

MEMENİN KARSİNOSARKOMU (OLGU SUNUMU)

Tülay CANDA (*), Özgül SAĞOL (*), Meral KOYUNCUOĞLU (*)

ÖZET: Karsinosarkom, memede seyrek görülen, histolojik olarak malign epitelial ve stromal öğeleri içeren bifazik tümörlerdir. Histogenezleri tartışmalıdır. Sıklıkla infiltratif duktal, skuamöz, adenoskuamöz olmak üzere herhangi bir epitel komponenti içerebilir. Sarkomatöz komponentin myoepitellerin bifazik diferansiasyonu ile oluştuğu bildirilmektedir. Bu tümörler, sistosarkoma fillodes ve fibroadenom zemininde ya da bunlardan bağımsız gelişebilir. Tanıda, immundokimyasal yöntemler gerekir. Bu çalışmada, 65 yaşındaki bir kadında saptanan, sağ meme alt iç ve dış kadranda bileşkesinde, 3 cm çaplı, sistosarkoma fillodesden geliştiği düşünülen karsinosarkom olgusu, seyrek görülmesi nedeniyle sunulmuş ve ilgili kaynaklar gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Karsinosarkom, sistosarkoma fillodes

SUMMARY: Carcinosarcomas are rarely seen in the breast. Mostly they are seen between the ages 27 and 95 and they show aggressive clinical behaviour. Histologically they are tumors which contain both malignant epithelial and stromal components. Although any kind of carcinoma can be a component of these tumors, infiltrative ductal carcinoma, squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma are mostly seen. It's claimed that sarcomatous component is formed by the biphasic differentiation of myoepithelial cells. And others claim that it's formed by the infiltration of the pseudosarcomatous stroma by carcinoma cells. These tumors can be independently formed or grow within cystosarcoma phyllodes or fibroadenoma. The diagnosis must be supported by immunohistochemical methods. Here in a 65 year old woman, a case of carcinosarcoma which is thought to arise in cystosarcoma phyllodes, located in the intersection of inner and outer side of the lower quadrant of the right breast and measuring 3 cm in diameter, is presented and discussed in the light of the literature.

KEY WORDS: Carcinosarcoma, cystosarcoma phyllodes

GİRİŞ

Karsinosarkomlar, hem isimlendirilmeleri hem de histogenezleri karışık olan tümörlerdir (1-6). Meme kanserlerinin metaplastik değişikliklerin % 5 den daha az (2), sarkomların da % 1 den daha az (5) olması tanı ve sınıflandırılmalarında güçlüğü neden olmaktadır. Primer olarak ya da sistosarkoma fillodes ve fibroadenom zemininden gelişebilirler (1-4). Histolojik olarak malign epitelial ve mezenkimal doku alanlarını birlikte içerirler. Meme kanserlerinde, epitel dışı komponent olduğunda, bazı araştırmacılar bunların metaplastizli meme kanserleri grubu içinde ele almaktadır, Wargotz ve ark. bu tümörleri matriksi üreten karsinom (7), içsi hücreli karsinom (8), karsinosarkom (4), duktus kökenli skuamöz hücreli karsinom (9) ve osteoklastik dev hücreli karsinom (10) olmak üzere 5 alt grupta incelemişlerdir.

Malign epitel hücrelerinin, içsi hücreler, hatta kıkırdak ve kemik dokusuna dönüşüm potansiyeli ile metaplastik değişikliklere neden olduğu görüşü yanısıra sarkomatöz komponentin kaynağının myoepitelial hücreler olduğu belirtilmekte, myoepitelial hücrelerin hem epitelial hem de mezen-

kimal özellikleri ile hybrid hücre popülasyonu gösterdiği, aynı tümör içinde hem epitelial hem de mezenkimal hücrelere diferansiye olabildiği belirtilmektedir (1, 2).

Skuamöz metaplaziyi Fisher ve ark. 1665 invaziv meme kanseri içinde 3.7 sıklıkta izlemişler (2), Kaufman ve ark. 12045 meme kanseri olgusunda heterolog metaplazi oranını % 0.2 bulmuşlardır (11). Bu tümörlerde sarkomatöz ve karsinomatöz alanlarda epitelial ve mezenkimal köken belirlendiğinde karsinosarkom teriminin daha uygun olduğu belirtilmektedir (2).

