

Histologiske og immunhistokemiske fund ved intraoralt alveolært bløddels-sarkom

**Peter Marker, Marianne Lidang
og Siems J. Siemssen**

Alveolært bløddels-sarkom er en malign og meget sjælden tumor, der hyppigst forekommer hos unge voksne, og som oftest er lokaliseret til under-ekstremiteternes muskulatur. Histogenesen er ukendt, ligesom der ikke kendes nogen benign modpart. Det histologiske billede viser grupper af store tumorceller med alveolær vækst, adskilt og omgivet af bindevævstrabekler af varierende tykkelse. Forekomst af diastaseresistente, PAS-positive, krystallignende granula i cytoplasmaet er diagnostisk for denne tumor. De histologiske og immunhistokemiske fund fra et tilfælde i mund- og kæberegionen præsenteres og diskuteres.

Artiklen er baseret på et arbejde der primært er publiceret i *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1995; 53: 1203-7.

I 1952 beskrev *Christopherson et al.* (1) for første gang alveolært bløddels-sarkom (ABS) som en veldefineret klinisk enhed. *Liebermann et al.* (2) præsenterede i 1989 102 tilfælde, der dækkede en periode på mere end 50 år. Patienternes gennemsnitsalder var 22 år (variation 2-71 år), kønsfordelingen var 41 mænd og 62 kvinder. Tumorerne målte i gennemsnit 6 cm (variation 1-23 cm). Af disse patienter havde 23 metastaser på diagnosetidspunktet, heraf 17 involverende lungerne. Den hyppigste lokalisation af tumor var balde/lår, ben- og knæregionen og brystvæggen. Den estimerede sandsynlighed for overlevelse var i de tilfælde hvor kontrol var mulig følgende: 87% efter to år, 62% efter fem år, 43% efter 10 år og 8% efter 20 år (medianoverlevelsestid syv år). Histogenesen for denne tumor er ukendt trods ihærdig undersøgelse. Med påvisning af Myo D1 protein i fire tilfælde af ABS (3) er den aktuelt mest accepterede teori at ABS har en myogen oprindelse.

Man kender heller ikke med sikkerhed nogen benign modpart til denne tumor (4). Det histologiske billede af ABS er karakteriseret ved den alveolære opbygning, hvor grupper af tumorceller omgives af bindevævstrabekler. Fund af PAS-positive diastaseresistente krystaller i cytoplasmaet er if. *Enzinger & Weiss* (4) diagnostisk for denne tumor.

I det følgende præsenteres histologiske og immunhistokemiske fund ved et tilfælde af ABS lokaliseret til cavum oris (IABS). Patienten var en 17-årig kvinde, hvis sygehistorie er præsenteret i en foregående artikel (5).

Patologi

Halslymfeknudedissektionspræparatet ved tumorekstirpation og hemimandibulektomi viste makroskopisk et 12×9×5 cm stort operationspræparat omfattende en del af mandiblen med en 4,5 cm stor tumor adhærent til angulus mandibulae (Fig. 1). Tumor var fast og elastisk af konsistens. Snitfladen var hvidlig og lobuleret. Præparatet indeholdt lymfeknuder uden metastaser.

Mikroskopisk undersøgelse viste en delvis kapselbeklædt proces lokaliseret i bløddelsvæv med forekomst af tværstribet muskulatur i kanterne. Der var direkte invasiv vækst i muskulatur og knogle. Tumorvævet var alveolært opbygget (Fig. 2A og B), adskilt af karholdige bindevævstrabekler af varierende tykkelse. Mellem de enkelte grupper af tumorceller var der ganske tynde, karholdige bindevævsstrøg. Fokalt var der tendens til central degeneration af cellerne. Tumorcellerne var store, runde eller polygonale med runde til mere kantede, let størrelsesvarierende, vesikulære kerner med distinkte nukleoler. Der sås enkelte flerkernede tumorceller med tendens til ekscentrisk kernelejring. Cytoplasmaet var eosinofilt granuleret eller vakuoliseret. Mitoser sås ikke. Fokalt var der



Fig. 1. Resektatet bestående af cervikale lymfeknuder, tumor og højre mandibelhalvdel, der er ostetomeret ved collum mandibulae og regio 43,44. Hudsuturene er fra biopsien der blev taget tre dage før det radikale indgreb.

