

Celem pracy jest przedstawienie przypadku chorego na rzadko występujące guza tkanek miękkich – mięsaka nabłonkopodobnego (MN), nowotworu o niepewnym rokowaniu, cechującego się zdolnością do tworzenia zarówno wznów lokoregionalnych, jak i rozsiewu procesu nowotworowego. Mięsak nabłonkopodobny stanowi nieco mniej niż 1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich, najczęściej rozwija się u ludzi młodych w lokalizacji kończynowej. Podstawową metodą leczenia chorych na MN jest chirurgia. Ponieważ MN występuje rzadko, dane literaturowe dotyczące wyników leczenia oraz warunkujących je czynników rokowniczych są mało precyzyjne. Odsetek 5- i 10-letnich przeżyć całkowitych wg różnych autorów jest szacowany odpowiednio na 25–78% lub 25–74%. Badania z udziałem zbyt małej liczby chorych prezentowane w piśmiennictwie nie pozwalają na określenie optymalnego sposobu postępowania z chorymi na MN, szczególnie dotyczy to roli i miejsca pooperacyjnego leczenia adjuwantowego.

W pracy opisano przypadek 29-letniego mężczyzny, który zgłosił się do Centrum Onkologii w Krakowie z powodu powiększającego się od 3 mies. guza kończyny górnej lewej. Po przeprowadzeniu diagnostyki określającej zaawansowanie miejscowe i wykluczeniu rozsiewu procesu nowotworowego usunięto guz wraz z mięśniem zginaczem łokciowym nadgarstka. Wynik badania histopatologicznego materiału operacyjnego wskazywał na mięsak nabłonkopodobny – *epithelioid sarcoma*. Wobec wysokiej złośliwości histologicznej (G3) wdrożono leczenie systemowe (2 cykle monochemioterapii adriamycyną) z następowym napromienianiem. Dawka całkowita na guz wyniosła 68,4 Gy. Od ponad 4 lat pacjent poddawany jest okresowym badaniom kontrolnym, bez objawów choroby nowotworowej. Efekt funkcjonalny i kosmetyczny leczenia jest bardzo dobry.

Słowa kluczowe: mięsak nabłonkopodobny, chirurgia, radioterapia, chemioterapia.

Mięsak nabłonkopodobny – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Epithelioid sarcoma – a case report and literature review

Bogdan Gliński¹, Paweł Dymek¹, Janusz Ryś², Tomasz Walasek³

¹Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Mięsak nabłonkopodobny (MN; ang. *epithelioid sarcoma* – ES) jest rzadko występującym nowotworem z grupy mięsaków tkanek miękkich, opisanym po raz pierwszy przez Laskowskiego w 1961 r. jako *sarcoma aponeuroticum*, a w piśmiennictwie angielskim przez Enzingera w 1970 r. [1, 2]. Guillou i wsp. przedstawili tzw. odmianę proksymalną guza [3]. Nowotwór ten charakteryzuje różnicowanie komórek zarówno w kierunku nabłonkowym, jak i mezenchymalnym. Obraz kliniczny (guzek podskórny, z reguły dobrze ograniczony i ruchomy) może sugerować proces niezłośliwy i prowadzić do opóźnienia właściwego rozpoznania. Guz ten rozwija się w tkance podskórnej wzdłuż przebiegu ścięgna i powięzi, często wieloogniskowo. Z reguły występuje u ludzi młodych – poniżej 25. roku życia, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. Typowym umiejscowieniem jest kończyna górna (dłoń i przedramię), w następnej kolejności kończyna dolna (stopa i podudzie), najrzadziej okolica krocza i tułów [4–6].

Mięsak nabłonkopodobny charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym, wyrażającym się wysokim, wynoszącym 30–85%, odsetkiem wznów lokoregionalnych. Niepowodzenia leczenia związane z rozsiewem szacuje się na 30–50% [2, 4–9].