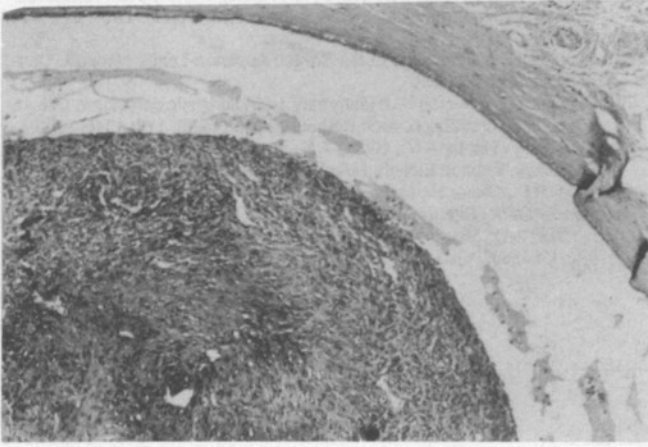
Karsinosarkomların görülme yaşları çoğunlukla 50 yaşın üzerindedir ve agresif seyir gösterirler (1, 3, 4).

Karsinosarkomların, seyrek görülen tümörler olması, histogenezleri ve terminolojilerinin de karışıklık göstermesi nedeniyle saptamış olduğumuz bu olgu ilginç bulunarak sunulmuş, ilgili kaynaklar gözden geçirilerek tartışılmıştır.

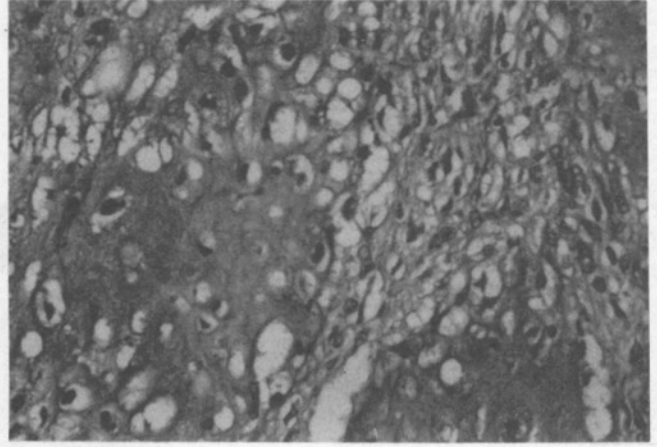
OLGU VE PATOLOJİK BULGULARI

Olgumuz 65 yaşında kadındır (Biopsi No:1315/94, 2153/94). Sağ meme alt iç ve alt dış kadranda bileşkesinde, areola altında yer alan sert kitle nedeniyle, 1.5 ay önce, hastanemize başvurmuştur. Mammografik ve ultrasonografik incelemede kistik bir yapı içine gelişmiş papiller uzanımlı kitle saptanmış ve bu kitle tümörüyle çıkartılmıştır.

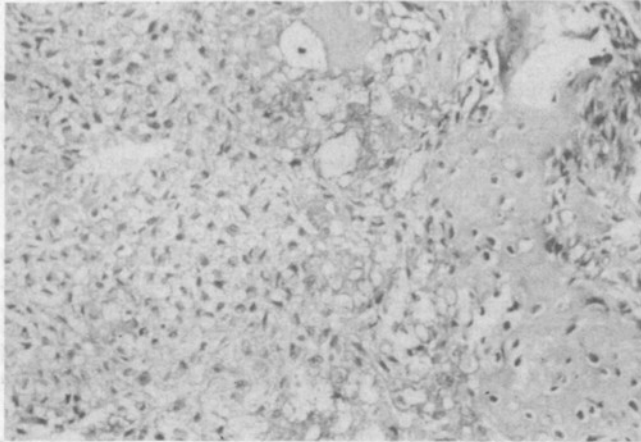
* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



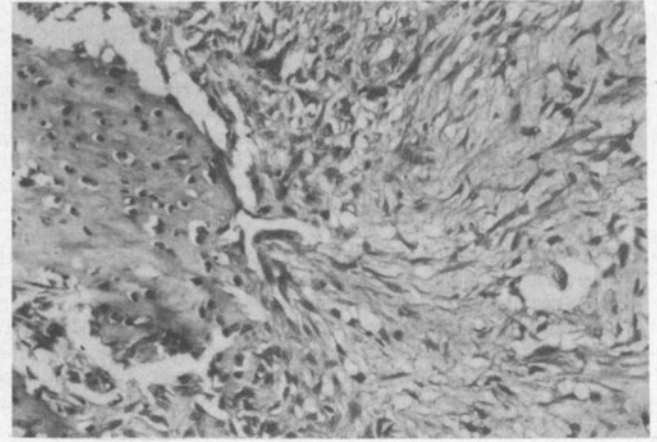
Resim 1: Tümörün periferinde, kistik duktus içine doğru solid gelişim görülmekte (H+E, X40)



Resim 3: Kıkırdak dokusu alanları (H+E, X200).