Fig. 1. The resected specimen, including neck glands, tumour and right mandible. The mandible has been cut at the condyle neck and anterior to the first premolar. The skin contains sutures from the primary biopsy performed three days prior to the surgery.

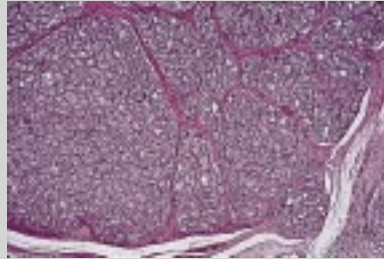


Fig. 2. A: Alveolært bløddelssarkom opbygget af klynger af tumorceller, afgrænset af bindevævs-ekler i varierende tykkelse. (HE×250). B: Grupper af store tumorceller adskilt af tynde bindevævsstrøg. Centralt i flere af grupperne ses degeneration med vakuolisering af cytoplasma. (HE×500).

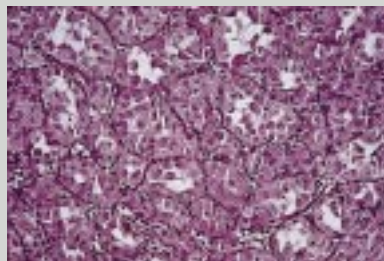


Fig. 2. A: Alveolar soft-part sarcoma comprising groups of tumour cells, divided by fibrous septa of varying thickness. (HE×250). B: Groups of large tumour cells divided by strands of connective tissue. Degeneration with vacuolization of the cytoplasm can be seen in the center of several groups. (HE×500).

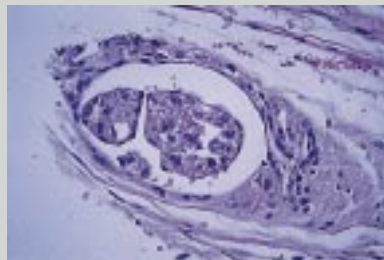


Fig. 3. Vene med invasivt tumorvæv. Bemærk de store tumorceller med eosinofilt, granulært cytoplasma og vesikulære kerner med distinkte nukleoler. (HE×2000).

Fig. 3. A vein with tumour tissue invasion. Note the large tumour cells with eosinophilic, granular cytoplasm and vesicular nuclei with distinct nucleoli. (HE×2000).

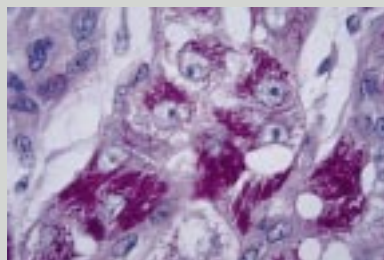


Fig. 4. Efter forbehandling med diastase fandtes intracytoplasmatiske, PAS-positive, krystallignende granula der stedvis var arrangeret i parallelle strøg. (PAS med diastaseforbehandling × 7000).

Fig. 4. Intracytoplasmatic, PAS-positive crystal-like granules were found following diastase pretreatment. These were arranged in parallel strand. (PAS with diastase pretreatment × 7000).

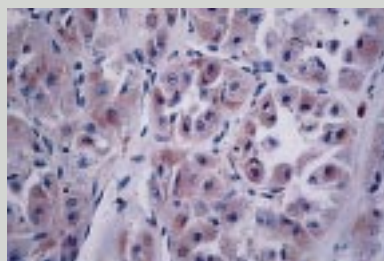


Fig. 5. Der fandtes positiv reaktion for histiocytmarkøren CD68-KP1 (den brune farve). (× 5000).