Rzadkie występowanie MN sprawia, że omawiane w piśmiennictwie serie obejmują 14–44 przypadków leczonych w długim okresie, wynoszącym z reguły 16–25 lat. Z powodu małej liczby chorych na ten nowotwór trudno jest ustalić optymalny sposób postępowania, dlatego zdaniem autorów celowe wydaje się przedstawienie własnego przypadku i omówienie doświadczeń innych badaczy na podstawie literatury przedmiotu.

Opis przypadku

Mężczyzna, 29 lat, zgłosił się do Centrum Onkologii w Krakowie z powodu powiększającego się od 3 mies. guza lewego przedramienia. W dniu badania (3 marca 2003 r.) stwierdzono zniekształcenie obrysów lewego przedramienia, w połowie jego długości, po stronie przednio-przyśrodkowej, pomiędzy mięśniami wyczuwalne nieostro odgraniczone stwardnienie o niedających się jednoznacznie określić wymiarach. W wykonanych skanach tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym uwidoczniono wrzecionowatą, dobrze unaczynioną masę guza o wymiarach 11 × 4 × 5 cm, zlokalizowaną między powierzchownym a głębokim mięśniem zginaczem palców, modelującą naczynia łokciowe. Guz szeroką podstawą przylegał do kości łokciowej, ale jej nie naciekał.

Wyniki innych badań obrazowych (RTG płuc, USG jamy brzusznej) wykluczyły rozsiew procesu. Po cytologicznym potwierdzeniu nowotworowego cha-

Epithelioid sarcoma (ES) is a very rare high-grade soft tissue sarcoma with a known propensity for locoregional recurrence and dissemination. ES comprises less than 1% of soft tissue sarcomas, with a predisposition for young male adults. ES occurs most often at distal upper limb locations. Surgery remains the basic treatment option. Precise information on survival and prognostic factors is difficult to ascertain, due to the rarity of the disease. The 5-year and 10-year survival rates have been reported to be in the range of 25% to 78% and 25% to 74% respectively. The place and role of adjuvant postoperative therapy schedules for patients with ES are unclear and need further research. A 29-year-old man with histopathologically confirmed ES of the distal upper limb was admitted to the Centre of Oncology in Cracow. Development of a mass was the main presenting symptom. The staging was established as unifocal limited disease. The patient was treated with limb sparing surgery. Because of high-grade (G3) histology, two courses of chemotherapy with Adriamycin were given, followed by postoperative irradiation, with a total dose of 68.4 Gy. Treatment was well tolerated; very good functional and cosmetic results were obtained. The patient has no evidence of disease at the last follow-up, four years after completion of treatment.

Key words: epithelioid sarcoma, surgery, radiation therapy, chemotherapy.

rakteru zmiany 14 kwietnia 2003 r. wykonano makroskopowo radykalne wycięcie guza wraz z mięśniem zginaczem łokciowym nadgarstka lewego. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań.

Wynik badania histopatologicznego nr 305.879-83 (Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie):

Mięsak nabłonkopodobny – epithelioid sarcoma. Stwierdza się utkanie nowotworu o dwufazowym charakterze, tj. zbudowanego z komórek nabłonkowych, tworzących w większości lite układy, oraz atypowych komórek wrzecionowatych.

Dwufazowy charakter guza potwierdziły również badania immunohistochemiczne, które ujawniły, że komórki guza cechują się koekspresją cytokeryatyny CK19 oraz wimentyny. Dodatkowo wykazano ogniskowy odczyn na obecność antygenu CD34.

Nowotwór charakteryzował się niskim stopniem zróżnicowania histologicznego (wg klasyfikacji Coindre-Trojanego – G3), wysoką aktywnością proliferacyjną (indeks mitotyczny: 42 figury podziału w 10 dużych polach widzenia, indeks MIB1 – 31%, faza G2M – 2,8%) oraz obecnością rozległych pól martwicy, a w badaniach cytofluorometrycznych aneuploidalną ilością DNA.

W badaniach ultrastruktury stwierdzono ściśle przylegające komórki nabłonkopodobne, powiązane prymitywnymi połączeniami i charakteryzujące się obecnością licznych okołojądrowych filamentów oraz filopodiów wystających z powierzchni komórek do przestrzeni międzykomórkowej.