Resim 2: Saydam sitoplazmalı epitelial hücreler ve osteoid doku (H+E, X00)



Resim 4: İğsi hücreler ve osteoid doku (H+E, X100).

Makroskopik bulgular:

Eksizyonel biopsi (1315/94): 7x7x3 cm boyutlarda, dıştan yağ dokusu ile çevrili doku. Kesit yüzünde iyi sınırlı, sert, 3 cm çaplı tümör izlenmiştir.

Modifiye radikal mastektomi materyeli (MRM) (2153/94): Aksilla dışında 350 gm ağırlıkta, üzerinde meme başı ile birlikte 15x6 cm boyutlarda deri elipsi bulunan, 26x6x6 cm boyutlarda meme dokusu. Biopsi yerine uyan alanda doku defekti granülasyon dokusu ile örtülmüştür. Yağ dokusu alanları arasında yer yer fibrotik alanlar bulunmaktadır. Aksiller bölgeden düzey 1 ve 2'den toplam 37 lenf düğümü diseksi edilmiştir.

Mikroskopik bulgular:

Oldukça iyi sınırlı olmasına karşın, kapsül içermeyen tümör dokusunda, malign nitelikte epitelial ve mezenkimal dokular birlikte izlenmiştir. Tümör periferine yakın alanlarda, yer yer genişlemiş ve dallanmalar gösteren duktus lümenine doğru yapraklı ve solid yapılar biçiminde uzanmıştır (Resim 1). Yine periferine yakın alanlarda daha belirgin olan, sitoplazması kimisinde saydam olan atipik hücrelerin oluştur-

duğu solid yapılar, arada az sayıda tübüler ve duktal yapılar izlenmiştir. Diğer geniş alanlarda, iğsi biçimlerde ve belirgin atipi gösteren hücreler arasında malign özellikli kemik ve kıkırdak dokusu alanları (Resim 2-4), birkaç alanda osteoklast türü dev hücreler ve fokal alanlarda yağ hücrelerini içeren malign mezenkimal doku örnekleri görülmüştür. Arada kanama, nekroz, kolesterol kristal boşlukları bulunmaktadır.

İmmunodokümyasal olarak aktin (+), S-100 (+) dir, ayrıca kemik, kıkırdak ve iğsi hücrelerin bulunduğu alanlara uygulanan EMA ve keratin ile boyanma saptanmamıştır. Olgu bu bulgularla karsinosarkom olarak değerlendirilmiştir.

Tümörün oldukça sınırlı oluşu, periferine yakın alanlarda yer yer genişlemiş olan duktusların lümenine doğru papiller ve solid yapılar şeklinde uzanması nedeniyle karsinosarkomun sistosarkoma fillodes zemininden geliştiği düşünülmüştür.

Daha sonra yapılan modifiye radikal mastektomide sistosarkoma fillodes özelliğinde rezidüel tümör görülmemiştir. Biopsi yeri çevresindeki meme dokusunda benign ve atipik duktal hiperplazi, iki duktusepitelinde skuamöz, metaplazi ve intraduktal karsinom odağı saptanmıştır. 37 lenf düğümünün hiçbirinde metastaz görülmemiştir.

TARTIŞMA

Meme kanserlerinde, stromada iğsi hücreler, benign ve malign görünümü mezenkimal doku örnekleri, osteoklast türü dev hücreler izlenmekte ve çoğunlukla da metaplastik değişiklikler içinde ele alınmaktadır (1, 2, 4-8, 11). Sarkomatöz komponentin, malign epitel hücrelerin mezenkimal hücrelere diferansiasyonları sonucu ya da myoepitelial hücrelerden köken aldığı görüşleri ağırlık kazanmaktadır (1, 11).

Karsinosarkomlar da bu küme içinde yer alan tümörlerdendir. Dünya Sağlık Örgütü (1981) karsinosarkomları, fibroadenom, sistosarkoma fillodes ile birlikte 3. küme olarak, konnektif doku ve epitelial dokudan köken alan mikst tümörler içinde sınıflandırmakta, metaplastik meme kanserleri kümesinde de skuamöz, iğsi hücreli, kıkırdak ve osseöz ile mikst türleri sınıflandırmaktadır (15).

Bu tümörlerin diğer metaplastik sarkinomlardan ayırıldılmasının önemi, prognozlarının daha kötü olması ve diğer meme kanserlerinden ayrı olarak kemoterapi ve hormonal sağaltıma yanıt vermemeleridir (1, 3, 4).

