Patoloji Bülteni 2000; 17(2): 105-108
Turkish Bulletin of Pathology 2000; 17(2) 105-108

Pleomorfik Sarkomatoid/Sarkomatöz Elemanlar Bulunduran Akciğer Karsinomları (Beş Olgu Sunumu)

Pulmonary Carcinomas with Pleomorphic Sarcomatoid or Sarcomatous Elements (Report of Five Cases)

Pınar Atasoy [1], Nazan Bozdoğan [1], Serpil Dizbay Sak [1]
[1] *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Akciğerin, sarkomatoid alanlara sahip karsinomları, bu olguların tanısında ve isimlendirilmesinde yaşanan karışıkları ortadan kaldırmak amacıyla son WHO klasifikasyonunda yenidne ele alınmıştır. bu makalede 1988-1998 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı'nda 3'ü "karsinosarkom" 2'si "sarkomatoid diferansiyasyon gösteren akciğer karsinomu" tanısı alan toplam 5 olgunun histolojik ve immünohistokimyasal bulguları yeni WHO klasifikasyonuna göre, literatür bilgilire ışığında yeniden değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Karsinosarkom, Akciğer kanserleri, İğsi hücreli karsinomlar

Pulmonary carcinomas with pleomorphic sarcomatoid or sarcomatous elements are revised in the third edition of "Histological Typing of Lung and Pleural tumours" published by WHO in order to promote the odoption of a uniform terminology.

In this study histologic and immunohistochemical characteristics of 5 pulmonary carcinomas of this particular cathergory are discussed.

Key Words: Carcinosarcomas, lung neoplasms, spindle-cell neoplasms

Akciğerde izlenen ve sarkomatöz ya da sarkomatoid elemanlar içeren karsinomlar son iki dekat boyunca değişik yazarlar tarafından farklı şekilde isimlendirilmiş ve bir terminoloji karışıklığı ortaya çıkmıştır .Bu duruma son veren 1999/WHO klasifikasyonu, pleomorfik sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar gösteren karsinomları 3 grupta toplamaktadır [1]. Buna göre malign kemik, kıkırdak veya iskelet kası gibi heterolog elemanlar içeren karsinomlar "karsinosarkom" olarak adlandırılmaktadır. İğsi ve/veya dev hücreler bulunduran karsinomlar ise iğsi hücreli karsinomlar, dev hücreli karsinomlar ve pleomorfik karsinomlar olarak kendi içinde üç grupta incelenmektedir [1,2]. Bu gruptaki tümörlerin son üyesi "pulmoner blastomlar"dır. Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar bulunduran tümörlerin yeni WHO klasifikasyonuna göre sınıflandırılması tablo I'de gösterilmiştir [1].

Bu grupta yer alan tümörlerin ortak özelliği, tümünün, ender görülen, ışık mikroskopik düzeyde karsinomatöz ve sarkomatöz/sarkomatoid komponentleri birarada bulunduran bifazik tümörler olmasıdır .Sarkomatoid diferansiyasyona sahip malign epitelyal tümörler akciğer dışında meme, özefagus, deri, mesane ve safra kesesinde de bildirilmiştir .

Bu bildiride ışık mikroskopik düzeyde bifazik görünümdeki 5 immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiş ve bunlar yeni klasifikasyona sınıflandırılmıştır .

OLGU SUNUMU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 1988-1998 yılları arasında "karsinosarkom" ve "sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom" tanısı alan beş olgu immünohistokimyasal bulgular ışığında yeniden incelenmiştir. Beş olgunun tümü 40-65 yaşları arasında (Ort. 55) sigara içen erkek hastalardan oluşmaktadır. Olgulardan üçü, göğüs ağrısı ve öksürük yakınmaları ile kliniğe başvurmuşken, iki olguda başka nedenlerle çekilen PA akciğer grafisinde kitle lezyonu saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografide üç olguda sağ üst-orta loblarda, iki olguda ise sol üst-orta loblarda, uzun çapları 2 ile 10 cm arasında değişen, düzensiz sınırlı kitle