Z powodu wysokiej złośliwości histologicznej (G3) wdrożono leczenie systemowe (2 cykle monochemioterapii adriamycyną) z następowym napromienianiem w warunkach teleradioterapii mieszaną wiązką fotonowo-elektrowną (dawka na guz 68,4 Gy). Leczenie zakończono 28 października 2003 r.

Od ponad 4 lat pacjent poddawany jest okresowym badaniom kontrolnym, nie ma objawów choroby nowotworowej, a efekt funkcjonalny i kosmetyczny leczenia jest bardzo dobry.

Dyskusja

Podstawową metodą terapii chorych na MN jest leczenie chirurgiczne, przedmiotem sprzecznych doniesień literaturowych pozostaje znaczenie rozległości zabiegu. Wyniki uzyskane w seriach historycznych w latach 1978–1996 nie wykazały statystycznie znamiennej zależności pomiędzy rodzajem zabiegu a wyleczalnością miejscową. Ocenie podlegały 3 rodzaje interwencji:

- usunięcie guza makroskopowo doszczętne (ale bez marginesu),
- usunięcie guza makroskopowo doszczętne z marginesem 1–3 cm,
- amputacja kończyny [10–14].

Halling i wsp. z Kliniki Mayo w materiale 55 chorych na MN zauważyli tendencję do poprawy kontroli miejscowej dla bardziej rozległych zabiegów, ale parametr ten nie wpływał na wystąpienie przerzutów odległych, które były przyczyną niepowodzenia leczenia u co 2. pacjenta [15]. Odmienne wnioski wynikają z opracowania Steinberga i wsp., którzy stwierdzili poprawę zarówno wyleczalności miejscowej, jak i przeżyć bezobjawowych dla zabiegów drugiego i trzeciego typu w odniesieniu do ES umiejscowionych w obrębie kończyny górnej [16]. W późniejszych doniesieniach Callister i wsp. oraz Herr i wsp. uzyskali odpowiednio 45 i 87% oraz 65 i 83% 5-letnich przeżyć bez wznowy miejscowej u chorych, u których doszczętność chirurgiczną określono odpowiednio jako R1 lub R0 [17, 18]. W klasycznej postaci MN niepowodzenia leczenia są związane głównie ze wznową miejscową lub wystąpieniem przerzutów odległych. Zależności te przedstawiono w tab. 1.

Małe grupy chorych, bardzo niejednorodnie pod względem terapeutycznym, nie pozwalają na identyfikację czynników ryzyka wiążących się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia wznowy miejscowej lub rozsiewu procesu.

W serii Guillou i wsp. złożonej wyłącznie z chorych na proksymalną formę MN przerzuty odległe wystąpiły blisko 7-krotnie częściej niż niepowodzenia lokoregionalne. Autorzy tłumaczą ten bardziej agresywny przebieg kliniczny hi-

stologicznym utkaniem nowotworu, które tworzą głównie duże komórki nabłonkopodobne o znacznej atypii, oraz dodatkowo komórki przypominające rądbomioblasty (ang. *rhabdoid cells*). Co więcej, utkanie odmiany proksymalnej mięsaka nabłonkopodobnego nie wykazuje strefowego ziarniniakopodobnego układu komórek, typowego dla klasycznej postaci nowotworu [3]. Hasegawa i wsp. w grupie 20 chorych z typem proksymalnym odnotowali przerzuty odległe w ponad 65% przypadków. W badaniach immunohistochemicznych stwierdzono, iż komórki nowotworowe wykazywały dodatnią reakcję na obecność antygenu błon komórek nabłonkowych (EMA) oraz antygenów CD56 i CD34, odpowiednio w 85, 60 i 45% przypadków. U 14 chorych z tej grupy wartość indeksu MIB1 wynosiła ponad 30%. Wysoki stopień złośliwości (G3) stwierdzono w 16 guzach. Analiza wielowymiarowa wykazała, że jedynym istotnym ($p=0,0027$) parametrem wpływającym na przeżycie chorych jest rozmiar guza. Najgorsze rokowanie mieli chorzy z ogniskiem pierwotnym przekraczającym 7,8 cm w największym wymiarze [19]. Bardzo duże rozbieżności literaturowe dotyczą częstości przerzutowania do regionalnych węzłów chłonnych w przebiegu MN i wg różnych autorów zjawisko to dotyczy 14–50% leczonych [6, 8, 10, 17, 18, 20, 21]. Według części badaczy zajęcie regionalnych węzłów chłonnych pogarsza rokowanie, obserwacje innych nie potwierdzają tej korelacji [5, 7, 9, 18].