Tavassoli, ultrastrüktürel olarak sarkomatoid komponentin epitelial özellikleri göstermemesi nedeniyle, bu tümörlerin metaplastik karsinomlar olarak değil, bifazik tümörler kümesinde incelenmesinin doğru olacağını öne sürmektedir, çok seyrek de olsa, mezenkimal komponentli alanların epitelial belirleyicilerle de boyandığını, ancak bunun karsinosarkom tanısını dışlamayacağını belirtmekte ve tümörde osteosarkom, kondrosarkom, liposarkom alanları bulunduğunda, bu tümörlerin karsinosarkom olarak adlandırılmasının gerektiğini vurgulamaktadır (1).

Rosen ve Oberman, sarkomatöz ve karsinomatöz alanlarda epitelial ve mezenkimal köken belirlenemediğinde, bu tümörler için karsinosarkom teriminin daha uygun olduğunu bildirmektedir (2).

Sitosarkoma fillodesden gelişen karsinosarkomlar ayrı tutulduklarında, birincil karsinosarkomlar % 1'den daha az görülürler. 1974'de Harris ve Persaud, 1973'den başlayan ve yayınlanan 16 karsinosarkom olgusunu saptayarak, bunlardan 6'sının fibroadenom ya da sistosarkoma fillodesden geliştiğini belirlemişlerdir (5). Fibroadenom ya da sistosarkoma fillodes dışı gelişen birkaç karsinosarkom olgusu. Azopardi tarafından bildirilmiştir (1).

Klinik olarak karsinosarkomlar çoğunlukla soliter, palpabl kitle oluşturlar. 10-95 yaşlar arasında geniş bir spektrumda görülürler, ortalama görülme yaşları ise 57'dir (45).

Makroskopik olarak, 1-20 cm arasındaki boyutlarda ve içerdikleri komponente göre görünüm sergilerler, iyi sınırlı ya da düzensiz sınırlı olabilirler, kesit yüzleri lifsel ya da yama biçiminde sert alanları, kanamalı ve nekrozlu alanları içerebilir (1, 2, 4, 5). Olgumuzda tümör 3 cm çaplı, oldukça iyi sınırlıdır ve kesit yüzü serttir.

Karsinosarkomlar, mikroskopik olarak, değişik özellikte ve oranda, olgudan olguya değişebilen malign epitelial ve mezenkimal komponentlerin bir ya da birkaçını içerirler. Olgumuzda fibrosarkom benzeri iğsi hücreli malign tümör alanları daha belirgin olup, arada kemik ve kıkırdak dokusu alanları ve birkaç alanda osteoklast türü dev hücreler izlenmiştir. Osteoklast türü dev hücrelerin metaplastik değişiklikler içinde görülme oranını Kaufman ve ark. 26 olguluk dizilerinde % 27 bulmuştur (11). Bu hücrelerin, tümör hücreleri ile ilişkili olabilecek antiijenik uyarımla oluştukları, belirgin stromal angiogenezis ile birlikte oldukları (13), kökenlerinin histiosit olduğu (10, 14), ayrıca bu tür dev hücrelerin meme-

nin benign lezyonlarında da görülebildiğini bildirmektedir (12).

Bu tür tümörlerin, yalnız H+E ile incelenmeleri karsinosarkom ya da metaplastik karsinom olarak yorumlanmalarında yeterli olmamaktadır. İmmunodokümiyasal olarak epitelial ve mezenkimal belirleyicilerin birlikte uygulanmasını gerektirirler. Ancak immundokümiyasal değişik sonuçlar bildirilmiştir (2).

Pitts ve ark., EMA (+)'liğini, karsinom alanlarında % 75, sarkom alanlarında % 31, keratin (+)'liğini karsinom alanlarında % 100, sarkom alanlarında % 44, vimentin (+)'liğini karsinom alanlarında % 25, sarkom alanlarında % 90 bulmuşlardır (3). Wargotz ve Norris, sarkom alanlarında vimentin (+)'liğini % 98, aktin (+)'liğini % 77, S-100 (+)'liğini % 60, keratin (+)'liğini % 55, EMA (+)'liğini % 21 bulmuşlardır (4). Sarkomatöz iğsi hücreli alanlar sitokeratin ile olumlu boyandığında tümörün metaplastik karsinom olarak değerlendirilmesini, sarkomatöz iğsi hücreli alanlar epitelial belirleyicilerle olumlu boyanmayıp, vimentin, aktin, S-100 ile boyandığında ise karsinosarkom olarak yorumlanması gerektiği bildirilmektedirler (1).