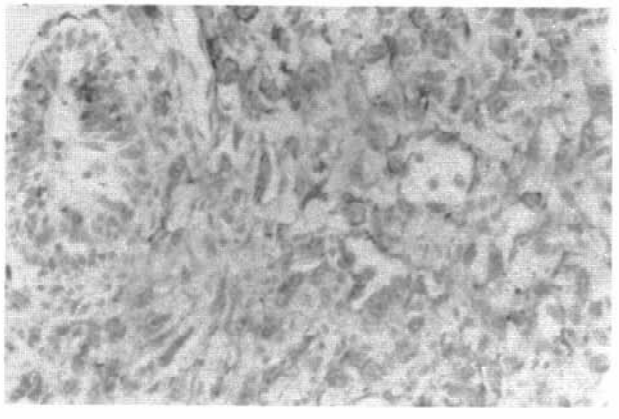


Resim 1: İçiçe geçmiş epitelyal ve sarkomatöz/sarkomatoid alanlar, (HE, x200)

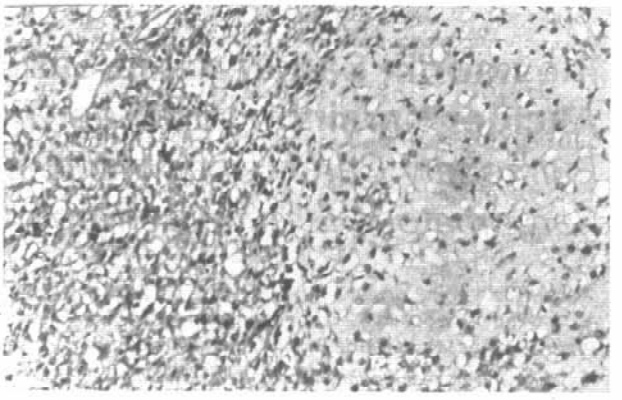
lezyonları görülmüştür. Olguların tümünde lezyonlar santral veya endobronşiyal yerleşimlidir. Tümör, hastaların birinde sağ üst lob, birinde sağ alt lob, ikisinde sol orta lob ve birinde sol alt lob lokalizasyonludur .İnoperable kabul edilen bir hastada tanı amaçlı torakotomi yapılarak biyopsi alınmış, diğer hastalara ise lobektomi uygulanmıştır .

Üç olguda tümöral lezyonun endobronşiyal polipoid bir gelişim gösterdiği dikkati çekmiştir .Diğer iki olguda ise bronş lümenini çepeçevre saran, plevrayı da infiltre eden tümöral lezyon izlenmiştir. Lezyonların kesit yüzü genellikle solid, kirli sarı renkte izlenmiş, üç olguda, özellikle santral yerleşimli, noktasal kanama ve nekroz odakları saptanmıştır . İncelediğimiz beş olgudan biri erken dönemde postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiş, diğerlerinde ise uzun süreli klinik takip mümkün olmamıştır .

Işık mikroskopik incelemede, olguların tümünde, tümörün, çoğu alanda iç içe geçmiş malign epitelyal ve sarkomatoid alanları birarada bulundurduğu dikkati çekmiştir (Resim 1). İki olguda, epitelyal komponent, solid adalar meydana getiren, bu adaların santralinde nekroz odakları ve glob kome yapıları bulunduran yassı hücreli karsinoma özelliğinde tespit edilmiştir. Diğer üç olguda ise epitelyal komponentin genellikle kötü taklit edilmiş gland ya da yarıklanma benzeri yapılardan oluştuğu tespit edilmiştir. Sarkomatoid komponentin, tüm olgularda yer yer fasiküler düzenlenme eğilimi gösteren, pleomorfik, belirgin nükleol ve sık mitotik figürler bulunduran iğsi hücrelerden oluştuğu izlenmiştir .Bir olguda buna ek olarak metaplastik kıkırdak olarak değerlendirilemeyecek düzeyde a tipi ve pleomorfizm gösteren kondroid alanlar saptanmıştır (Resim 2). Epitelyal komponenti iyi diferansiye yassı hücreli karsinom özelliğinde olan bir olguda ise, sarkomatoid alanlar yakından incelendiğinde, parlak eozinofilik ve uzantılı sitoplazmalı, rabdomyoblast benzeri hücreler dikkati çekmiştir. rüm olguların her iki komponenti içeren kesitlerinde immüllohistokimyasal yöntemlerle sitokeratin, desmin ve



Resim 3: Sitokeratin immünreaktivitesi gösteren sarkomatöz/ sarkomatoid alanlar, (Sitokeratin, x400).