Fig. 5. A positive reaction was observed to the histiocyte marker CD68-KP1 (the brown colour). (× 5000).

vaskulær invasion (Fig. 3). Specialfarvninger med PAS (*periodic acid Schiff*) efter diastasebehandling viste forekomst af diastaseresistente granula, stedvis dannende krystallignende former i parallelle strøg i cytoplasmaet (Fig. 4).

Immunhistokemisk farvning vha. LSAB (*Labeled Strept Avidin Biotin*)-metoden (6) for epiteliale markører, (Cytokeratin (HMV, KL1 og MCA 144 og LMV, CAM 5,2)), mesenkymale (Vimentin (VIM3B4 og V9)), neurale proteinmarkører (S-100, GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*)), NSE (*Neuron Specific Enolase*), Synapthophysin (polyklonal), lymfocytære (*Leucocyte Common Antigen* (LCA 2811+PD7/26)), Ferritin, MAC 387, CD68 (PG-M1), Lysozyme; og endoteliale (*Von Willebrand Factor* (*Factor VIII*)), CD34 (MY10-HPCA-1), Ulex Europaeus Lectin var alle negative. Dog sås fokalt positiv reaktion i tumorcellerne for CD68 (KP1) (Fig. 5) og Alfa-1-Antitrypsin. Melanommarkøren HMB45 og muskelmarkørerne Desmin og Aktin var negative i tumorvævet.

Mikroskopisk diagnose: Alveolært bløddelssarkom.

Diskussion

Det mikroskopiske billede med alveolær vækstmåde er karakteristisk for et alveolært bløddelssarkom. Fund af PAS-positive diastaseresistente krystaller i tumorcellernes cytoplasma, som vi også kunne påvise, er diagnostisk for denne læsion (4). Elektronmikroskopisk undersøgelse viser stavformede krystallignende membranbundne strukturer med regelmæssigt netværk af 60-Å periodicitet (7). *Mukai et al.* (8) anfører at de PAS-positive, diastaseresistente krystaller har mange ligheder med aktinfilamenter, og i et senere arbejde (9) har disse forfattere påvist positiv immunreaktion for Aktin i tre tilfælde af ABS. Resultatet af vores immunhistokemiske analyse var overensstemmende med de af *Lieberman et al.* (2) og *Auerbach & Brooks* (10) udførte, idet der var negativ reaktion for næsten samtlige anvendte markører. Specielt muskelmarkører og neuroendokrine markører var negative.

Interessant nok fandt vi positiv reaktion for histiocytmarkøren CD68-KP1 og Alfa-1-Antitrypsin, der begge forekommer i histiocytter. Undersøgelser har vist at CD68-antistoffet også reagerer positivt i visse epiteliale tumorer og således ikke er specifikt for histiocytter (11,12). Herudover var farvning med de tre øvrige histiocytantistoffer: ferritin, MAC 387 og CD 68 (PG-M1) alle negative. Dette taler imod at ABS evt. skulle have en histiocytær baggrund.

Histogenesen for denne tumor er fortsat ukendt trods ihærdige undersøgelser. *Devit & Englands* påvisning af Myo D1-protein i fire tilfælde af ABS (3) har givet anledning til teorien om en muskulær oprindelse. Men de fleste undersøgelser (2,10), inklusiv vor, har ikke kunnet demonstrere positiv reaktion for muskelmarkører.

Differentialdiagnostisk skal man overveje metastatisk renalcellekarinom, men denne tumor indeholder ikke PAS-positive diastaseresistente krystaller. Derudover skal der overvejes paragangliom, men denne tumor er positivt reagerende for NSE og Synapthophysin. Sluttelig skal granularcelletumor overvejes, men denne er S-100-positiv, og vor var negativ.