Olgumuzda malign özellikli kıkırdak, kemik dokusu ve iğsi hücreli alanlara aktin, S-100, EMA, keratin uygulanmıştır. Aktin ve S-100 ile boyanma izlenmiş, EMA ve keratin ile boyanma görülmemiştir ve bu bulgular karsinosarkom tanımızı desteklemiştir.

Steroid hormon reseptörleri çalışılmış ve olguların % 10'unda östrojen reseptör (+) saptanmış, ER (+) olguların % 10'unda progesteron reseptörleri de (+) izlenmiştir (1). Olgumuzda östrojen reseptör çalışılmış ve (-) bulunmuştur.

Bu tümörlerin prognozu ile ilgili 22-70 arasında olgu içeren geniş serili 6 çalışma bildirilmektedir (2, 3, 4). 5 yıllık yaşama süreci metaplastik karsinomlardan matris üretenlerde % 68 (7), osteoklastik dev hücrelerde % 68 (10), iğsi hücreli kanserlerde % 64 (8), skuamöz hücreli kanserlerde % 63 (9), karsinosarkomlarda ise % 47 (3) ve % 49 (4) bulunmuştur.

Prognostik faktörler tümünde uyumlu değildir. Evre ile prognoz arasında yakın ilişki olduğu yalnız 1 çalışmada belirtilmiştir (1). Tümör boyutu 4 ya da 5 cm den küçük olanlarda prognoz daha iyi olduğu nükslerin daha az geliştiği (2, 4), iyi sınırlı tümörlerde nüks oranının % 15, düzensiz sınır gösterenlerde ise % 36 olduğu bildirilmektedir (4). Pitts ve ark yaşama süreci ile aksiller lenf düğümü tutulmuş arasında ilişki saptamışlar, klinik makroskopik, histolojik ve immundokümiyasal özellikler ile ilişki gözlememişlerdir (3).

Sağaltım biçimi genelde mastektomi + aksiller lenf düğümü diseksiyonudur. Birincil radyoterapi ve adjuvant kemoterapinin etkisi belirlenmemiştir. Aksiller lenf düğümü metastazlarının görülme oranı % 6-25 arasında değişmektedir. Metastazlar yalnız epitelial, yalnız mezenkimal ya da her ikisini birlikte içerebilir. Hastalısız sağ kalım oranı ise % 38-65 arasındadır (2). Olgumuzun aksiller lenf düğümü diseksiyonunda 37 lenf düğümünden hiçbirinde metastaz görülmemiştir.

Sonuç olarak karsinosarkomlar, meme tümörleri içinde oldukça az görülen, histogenezleri ve sınıflandırılmaları tartışmalı, immundokümiyasal özellikleri ayırım gösteren, kemoterapi ve hormonal sağaltıma yanıtları yok denecek ölçüde az olan ve prognozları diğer meme kanserlerinden daha kötü olan tümörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. Pathology of the breast. USA: Appleton and Lange, 1992;

- 349-352, 467-471.
2. Rosen PP, Oberman HA. Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 7. Tumors of the mammary Gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993;194-203.
 3. Pitts WC, Rojas VA, Gaffey MJ, Rouse RV, Esteban J, Frierson HF, Kempson RL, Weiss LM. Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast. Am J Surg Pathol 1991;95:623-632.
 4. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. Cancer 1989;64:1490-1499.
 5. Harris M, Persaud V. Carcinosarcoma of the breast. J Pathol 1974;112:99-105.
 6. Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. Am J Surg Pathol 1987;11 (12):918-929.
 7. Wargotz es, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-Producing carcinoma. Human Pathol 1989;20 (7):628-635.
 8. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. Human Pathol 1989;20 (8):732-740.
 9. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. Cancer 1990;65:272-276.
 10. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. Hum Pathol 1990;21:1142-1150.
 11. Kaufman M, Marti JR, Gallager HS, Hoehen JL. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. Cancer 1984;53:1908-917.
 12. Rosen PP. Multinucleated mammary stromal giant cells. A benign lesion that simulates invasive carcinoma. Cancer 1979;44:1305-1308.
 13. Holland R, Van Haeleest UJGM. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. Additional observations on six cases. Cancer 1984;53:1963-1973.
 14. Agnantis N, Rosen PP. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. A study of eight cases with follow-up data. Am J Clin Pat 1979;72:383-389.
 15. WHO Histological Classification of Breast tumours. Second edition, Geneva: WHO, 1981.