W odróżnieniu od innych mięsaków tkanek miękkich, w przypadku których rola i miejsce radioterapii są precyzyjnie określone [22]. W MN sprawa ta pozostaje kwestią otwartą. Steinberg i wsp. w grupie 6 chorych na MN pooperacyjnie napromieniowanych (średnia dawki na guz 68 Gy) u 4 stwierdzili wznowę, a u 1 rozsiew procesu nowotworowego [16]. Callister i wsp. porównali wyniki uzyskane u 24 chorych na ES, u których prowadzono radioterapię uzupełniającą (64,5 Gy) z historyczną grupą, gdzie stosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne. Różnice w przeżyciach pacjentów nie były statystycznie znamienne [17]. Również badacze z Royal Marsden Hospital nie odnotowali poprawy wyników, stosując pooperacyjne napromienianie dawką 60 Gy w klasycznej frakcjacji [23]. W serii 9 MN z lokalizacją kończynową leczonych w Instytucie Bergone w Bordeaux, (chirurgiczny zabieg oszczędzający + radioterapia w dawce 59 Gy) 5-letnie przeżycie bezobjawowe uzyskano u 5 chorych, tj. 55%. Główną przyczyną niepowodzenia leczenia była wznowa miejscowa (56% niewyleczonych). Autorzy przypuszczają, że powodem mogło być niedodawkowanie terenu potencjalnie zagrożonego wznową (dawka maksymalna 59 Gy), i na tej podstawie zalecają podawanie dawek całkowitych w zakresie 60–65 Gy [5]. Przy braku jednoznacznych i precyzyjnych zaleceń terapeutycznych dotyczących postępowania z chorymi na MN, pomocne może być stosowanie standardów obowiązujących dla innych postaci mięsaków tkanek miękkich, szczególnie w umiejscowieniu kończynowym [24]. Wydaje się, że jedynie na podstawie wniosków z właściwie przeprowadzonej metaanalizy lub wyników badań wielośrodkowych można będzie zidentyfikować grupy chorych o wysokim ryzyku wystąpienia wznowy miejscowej bądź rozsiewu. Byliby to potencjalni kandydaci do wdrożenia u nich bardziej agresywnych terapii i – w konsekwencji – być może poprawy wyników leczenia.

Tabela 1. Przyczyny niepowodzenia terapii chorych na MN
Table 1. Causes of failure in patients with ES

Autor	Liczba chorych	Wznowa miejscowa [%]	Przerzuty odległe [%]
Guillou i wsp. 1997 [3]*	18	7	56
Spillane i wsp. 2000 [6]	37	35	40
Callister i wsp. 2001 [17]	24	29	42
Matsushita i wsp. 2002 [10]	16	32	60
Herr i wsp. 2005 [18]	28	40	50
de Visscher i wsp. 2006 [7]	23	50	40
Baratti i wsp. 2007 [8]	44	26	44
Henriques de Figueiredo i wsp. 2007 [5]	18	56	33
Xu i wsp. 2007 [9]	14	66	28
*tylko chorzy z proksymalną formą guza (proximal type)			