Konklusion

På baggrund af ovenstående kan der konkluderes følgende: 1) De patologiske fund hos vor patient er velforenlige med diagnosen: alveolært bløddelssarkom. 2) Histogenesen af ABS er stadig ukendt. ■

English summary

Alveolar soft-part sarcoma. A histological and immunohistochemical study of a case in the oral cavity

Alveolar soft-part sarcoma (ASPS) is a very rare malignant tumour which often occurs in the muscles of the lower extremities. The histogenesis of the tumour is unknown; a benign counterpart to ASPS has not been observed. A new case of ASPS in the oral cavity is presented; it occurred in a 17-year-old female. The histological study showed characteristic appearance of this tumour: groups of large tumour cells with alveolar growth separated from the surrounding tissue by fibrous septa of varying thickness. The tumour cells were large, round or polygonal with somewhat angular vesicular nuclei and distinct nucleoli. The cytoplasm was eosinophilic, granulated or vacuolated. Mitoses were not observed, but vascular invasion was seen. The presence of diastase-resistant, PAS-positive rod-shaped crystals could be demonstrated in the cytoplasm of the tumour cells, which is considered diagnostic for ASPS. The immunohistochemical examination showed a negative reaction to nearly all known markers. In particular the muscle and neural markers were negative. We were able to conclude the following: 1) The pathological findings were compatible with ASPS, 2) The histogenesis of ASPS is still unknown.

Litteratur

1. Christopherson WM, Foot FW, Steward FW. Alveolar soft-part sarcoma: Structurally characteristic tumors of uncertain histogenesis. *Cancer* 1952; 5: 100-11.
2. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, Erlandson RA, Garin-Chesa P, Flehinger BY. Alveolar soft-part sarcoma. A clinicopathologic study of half a century. *Cancer* 1989; 63: 1-13.
3. Devit J, England DM. Pathological case of the mouth. Alveolar soft-part sarcoma. *Am J Dis Child* 1992; 146: 837-8.
4. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1988. p. 929-36.

5. Marker P, Siemssen SJ, Nielsen A, Lidang M. Behandlingsmæssige aspekter af intraoralt alveolært bløddelssarkom. En kasuistik og litteraturoversigt. Tandlægebladet 1997; 101: 712-7.
6. Boenisch T. Immunochemical staining methods. Carpinteria, CA: DAKO Corp; 1988. p. 16-7.
7. Ordinez NG, Ro JY, Mackay B. Alveolar soft-part sarcoma: An ultrastructural and immunocytochemical investigation of its histogenesis. Cancer 1989; 63: 1721-36.
8. Mukai M, Torikata C, Iri H, Mikata A, Hanoaka H, Kato K, et al. Alveolar soft-part sarcoma. An elaboration of a three dimensional configuration of the crystalloids by digital image processing. Am J Pathol 1984; 116: 398-400.
9. Mukai M, Torikata C, Iri H, Mikata A, Hanaoka H, Kato K, et al. Histogenesis of alveolar soft-part sarcoma. An immunohistochemical and biochemical study. Am J Pathol 1986; 10: 212-8.
10. Auerbach HE, Brooks JJ. Alveolar soft-part sarcoma. A clinicopathological and immunohistochemical study. Cancer 1987; 60: 66-73.
11. Doussis IA, Gatter KC, Mason DY. CD68 reactivity of non-macrophage derived tumours in cytological specimens. J Clin Pathol 1993; 46: 334-6.
12. Enzinger FM, Weiss SW: Soft tissue tumours. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1995. p. 157.

Forfattere

Peter Marker, overtandlæge, specialtandlæge
Kæbekirurgisk Afdeling K, Odense Universitetshospital

Marianne Lidang, overlæge
Patologisk Institut, Randers Centralsygehus

Siems J. Siemssen, overlæge
Plastikkirurgisk Afdeling Z, Odense Universitetshospital