptanabilmekle birlikte; granüler hücreli tümörlerde, tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunda ve kuvvetli S-100 pozitifliği saptanmaktadır. Ayrıca, ASPS'nin aksine granüler hücreli tümörde, tümör hücreleri sitoplazmik glikojen içermezler ve hücre sınırları nispeten daha belirsizdir.^{4,5}

Bu olgumuzda da görüldüğü gibi, yavaş büyüyen bir lezyon olmasına karşın kötü prognozla karakterli ASPS, beklenmeyen klinik prezentasyon ve farklı immünohistomorfoloji sergileyebilmesi nedeniyle, ayırıcı tanısında yeterli klinik bilgi yanında immünohistokimyasal ve histokimyasal iyi bir çalışma panelinin uygulanması, muhtemel yanlış tanıdan uzaklaşmada çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Christopherson WM, Foote FWJ, Stewart FW. Alveolar soft-part sarcoma: structurally characteristic tumors of uncertain histogenesis. *Cancer* 1952; 5(1):100-11.
2. Ackerman LV, Phelps CR. Malignant granular cell myoblastoma of the gluteal region. *Surgery* 1946;20(4):511-9.
3. Masson P. *Tumeurs humaines: histologie, diagnostics et techniques*, 2nd edn. Paris: Librairie Maloine, 1956.
4. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edn. China: Mosby Elsevier, 2008.
5. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: A review and update. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1127-32.
6. Roma AA, Yang B, Senior ME, et al. TFE3 immunoreactivity in Alveolar soft part sarcoma of the uterine cervix: case report. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(2):131-5.
7. Fanburg-Smith JC, Miettinen M, Folpe AL, et al. Lingual alveolar soft part sarcoma; 14 cases: novel clinical and morphological observations. *Histopathology* 2004; 45(5):526-37.

8. Portera CA Jr, Ho V, Patel SR, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001; 91(3):585-91.
9. Evans HL. Alveolar soft-part sarcoma. A study of 13 typical examples and one with a histologically atypical component. *Cancer* 1985; 55(4):912-7.
10. Shipkey FH, Lieberman PH, Foote FW Jr, et al. Ultrastructure of alveolar soft part sarcoma. *Cancer* 1964;17(3):821-30.
11. Weiss SW. Alveolar soft part sarcoma: Are we at the end or just the beginning of our quest? *Am J Pathol* 2002; 160(4):1197-9.
12. Rosai J, Dias P, Parham DM, Shapiro DN, Houghton P: myoD1 protein expression in alveolar soft part sarcoma as confirmatory evidence of its skeletal muscle differentiation: *Am J Surg Pathol* 1991; 15(10):974-81.
13. 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(5):496-506.
14. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, et al. Alveolar soft-part sarcoma. A clinico-pathologic study of half a century. *Cancer* 1989;63(1):1-13.