Piśmiennictwo

- Laskowski J. Sarcoma aponeuroticum. Nowotwory 1961; 11: 61-7.
- Enzinger FM. Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. Cancer 1970; 26: 1029-41.
- Guillou 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: 130-46.
- Fisher C. Epithelioid sarcoma of Enzinger. Adv Anat Pathol 2006; 13: 114-21.
- Henriques de Figueiredo B, Kantor G, Bui Nguyen Binh M, Duparc A, Guerder C, Stoeckle E, Coindre JM, Bui BN. Epithelioid sarcoma: a retrospective study of conservative treatment with initial surgery and radiotherapy. Cancer Radiother 2007; 11: 227-33.
- Spillane AJ, Thomas JM, Fisher C. Epithelioid sarcoma: the clinicopathological complexities of this rare soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 2000; 7: 218-25.
- de Visscher SA, van Ginkel RJ, Wobbes T, Veth RP, ten Heuvel SE, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Epithelioid sarcoma: still an only surgically curable disease. Cancer 2006; 107: 606-12.
- Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, et al. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. Ann Surg Oncol 2007; 14: 3542-51.
- Xu LB, Yu SJ, Shao YF, Zhang HT, Zhao ZG. Clinical analysis of 14 cases of epithelioid sarcoma. Ai Zheng 2007; 26: 782-4.
- Matsushita Y, Ahmed AR, Kawaguchi N, Matsumoto S, Manabe J. Epithelioid sarcoma of the extremities: a dismal long-term outcome. J Orthop Sci 2002; 7: 462-6.
- Bos GD, Pritchard DJ, Reiman HM, Dobyns JH, Ilstrup DM, Landon GC. Epithelioid sarcoma. An analysis of fifty-one cases. J Bone Joint Surg Am 1988; 70: 862-70.
- Chase DR, Enzinger FM. Epithelioid sarcoma. Diagnosis, prognostic indicators, and treatment. Am J Surg Pathol 1985; 9: 241-63.
- Prat J, Woodruff JM, Marcove RC. Epithelioid sarcoma: an analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. Cancer 1978; 41: 1472-87.
- Whitworth PW, Pollock RE, Mansfield PF, Couture J, Romsdahl MM. Extremity epithelioid sarcoma. Amputation vs. local resection. Arch Surg 1991; 126: 1485-9.
- Halling AC, Wollan PC, Pritchard DJ, Vlasak R, Nascimento AG. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic review of 55 cases. Mayo Clin Proc 1996; 71: 636-42.
- Steinberg BD, Gelberman RH, Mankin HJ, Rosenberg AE. Epithelioid sarcoma in the upper extremity. J Bone Joint Surg Am 1992; 74: 28-35.

17. Callister MD, Ballo MT, Pisters PW, Patel SR, Feig BW, Pollock RE, Benjamin RS, Zagars GK. Epithelioid sarcoma: results of conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 384-91.
18. Herr MJ, Harmsen WS, Amadio PC, Scully SP. Epithelioid sarcoma of the hand. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 431: 193-200.
19. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Umeda T, Yokoyama R, Hirohashi S. Proximal-type epithelioid sarcoma: a clinicopathologic study of 20 cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 655-63.
20. Ross HM, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Epithelioid sarcoma: clinical behavior and prognostic factors of survival. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 491-5.
21. Shimm DS, Suit HD. Radiation therapy of epithelioid sarcoma. *Cancer* 1983; 52: 1022-5.
22. Milbéo Y, Kantor G, Lagarde P, Stoeckle E, Duparc A, Thomas L, Bui BN. Approche conservatrice et fonctionnelle dans les sarcomes des tissus mous des membres: place de la radiothérapie. *Cancer Radiother* 2006; 10: 410-5.
23. Livi L, Shah N, Paia F, et al. Treatment of epithelioid sarcoma at the Royal Marsden Hospital. *Sarcoma* 2003; 7: 149-52.
24. Milbéo Y, Kantor G, Laharie H, et al. Adjuvant radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremities: analysis of local control according to volume and dose. *Cancer Radiother* 2005; 9: 293-303.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Bogdan Gliński**
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 423 10 49
faks +48 12 426 97 50
e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl