Patoloji Bülteni 2001; 18(1): 48-51
Turkish Bulletin of Pathology 2001; 18(1): 48-51

Memenin karsinosarkomu-İmmünhistokimyasal ve ultrastrüktürel inceleme (Olgu Sunumu)*

Carcinosarcoma of the breast-Immunohistochemical and ultrastructural research (Case report)

Ömer Yalçın [1], Şemşi Altaner [1], Gülara Hüseyinova [1], Latife Candan [1], Ulviye Yalçınkaya [1]
[1] *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AnabilimDalı, Edirne*
** XIV. Ulusal Patoloji Kongresinde sunulmuştur.*

Memenin karsinosarkomları malign epitelyal ve mezenşimal elemanlardan yapılı nadir bir tümördür. 50 yaşındaki bayan hastadan alınan sol mastektomi materyalinde üst dış kadrana yerleşen, 10 cm çapta, keskin sınırlı, kesit yüzü kabarık, çevreye göre sertçe kıvamda, kirli beyaz renkte, ortası kanamalı nodüler kitle görüldü. Histokimyasal, immünohistokimyasal boyama metodlarıyla ve elektron mikroskopla incelendi. Histolojik kesitlerde tümörün karsinomatöz adalar ve bol sarkomatöz alanlar olmak üzere iki komponentten meydana gelmiş olduğu görüldü. Retiküler demetlerin epitelyal alanlarda tümöral hücreleri gruplar halinde, diğer alanlarda tek tek sardığı saptandı. Pan-keratin pozitifliği, epitelyal tümör hücrelerinde mevcutken sarkomatöz hücrelerde yoktu. Tümörün her iki komponentine ait hücrelerin hiçbirisinde vimentin, desmin ve aktin saptanmadı. Ancak, sarkomatöz alanlarında daha fazla olmak üzere tümöral hücrelerde alfa-1 antitripsin pozitifliği mevcuttu. Elektron mikroskopla incelendiğinde tümör hücrelerinin bazılarının epitelyal, bazılarının ise mezenşimal nitelikte olduğu dikkati çekmekteydi. Bu özelliklerle olgu karsinosarkom olarak yorumlandı ve nadir görülmesi nedeniyle literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Karsinosarkom, meme.

The carcinosarcomas of the breast are made of mesenchymal and malign epithelial elements are rare. In this case; the left mastectomy material was taken from a 50-years old female patient. In the sections of the mass, well circumscribed, pale white coloured hemorragic centered nodular tumor 10 cm. in diameter showed swollen cut surface and firm consistency. The tissue specimens were examined both on light microscope level by using histochemical and immunohistochemical staining methods and on electron microscope level. In histologic sections two components of carcinomatous nests and sarcomatous areas were recognized to constitute the tumoral tissue. Reticular bundles had surrounded tumoral cell groups in epitelial regions, while the bundles had been seen around each cell in other areas. Keratin immunoreactivity was present in epithelial tumoral cells but couldn't be found in sarcomatous ones. Also vimentin, desmin and actin couldn't be identified in two components of the tumoral tissue. But alpha-1 antitripsin was present in both sarcomatous and epithelial tumor cells, but especially in sarcomatous areas. Observing by electron microscope it was noticed that some of the tumoral cells had epithelial but the others had mesenchimal features.

This case was interpreted as carcinosarcoma with its charecteristics and existence was discussed with the accompaniment of literature studies.

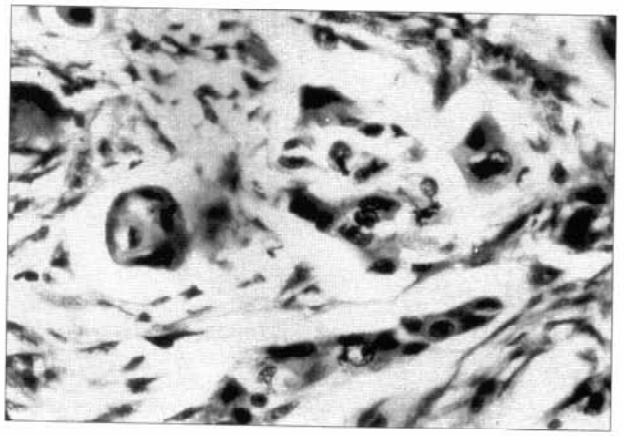
Key Words: Carcinosarcoma, breast

Karsinosarkomlar malign epitelyal ve mezenşimal elemanlardan yapılıdır. Memenin karsinosarkomları nadir olup, memenin bifazik tümörleri içinde sözü edilmektedir [1,2]. Bunlarda cystosarcoma phylloides zemini yoktur, cystosarcoma ve fibroadenoma özellikleri bulunmaz [1].

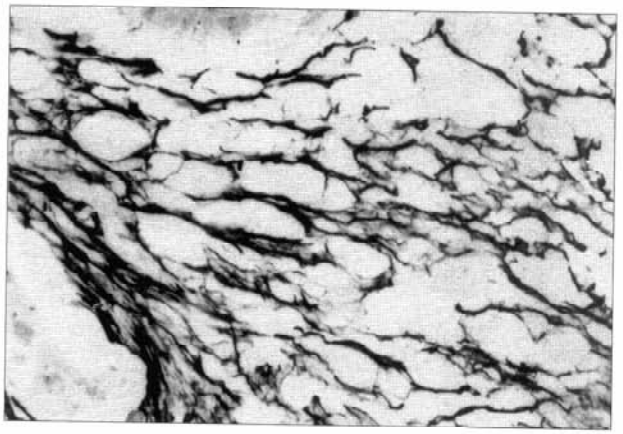
Karsinosarkomlu hastaların yaşları 27 ile 95 arasında olmakla birlikte ortalama görülme yaşı 57'dir [1-3]. Özellikle büyük kitle olan vakalarda soliter, palpe edilebilir kitle göğüs duvarına veya deriye fikse olabilir. Meme başı retrakte ve ülsere olabilir [1].

Tümör çapı 1 cm'den daha küçük boyuttan 20cm'e kadar değişir. Ortalama 6,5 cm çaplıdır. İyi sınırlı veya oldukça düzensiz sınırlı olabilir. Makroskopik görünümü hayli değişkendir. 5 cm'den daha büyük tümörlerin çoğunda nekroz ve hemoraji mevcuttur. Tümörün kesit yüzeyi sıklıkla, kumlu sert doku alanlarına sahip etsi görünümdedir[1].

Karsinosarkomlar mikroskopik olarak sarkom alanlarıyla karsinom alanlarından yapılıdır. Karsinosarkomun bir komponenti olarak herhangi bir karsinom tipi bulunabilir. Fakat çoğu infiltratif duktal, skuamöz veya adenoskuamöz karsinomdur. Sarkom alanları, fibrosarkom, malign fibröz histiyositom, pleomorfik sarkom, osteojenik sarkom (spindle hücreli, osteoblastik



Resim 1: Sarkomatöz alanlar arasında karsinomatöz hücre adaları görülmekte. (HE, x400).



Resim 2: Karsinomatöz alanlarda tümör hücreleri gruplar halinde,sarkomatöz alanlarda ise tek tekretiküler demetle sarılmakta (Retikülin, x400).

ve osteoklastik varyantları), rhabdomyosarkom veya bu sarkomların iki veya daha fazla kombinasyonları olabilir [1,2,6].

Karsinosarkomlar agressif tümörlerdir [1,2]. Metastazları ya yalnız karsinomatöz komponenti ya da çeşitli elemanları içerebilir [1].

OLGU SUNUMU

Malignite nedeniyle sol mastektomi ve sol aksiller lenf disseksiyonu uygulanan 50 yaşında bayan hastaya ait materyaller bölümümüzde incelendi.

Mastektomi piyesi, üzerinde 23x18cm deri elipsine sahip olup 23x18x6cm ölçülerinde idi. Meme başı normal görünümdeydi. Meme başına 7,5 cm uzaklıkta üst dış kadranda yerleşim gösteren, 7 cm çapta ve cilt yüzeyinden 3 cm kabarık, deriye fikse, üzeri tamamen ülsere sert kitle palpe edildi. Piyesin seri kesitlerinde ülsere alana lokalize ancak diğer üç kadrana taşmış, fasyal yüze 0,5 cm uzaklıkta, 10 cm çapta, keskin sınırlı, kesit yüzü kabarık, çevreye göre sertçe kıvamda, kirli beyaz renkte, ortası kanamalı nodüler kitle mevcuttu.

Histolojik incelemede geniş sarkomatöz alanlar ile bunun içinde yer alan epitelyal adalardan oluşmuş karsinomatöz odaklardan ibaret tümöral doku izlendi (Resim 1). Sarkomatöz alanlarda tümöral hücreler birbirine paralel uzanan, birbirini çaprazlayan genellikle sıkı, bazı alanlarda gevşek demetler halinde dizilmişti. Sarkomatöz hücrelerin bazıları oldukça iri, pleomorfik, hiperkromatik, kaba kromatinli, bazıları düzensiz kenarlı nüveleri olan, bazıları belirgin nükleollü, dar ve genellikle eosinofilik, lifsel, bazıları ise berrak sitoplazmalı, genellikle füsiform şekilli, atipik görünümdeydi. Karsinomatöz adalar, pleomorfik, hiperkromatik, bazıları belirgin nükleollü, kaba kromatinli nükleuslara sahip, dar eosinofilik sitoplazmalı epitelyal hücrelerden oluşmaktaydı.

Yapılan retikülin boyama ile karsinomatöz alanlarda tümöral hücreler gruplar halinde retiküler demetlerle çevrilmekteydi. Sarkomatöz alanlarda ise retiküler demetler tümöral hücreleri tek tek sarmaktaydı (Resim 2).

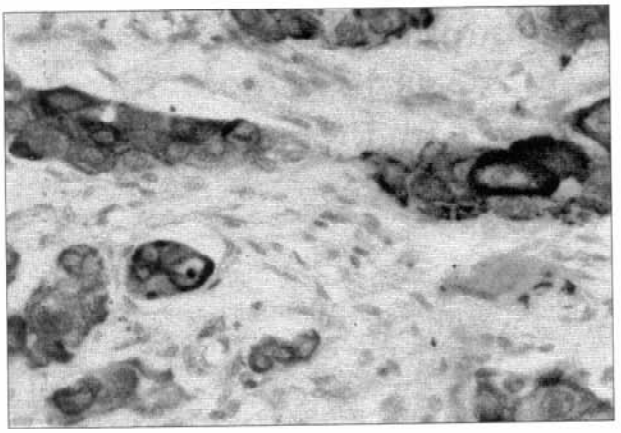
Biotin-streptavidin peroksidaz yöntemiyle yapılan immünohistokimyasal boyamalardan pan-keratinle (clone: MNF116, monoklonal mouse, code: N1523, DAKO) karsinomatöz adaların belirgin şekilde boyandığı, sarkomatöz alanlardaki hücrelerin boyanmadığı saptandı (Resim 3). Tümöral hücrelerin hiçbirinde vimentin (clone: VIM384, monoklonal mouse, code: N1583, DAKO), desmin (Monoklonal, Mouse Anti-Human Desmin, D33 Code: N1526, DAKO), aktin (Monoklonal, Mouse Anti-Human Alpha-Smooth Muscle Actin "1A4" Code: N1584, DAKO), S-100 (Monoklonal, Mouse Rabbit Anti-Cow S100, Code: N1573, DAKO) saptanmadı. Her iki komponente ait tümöral hücrelerde alfa-1-antitripsin (Monoklonal rabbit, code: N1533, DAKO) varlığı dikkati çekti.

Sarkomatöz alanların elektron mikroskopik incelemesinde füziform şekilli fibroblastik hücreler ve büyük yuvarlak histiyositler izlendi (Resim 4). Fibroblastların nükleusları düzensiz, kaba kromatinli olup, sitoplazmik matriksinde elektron yoğunluğu gözlendi. Histiyositlerin sitoplazmalarında berrak vakuoller, fagosite olmuş maddeler mevcuttu. Sarkomatöz hücrelerin arasında çok miktarda kollajen fibriller bulunmaktaydı.

Karsinomatöz alanların elektron mikroskopik incelemesinde epitelyal nitelikte hücreler izlendi (Resim 5). Bu hücrelerin nükleusları oval-yuvarlak şekilli, nükleoplazmaları diffüz kromatinliydi. Sitoplazmalarında bol organel (endoplazmik retikulum, serbest ribozom, mitokondri, lipid damlacıkları, myelin figürleri vs) dikkati çekti. Bu hücreler belirgin desmozomlara sahipti. Sitoplazma membranlarında çıkıntılar ve hücrelerarası boşluklar mevcuttu.

TARTIŞMA

Olgumuz 50 yaşında oluşuyla literatürlerde belirtilen karsinosarkom olgularının yaşlarına uygunluk göster-

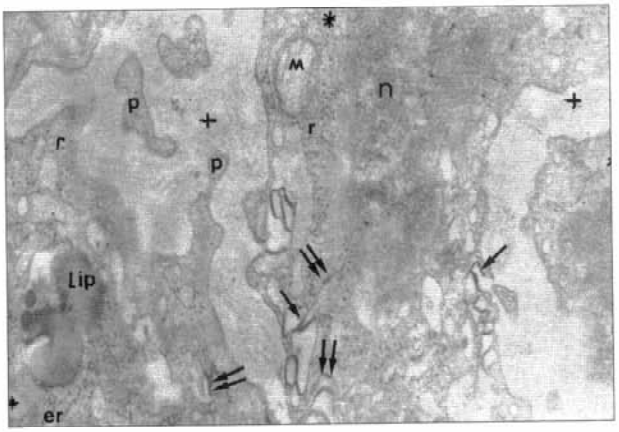


Resim 3: Karsinomatöz alanlardaki hücrelerde pan-keratin pozitifliği görülmekte, (Pan-Keratin, biotin-streptavidin peroksidaz, x400).

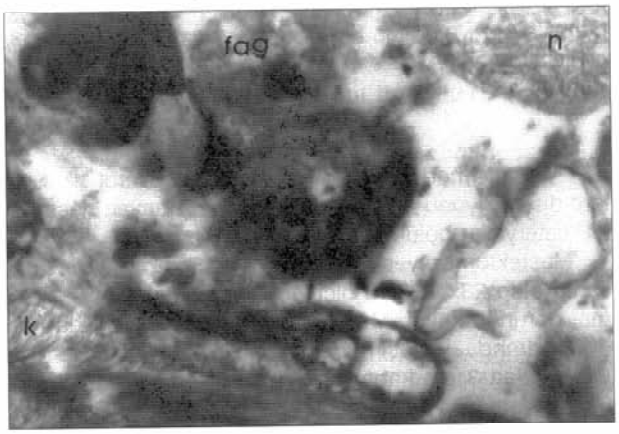
mektedir [1-3,6].

İncelediğimiz kitle, üzerindeki deriye fikse, keskin sınırlı nodüler nitelikte, sert kıvamda, hafif lifsel, yüzeyden kabaran özellikte, kirli beyaz renkte, ortası kanamalı idi. Bu haliyle vakamız literatürlerde belirtilen makroskopik özellikleri taşımaktadır [1, 6]. Bununla birlikte kitlenin sınırları düzensiz olabileceği gibi, kesit yüzü içerdiği komponentlere göre değişik niteliklerde olabilir.

Işık mikroskobuyla incelendiğinde tümörün epitelyal adalar yanısıra mezenşimal alanlardan oluştuğunu saptadık. Ayırıcı tanı olarak metaplastik karsinomu düşündük . Sadece Hematoksilen Eosin boyalı kesitleri değerlendirerek karsinosarkom veya metaplastik karsinom olduğuna karar verilmemelidir. Metaplastik karsinomdan karsinosarkomu ayırmak için bazı özelliklerin saptanması gereklidir. Mezenşimal görünümlü spindle veya pleomorfik hücrelerle karışık belirsiz veya açık karsinoma sahip tüm tümörler epitelyal ve mezenşimal antijenler yönünden immünohistokimyasal olarak değerlendirilmelidir [1,3-5]. Sarkomatöz görünen alanlar epitelyal antijenlerle (mesela sitokeratin) pozitif reaksiyona sahipse lezyon metaplastik karsinom olarak sınıflandırılmalıdır. Sarkomatöz alanlar sitokeratin pozitifliğine sahip değilse karsinosarkom olarak tanımlanır [1]. Epitelyal komponent, sitokeratinle pozitif reaksiyona sahipken mezenşimal komponent, aktin, vimentin veya S-100 protein ile pozitif reaksiyona sahip olabilir. Fakat mezenşimal komponent sitokeratinle reaksiyona sahip değildir [1,3]. Bazı tümörlerde mezenşimal alanlardaki hücrelerin bazıları nadiren sitokeratinle pozitiftir. Yapılan retikülin boyamada bazı alanlarda tümöral hücrelerin tek tek retiküler demetlerle sarılmış olması bu alanların sarkomatöz olduğunu düşündürdü. Bunu desteklemek amacıyla immünohistokimyasal metodlardan ve elektron mikroskopik incelemelerden yararlanıldı. Olgumuzdaki sarkomatöz alanların pan-keratin pozitifliğine sahip olmaması karsinosarkom tanısını desteklemiş oldu. Ancak kaynaklarda bahsedilen sarkomatöz alanlardaki tümöral hücrelerde vimentin, S-100 protein, desmin, aktin pozitiflikleri olgumuzda saptanmadı. α1-antitripsin



Resim 4: Meme karsinosarkomuna ait karsinomatöz alanda (*) kısmen üç epitelyal hücre görülmekte. Burada (+) hücrearası mesafe, tümör hücresinin (n) nükleusu, (p) sitoplazmik çıkıntıları, (↓↓) kısa tonofibriller, tonofibriller, tonofibriller sonunda (↓) desmozomlar, hücre içlerinde (Lip) lipidler, (m) mitokondri, (er) endoplazmik retikulum, (r) serbest ribozom ve diğer organeller izlenmekte. X15000



Resim 5: Sarkomatöz alandaki hücrenin bir bölümünde hücre nükleusunun bir bölümü (n), sitoplazmasında sindirilmiş zedelenmiş organeller, fagolizozomlar (fag), fagosite olmuş kalın kollajen fibriller (k) görülmekte. X35000.

pozitifliği sarkomatöz alanlardaki bazı hücrelerin histiyosit karakterinde olduğunu desteklemiş oldu .

Ultrastrüktürel seviyede epitelyal komponent bazal membrana, desmozomlara veya sıkı tonoflamentlere sahipken, sarkomatöz elemanlar genellikle herhangi bir epitelyal özelliğe sahip değildir [1,9]. Fibroblastlarda, spindle skuamöz hücreli tümörlerde bulunan desmozomlar ve tonofilamenler bulunmaz [7]. Bu hücrelerde aktif endoplazmik retikulum, sentez edilmiş kollojen fibriller bulunur. Lizozom olarak kabul edilebilir elektron-dens cisimler fibroblastlarda nadirdir, fakat bu cisimler makrofajların temel ve önemli bölümüdür. Histiyosit sitoplazmalarında ayrıca fagolizozom, vakuoller, fagosite edilmiş ve sindirilmiş maddeler saptanmaktadır [8,10]. Olgumuzun elektron mikroskopla incelemesinde karsinomatöz hücrelerde belirgin desmozomlar mevcutken sarko-

matöz hücrelerin desmozomlara sahip olmadığı görüldü. Sarkomatöz hücrelerin bazılarının fibroblast özelliğinde olduğu, bazılarının histiyosit özelliğinde olduğu saptandı. Literatür bilgileri eşliğinde tüm bu metodlarla olgumuzu karsinosarkom olarak değerlendirdik.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. Biphasic tumors. In: Pathology of the Breast, Appleton and Lange, USA, 1992; 467-475.
2. Mainguene C, Laporte JL, Zakhama A, Destable MD, Amouroux J. Carcinosarcome du sein. Etude anatomoclinique d'un cas. Arch Anat Cytol Pathol. 1993; 41: 25-29.
3. Alexiev B, Popov A. Carcinosarcoma of the breast. Immunohistochemical and ultrastructural studies. Zentralbl Pathol. 1992; 138: 71-74.
4. Rosai J. Breast. In: Ackerman's Surgical Pathology, Mosby Company, USA, 1989; 1237.
5. Foschini MP, Dina RE, Eusebi V. Sarcomatoid neoplasms of the breast: proposed definitions for biphasic and monophasic sarcomatoid mammary carcinomas. Semin Diagn Pathol. 1993; 10: 128-136.
6 Laky D, Penciu M. Mammary carcinosarcoma with osteochondrosarcomatous differentiations. Rom J Morphol Embryol. 1993; 39: 149-152.
7. Dvorak AM, Monahan-Earley RA. Diagnostic Ultrastructural Pathology 1 (A Text-Atlas of Case Studies Illustrating the Correlative Clinical-Ultrastructural Pathologic Approach to Diagnosis), CRC Press, United States, 1992, Section VII, 431-435.
8 Ghadially FN. Diagnostic Electron Microscopy of Tumours, Butterworths, Great Britain, 1982, chp 11, 151-158.
9. Cross PC, Mercer KL. Cell and Tissue Ultrastructure, WH Freeman and Company, USA, 1993, Chp 2, 52.
10. Raikhlin NT, David H, Lapish K. Ultrastructure of Tumours in Man (Guidebook on diagnosis), MMeditsina, 1981, Chp 2, 76-77.