Resim 2: Tümör içerisinde malign kondroid odak gelişimi, (HE, x200).

vimentin immünreaktivitesi araştırılmıştır. Olguların hepsinde epitelyal komponentin sitokeratin ile diffüz pozitif boyanma gösterdiği saptanmıştır. İki olguda sarkomatoid komponentin de sitokeratin ile pozitif boyandığı dikkati çekmiştir (Resim 3). İki olguda, her iki komponentin; iki olguda ise sadece sarkomatoid alanların vimentinle pozitif immünreaktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bir olguda tümörün her iki komponenti de vimentin negatif bulunmuştur. Hiçbir olguda desmin pozitifliği saptanmamıştır. Olguların histolojik ve immüllohistokimyasal bulguları tablo II'de gösterilmektedir. Histopatolojik ve immüllohistokimyasal özellikleri gözden geçirildiğinde, olgulardan sadece birinin malign kıkırdak içermesi nedeniyle karsinosarkom olarak, diğerlerinin ise sarkomatoid alanlar içinde epitelyal odaklar içermesi ve heterolog eleman bulundurmaması nedeniyle pleomorfik karsinom olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır .

TARTIŞMA

Sarkomatoid veya sarkomatöz diferansiyasyon gösteren akciğer karsinomları tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %1 'ini oluşturmaktadır. 1982/WHO klasifikasyonunda spindle hücreli karsinomlar (sarkomatoid karsinomlar) yassı hücreli karsinom grubu içinde yer almaktaydı [6,7]. Yeni WHO klasifikasyonunda ise pleomorfik ya da sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar üç grupta ele alınmaktadır [1]. Bunlar; iğsi ve/veya dev hücre bulunduran karsinomlar, karsinosarkomlar ve pulmoner blastomlardır. Literatürde olguların büyük kısmım, özellikle 6 ila 8. dekatlar arasındaki sigara içen erkek hastaların oluşturduğu bildirilmektedir [2,3,7]. Bizim olgularımız da, literatürle uyumlu olarak, yaş ortalaması 55 olan sigara içen erkek hastalardan oluşmaktadır. Pleomorfik sarkomatöz veya sarkomatoid elemanlar içeren karsinomlar, bronş lümenine doğru polipoid büyüme patemi gösterebilecekleri gibi periferde geniş hacimlere de ulaşabilirler [6]. Bizim olgularımızda da bronş lümenine doğru polipoid gelişim özelliği tespit edilmiştir.

1. İğsi ve/veya dev hücreli karsinomlar
   a. Pleomorfik karsinom
   b. Spindle (İğsi) hücreli karsinom
   c. Dev hücreli karsinom
2. Karsinosarkom
3. Pulmoner blastom
4. Diğerleri

Tablo 1: Pleomorfik sarkomatoid ve sarkomatöz elemanlara sahip karsinomlar

Pleomorfik karsinomlar ise hem karsinomatöz hem de spindle ve/veya dev hücreli karsinom komponentini birarada bulunduran bifazik tümörlerdir [2]. Ayrıca iğsi hücreleri ve dev hücrelerini birarada bulunan ancak başka bir karsinoma komponenti bulundurmayan tümörler de pleomorfik karsinom tammı içerisinde değerlendirilmektedir. Bu tümörlerde sarkomatid komponentte immünhistokimyasal olarak epitelyal diferansiyasyon delillerinin bulunma şartı aranmaz. Olgularımızın ikisinde tümörün %30-40'ını sitokeratin ile diffüz pozitif boyanma

Vaka No	Histolojik Özellikler		İmmünhistokimyasal Özellikler						İlk tanı	WHO/99 klasifikasyonuna göre tanı
	Epitelyal komponent	Diğer Komponent	Vimentin EK	Vimentin DK	Desmin EK	Desmin DK	Sitokeratin EK	Sitokeratin DK		
1	Yassı	İğsi hücreler	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	SDGK	Pleo Ca
2	AdenoCa	İğsi Hücreler kondrosarkom	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	K.sarkom	K.sarkom
3	AdenoCa	İğsi Hücreler	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	K.sarkom	Pleo Ca
4	AdenoCa	İğsi Hücreler	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	K.sarkom	Pleo Ca
5	Yassı	İğsi Hücreler	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	K.sarkom	Pleo Ca

EK: Epitelyal komponent, DK: Diğer komponent, K.sarkom: Karsinosarkom
SDGK: Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom, PleoCa: Pleomorfik karsinom

Tablo 2: Olguların histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri

Pulmoner blastomalar, epitelyal komponenti iyi diferansiye fötal adenokarsinoma ile aynı özellikte olan ve bu komponente ek olarak primitif mezenşimal stroma ve sarkom alanları içeren tümörlerdir. Bizim serimizde bu türden tümör izlenmemiştir .

İğsi ve/veya dev hücre bulunduran karsinomlar da iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom ve pleomorfik karsinom olarak kendi içinde üç gruba ayrılmıştır [2]. Yeni sınıflamada iğsi hücreli karsinomun yassı hücreli karsinom grubunun bir subtipi olarak değerlendirilmediği dikkati çekmektedir. Bunun nedeni iğsi hücreli karsinomların, eskiden bilinenin aksine, yassı hücreli karsinomlara ek olarak dev hücreli karsinomlar, adenokarsinomlar ve büyük hücreli karsinomlara da eşlik edebileceğinin gösterilmesidir [2]. Nitekim bizim serimizdeki 5 tümörün 3 tanesinde epitelyal komponent adenokarsinom özelliğindedir. Fishback ve arkadaşları, geniş bir seriyi kapsayan çalışmalarında, iğsi hücreli karsinomların %40 gibi yüksek bir oranda dev hücreli karsinom ile birlikte bulunduğunu ve bu nedenle pleomorfik karsinom olarak değerlendirilmeleri gerektiğini belirtmektedirler [2]. Yeni WHO klasifikasyonunda, lezyonun tümünü malign sarkomatöz alanlar oluşturuyor ve bu alanlarda immünohistokimyasal yöntemlerle epitelyal diferansiyasyon saptanabiliyorsa, bu tümörler "iğsi hücreli karsinom" olarak adlandırılmakta; sadece multinükleer bizar dev hücrelerin oluşturduğu tümörler "dev hücreli karsinom" olarak değerlendirilmektedir [1]. gösteren sarkomatöz alanların oluşturduğu saptanmıştır. Işık mikroskopik düzeyde hiçbir alanda malign heterolog eleman bulunmaması ve sarkomatöz alanların sitokeratinle pozitif, desminle negatif reaksiyon göstermesi nedeniyle bu olgular "pleomorfik karsinom" olarak değerlendirilmiştir. Bu iki olgunun birinde, sarkomatoid alanlarda, sitokeratinin yanısıra vimentin ekspresyonu da saptanmıştır. Literatürde, diğer organlardaki iğsi hücreli karsinomlarda da bu şekilde bir koekspresyonun gözlenebileceği ve vimentin ekspresyonunun karsinosarkom delili olarak ele alınmaması gerektiği öne sürülmektedir [4,6,7]. İğsi hücreli karsinomlar desmoplastik stromaya sahip tümörlerden, pulmoner blastomlardan ve karsinosarkomlardan ayırdedilmelidir [3,4,7,8]. İğsi hücreli karsinomlarda desmoplastik stromadan farklı olarak hücrelerin daha epiteloid görünümde olduğu, nükleer atipi ve sık mitoz bulunduğu bildirilmektedir [2].

Karsinosarkomlar, klinik ve histopatolojik olarak spindle hücreli karsinomlara benzer özelliklere sahip bifazik tümörler grubunun diğer üyesidir. Sarkomatöz komponentte malign kemik, kıkırdak gibi heterolog eleman bulunmadığı durumlarda ayrım için immünhistokimya ya da elektron mikroskobuna başvurmak gerekir [5,7]. Olgularımızdan sadece birinde sarkomatöz alanlar içerisinde aşikar malign kondroid oluşumu tespit edilmiş ve bu nedenle bu olgu karsinosarkom olarak nitelendirilmiştir. Diğer olgularda ışık mikroskopik olarak rabdomyoblasta benzeyen hücreler de dahil olmak üzere

desmin ile boyanmanın tamamen negatif olması, bu olguların karsinosarkom olarak değerlendirilmesini önlemiştir .

İğsi hücreli karsinomlar ve karsinosarkomların histogenezi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Bugün pek çok araştırıcı tarafından kabul edilen görüşe göre sarkomatoid alanlar karsinomatöz komponentin komplet ya da inkomplet mezenşimal metaplazisi sonucunda oluşmaktadır [5,6]. Bu iki komponentin temelde aynı hücreden köken aldığına ve bir spektrumun farklı noktalarında yer aldığına inanılmaktadır. Bizim olgularımızda olduğu gibi hem epitelyal hem de sarkomatöz alanlarda aynı antijeni eksprese eden tümörlerin bulunması bu teoriyi desteklemektedir. Moleküler tekniklerle bifazik tümörlerin her iki komponentinde de aynı p53 mutasyonunun gösterilmesi yine bu teorinin kuvvetli bir delili olarak kabul edilmektedir [9,10]. Bazı yazarlar karsinosarkoma ile "iğsi ve/veya dev hücreli karsinomlar" ayrımı yapmanın gerekli olmadığını, bu iki tümörün benzer klinik seyir ve prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bir çalışmada karsinosarkomlar için 5 yıllık ortalama yaşam süresinin iğsi hücreli/dev hücreli karsinomların iki katı fazla olduğu bildirilmektedir [2]. Ender görülen tümörler olmaları nedeniyle geniş seriler üzerinde yapılan çalışmaların sayısı oldukça sınırlı olup farklı grupların yaşam sürelerini karşılaştırmak sağlıklı olamamaktadır. Yeni kemoterapi protokolleriyle başarılı sonuçlar bildirilse de tüm bu tümörlerde cerrahi rezeksiyon başlıca tedavi yöntemidir. Bu tümörlerde prognozun akciğerin non-small cell karsinomlarına oranla daha kötü olduğu, cerrahi tedaviden sonra ortalama yaşam süresinin 9 ay olduğu bildirilmektedir [3,5]. Bizim olgularımızda takip bilgileri bulunmadığında prognoza ait değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır .

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Colby TV , Corrin B, et al. Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements. In: Travis WD, ed. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, New York: Springer Press,1998: 42-44.
2. Fishback NF, Travis WD, Moran CA. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. Cancer 1994; 73:2936-45.
3. Stackhouse EM, Harrison EG, Ellis FE. Primary mixed malignancies of lung: Carcinosarcoma and blastoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 57:385-99.
4. Humphrey P A, Scroggs MW , Roggli WR. Pulmonary carcinomas with a sarcomatoid element. An immunohistochemical and ultrastructural analysis. Hum Pathol 1988; 19:155-65.
5. Nappi O, Glasner SD, Swanson PA. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of "carcinosarcomas" and "spindle cell carcinomas". Am J Clin Pathol 1994; 102:331-40.
6. Nappi O, Wick MR. Sarcomatoid neoplasms of the respiratory tract. Seminars Diagn Pathol1993; 10:137-47.
7. Ishida T , Tateishi M, Kaneko S. Carcinosarcoma and spindle cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100:844-52.
8. Koss MN, Hochhozer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. Cancer 1991; 67:2368-81.
9. Holst V A, Finkelstein S, Colby T. P53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma and pulmonary blastoma: İmplication for histogenesis. Am J Surg Pathol 1997; 21(7):801-11.
10. Bodner SM, Koss MN. Mutations Yn the p53 gene in pulmonary blastomas: immunohistochemical and molecular studies. Hum Pathol 1996; 27(11):1117-23