



Primer kutanöz karsinosarkom: Literatürde malin periferik sinir kılıfı tümörü diferansiyasyonu gösteren ilk olgu

Primary cutaneous carcinosarcoma: The first reported case with peripheral nerve sheath differentiation

Pelin Yıldız, Zeynep Tosuner, Ethem Güneren*, Cuyan Demirkesen**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, *Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Primer kutanöz karsinosarkomlar (KS) genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde görülen çok nadir bifazik tümörlerdir. Tümörün gelişimi ile ilgili multiklonal (konverjans) ve monoklonal (diverjans) olmak üzere iki hipotez öne sürülmüştür. Multiklonal hipoteze göre tümörün epitelyal ve mezenkimal iki ya da daha fazla kök hücreden, monoklonal hipoteze göre ise tek totipotential hücreden hem epitelyal hem de mezenkimal komponentlere, senkron ya da metakron olarak diferansiyasyonu olduğu savunulmaktadır. Kutanoz KS'ler içerdikleri epitelyal komponentlerine göre epidermal ve adneksiyal tip olarak iki gruba ayrılmaktadır. Olgumuz malin periferik sinir kılıfı yönünde diferansiyasyonu gösteren, spiradenomdan kaynaklanan spiradenokarsinom komponentine sahip, ilginç bir adneksiyal tip primer kutanöz karsinosarkom olgusudur (Türkderm 2014; 48: 100-4)

Anahtar Kelimeler: Adneksiyal, kutanöz, karsinosarkom, malin periferik sinir diferansiyasyonu

Summary

Primary cutaneous carcinosarcomas (CS) are extremely rare biphasic tumors mainly located on sun-exposed areas of the body. Two hypotheses-multiclonal (convergence) and monoclonal (divergence)-have been suggested for the evolution of these tumors. According to multiclonal hypothesis two or more stem cells of epithelial and mesenchymal origin give rise to these tumors, while a single totipotential cell differentiate into epithelial and mesenchymal components, either synchronously or metachronously according to monoclonal hypothesis. Cutaneous CSs are subdivided into two distinct groups as epidermal and adnexal CSs, due to their epithelial content. We present an interesting case of cutaneous adnexal CS, showing peripheral nerve sheath differentiation and having the spiradenocarcinoma component derived from spiradenoma. To the best of our knowledge, it is the first reported case of CS with these features in the literature. (Türkderm 2014; 48: 100-4)

Key Words: Adnexal, cutaneous, carcinosarcoma, malignant peripheral nerve differentiation

Giriş

Karsinosarkomlar (KS) uterus, mesane, meme, gastrointestinal sistem ve akciğer gibi pek çok viseral organda tarif edilen nadir bifazik tümörlerdir¹⁻⁴. Primer kutanöz KS'ler genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Malin epitelyal ve mezenkimal komponentleri bir arada içerirler⁵. Metaplastik karsinom, psödosarkom, bifazik sarkomatoid karsinom, sarkomatöz karsinom gibi pek çok terim sinonim olarak kullanılmaktadır.

Bu nadir tümörlerin histogenetik gelişimi bakımından iki hipotez öne sürülmüştür⁶. Multiklonal (konverjans) hipoteze göre tümörün epitelyal ve mezenkimal, iki ya da daha fazla kök hücreden kaynaklandığı iddia edilir. Daha çok kabul gören monoklonal (diverjans) hipoteze göre ise tümörün, tek totipotential hücreden hem epitelyal hem de mezenkimal komponentlere, senkron ya da metakron olarak diferansiyasyonu olduğu savunulur⁷.

Kutanöz KS'ler içerdikleri epitelyal komponentlerine göre epidermal ve adneksiyal tip olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pelin Yıldız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Gsm: +90 532 603 10 28 E-posta: drpelinyildiz@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 24.11.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.12.2013

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

Epidermal tip KS'ler skuamöz veya bazal hücreli karsinom, adneksiyal tip KS'ler ise çeşitli malin deri eki tümörlerini içerirler. Kutanoz adneksiyal KS'lerin daha agresif olduğu; daha fazla metastaz yaptığı ve kötü prognoza sahip olduğu ileri sürülmüştür⁶. Hem epidermal hem de adneksiyal KS'lerde mezenkimal komponent sıklıkla atipik fibrosantom, osteosarkom ve kondrosarkom iken periferik sinir kılıfı/nöral diferansiyasyon henüz raporlanmamıştır⁸.

Bu yayında malin periferik sinir kılıfı yönünde diferansiyasyon gösteren, spiradenomdan kaynaklanan spiradenokarsinom komponentine sahip, primer kutanöz karsinosarkom olgusu klinik, histopatolojik ve immunfenotipik özellikleri ile irdelenmektedir.

Olgu Sunumu

Seksen bir yaşında erkek hasta, sağ lateral göğüs duvarında son iki ayda hızla büyüyen kitle nedeniyle Plastik Cerrahi polikliniğine başvurdu. Hasta buradaki lezyonun uzun süredir olduğunu, son iki ayda hızla büyüdüğünü ifade etmekteydi. Klinik muayenesinde 5 cm çapındaki ülser, ekzofitik, frajil tümör mevcuttu (Resim 1). Yapılan insizyonel biyopside işsi hücrelerden oluşan malin tümör izlendi ve kesin altipleme için kitlenin tamamının çıkarılması önerildi. Daha öncesine ait malin deri tümörü hikayesi olmayan hastanın tümörü 5 mm'lik cerrahi sınırlarla eksize edildi. 5x4,3x2,5 cm ölçülerindeki lobüle kitlenin kesitleri gri-beyaz renkli ve sert kıvamlıydı.

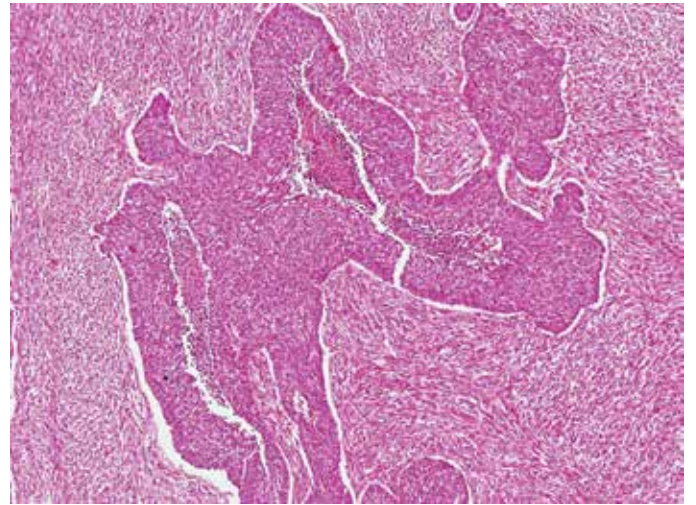
Mikroskopik olarak tümör bifazik görünümde olup, epitelyal ve sarkomatöz komponentlerden oluşmaktaydı. Atrofik epidermisin hemen altından başlayarak, dermisten subkutan yağ dokusuna kadar uzanan demetler halinde malin işsi hücre proliferasyonu mevcuttu



Resim 1. Seksen bir yaşındaki hastanın sağ lateral göğüs duvarında yerleşimli ülser, ekzofitik, kolay kanayan frajil tümör

(Resim 2). İşsi hücreler yer yer palizadlanma ve girdapvari yapılar oluşturmaktaydı (Resim 3). Epitelyal komponent, epidermisle ilişkisiz, solid adalar oluşturan, periferik palizadlanma gösteren bazaloid hücreler içermekteydi (Resim 4). Bunun yanı sıra tipik bir spiradenom alanı komşuluğunda, spiradenokarsinom yönünde düşündürülen, diğer bir malin epitelyal komponent mevcuttu (Resim 4 a,b). Epitelyal ve sarkomatöz alanlar keskin sınırlarla birbirinden ayrılmaktaydı. Mitotik aktivite yüksekti (41/10 BBA). Nekroz alanları izlendi. Cerrahi sınırlarda tümör izlenmedi.

Geniş bir immunhistokimyasal panel uygulandı (Tablo 1). Epitelyal komponent pankeratin, epitelyal membran antijen (EMA) ve p53 antikorları ile pozitif. Ber-Ep4 ile fokal zayıf immunreaktivite izlendi (Resim 5 a,b,c,d). Spiradenom alanları p53 antikoruyla negatifken, spiradenokarsinom alanları p53 eksprese etmekteydi (Resim 6).

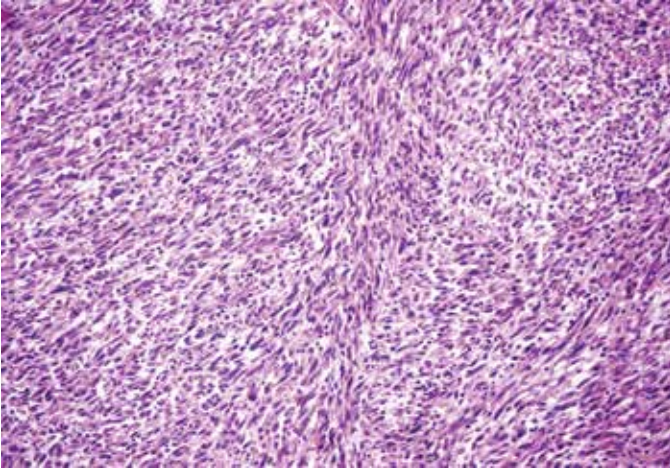


Resim 2. Tümör hem epitelyal hem de sarkomatöz komponentlerden oluşmaktadır (HEx100)

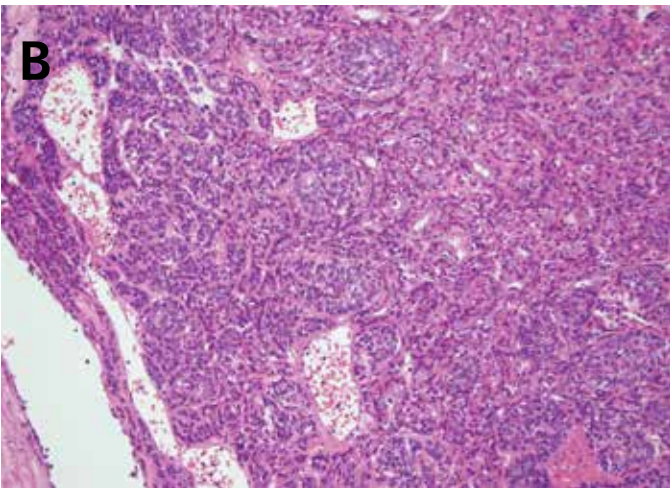
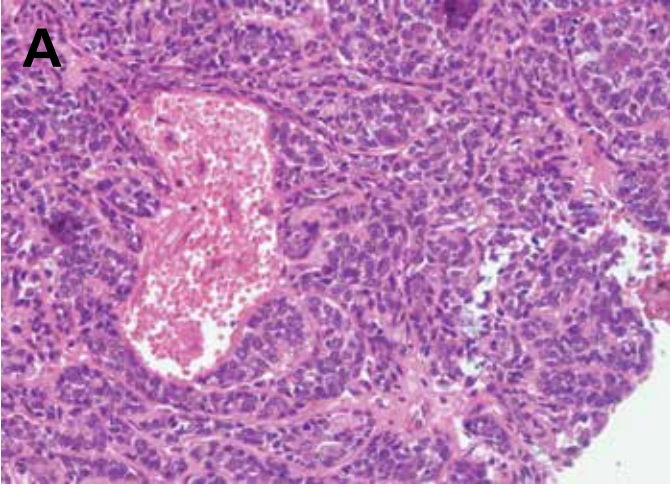
Tablo 1. İmmunhistokimyasal değerlendirme

	Kaynak	Epitelyal komponent	Sarkomatöz komponent
CK (AE1/AE3)	Cell Marque	+ *	-
EMA	Neomarkers	+ *	-
CK 20	Novocastra	-	-
p63	Neomarkers	-	+ **
Vimentin	Neomarkers	-	+ *
SMA	Neomarkers	-	-
Ber-Ep4	Cell Marque	+ **	-
CD56	Neomarkers	+ ***	-
PGP 9,5	Novocastra	-	+ *
CD10	Neomarkers	-	-
S100	Neomarkers	+ ***	+ *
HMB 45	Genemed	-	-
Melan A	Novocastra	-	-
p53	Neomarkers	+ *	+ *

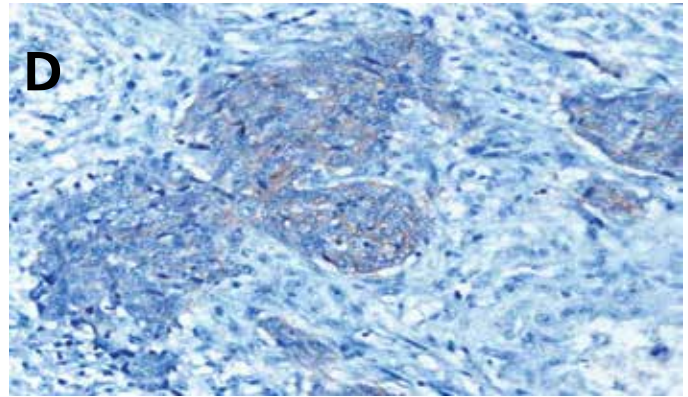
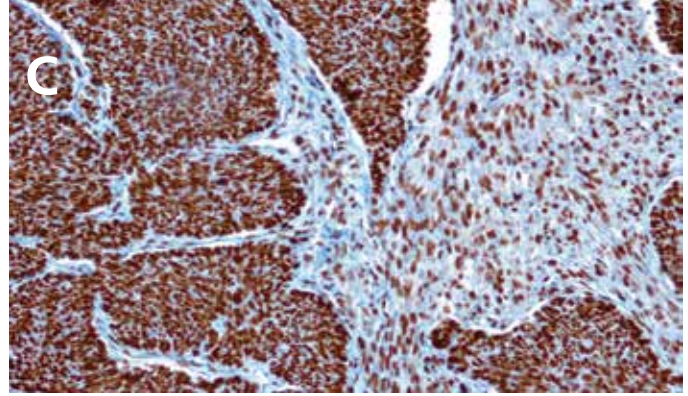
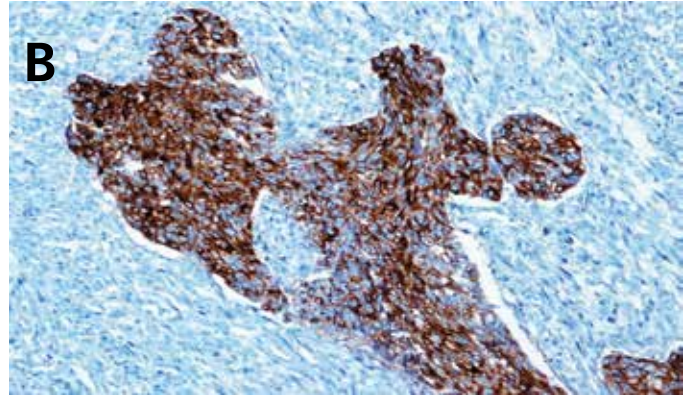
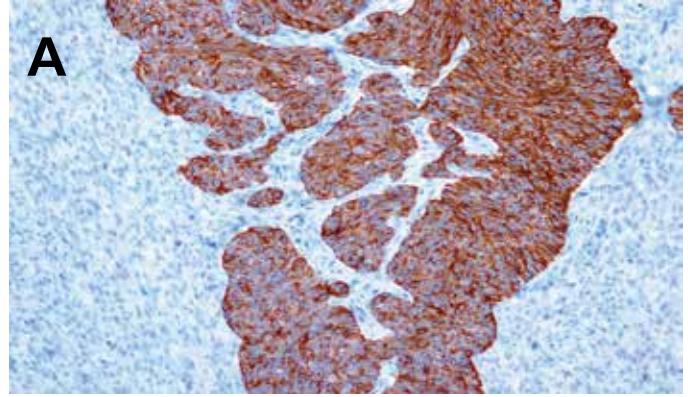
CK: Sitokeratin, EMA: Epitelyal membran antijeni, SMA: Düz kas aktini, * Diffüz ve yoğun boyanma, **Fokal ve zayıf boyanma, ***İmmunoreaktivite sadece glandüler diferansiyasyon alanlarında görülmektedir



Resim 3. Sarkomatöz komponent malin periferik sinir kılıfını tümörü yönünde düşündüren, kıvrıntılı nüveli, malin iğsi hücrelerden oluşmaktadır (HEx200)



Resim 4. A: Spiradenoma alanı iki tip hücreden oluşmaktadır: Periferde yerleşimli küçük koyu kromatinli hücreler ve bunların ortasında daha büyük açık renkli atipi göstermeyen hücreler şeklinde (HEx200), B: Tipik benin spiradenom komşuluğunda malin transformasyon gösteren yer yer glandüler yapılar oluşturan malin epitelyal hücreler (HEx100)



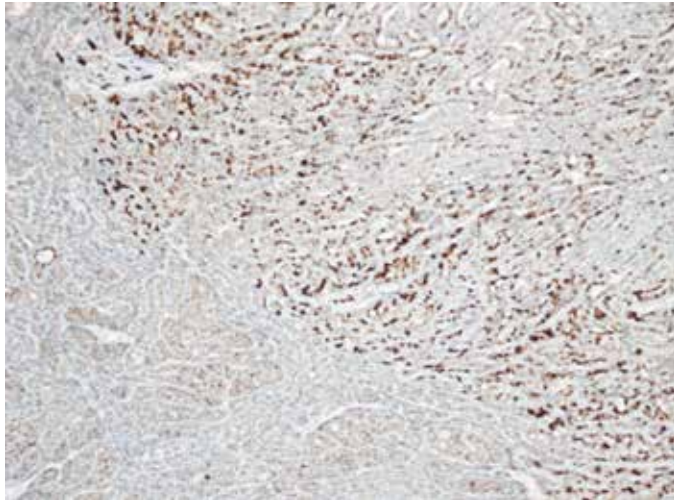
Resim 5. Epitelyal komponentte pankeratin (A) (x200), EMA (B) (x200) pozitifiti. Hem epitelyal hem de sarkomatöz komponentlerden p53 ile pozitifiti (C) (x200). Epitelyal komponentte Ber-Ep4 ile fokal zayıf immunreaktivite mevcuttu (D) (x200)

Sarkomatöz komponentte PGP 9,5 ve S-100 antikorlarıyla pozitiflik malin periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) yönünde diferansiasyon olarak yorumlandı (Resim 7 a,b,c). Ek olarak sarkomatöz alanlarda vimentin, CD10, p53 antikorları pozitif iken birkaç alanda p63 ile fokal ve soluk boyanma izlendi. Ki 67 ile proliferatif aktivite %70-%80 civarında olup her iki komponentte dağılımı yaklaşık olarak eşitti (Resim 8). Morfolojik ve immunhistokimyasal bulgular doğrultusunda tümör, primer kutanöz adneksiyal karsinosarkom olarak yorumlandı. KS tanısı konulduktan sonra yapılan hastanın sistemik taramasında, ekstrakutanöz yayılım saptanmadı. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile sistemik tutulumu ait bulguya rastlanmadı.

Tartışma

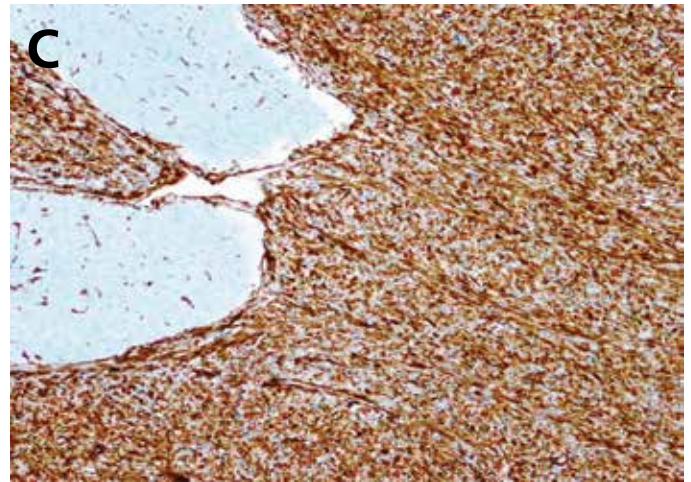
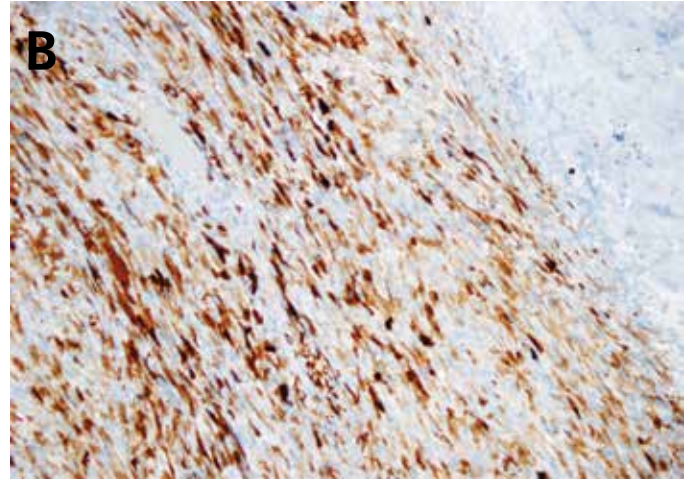
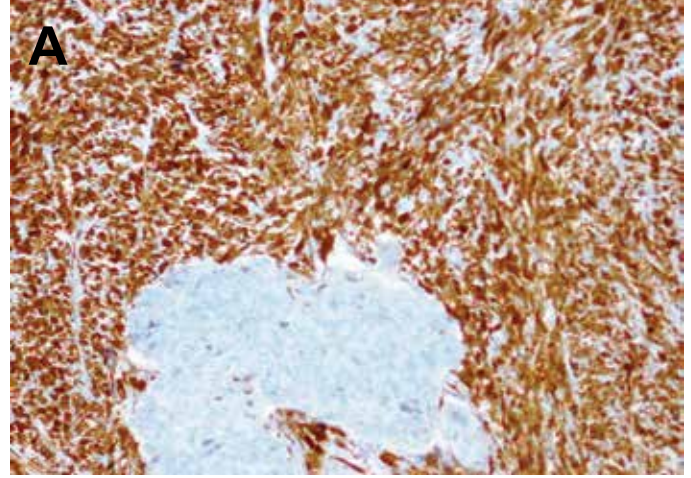
Primer kutanöz KS ilk defa Dawson tarafından 1972'de tarif edilen nadir bir tümördür⁹. Literatürde şimdiye kadar 65 primer kutanöz KS olgusu bildirilmiştir⁸. Tran ve ark.⁶, primer kutanöz KS tanısı için, epitelyal ve mezenkimal komponentler arasında keskin sınır olması ve sarkomatöz komponentte sitokeratin ekspresyonunun olmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu kriterler tam olarak uygulandığı takdirde literatürdeki 65 olgu sayısında azalma olabilir. Olgumuz ise bu kriterleri tam olarak karşıladığından primer kutanöz KS tanısını hak etmektedir. Epidermal KS'ler, epitelyal komponenti bazal ya da skuamöz hücreli karsinomdan oluşan, güneşe maruz kalan bölgelerde görülen, genellikle yaşlı erkeklerde, kısa sürede gelişen tümörlerdir. Adneksiyal KS'ler ise genellikle uzun süreli-bazen 10 yıldan fazla-deri tümörüne sahip, daha genç yaşta izlenen tümörlerdir⁶. Bizim olgumuz şüpheli uzun süreli lezyon hikayesi olan, iki ayda hızla büyüyen kitleye sahip yaşlı bir erkekti. Tümör güneş görmeyen bir alanda yerleşmişti. Bazal hücreli karsinomu hatırlatan periferik palizadlanma gösteren, solid adalar halindeki hücrelerin yanı sıra, sarkomatöz komponentten keskin sınırla ayrılan spiradenom ve spiradenokarsinom alanlarına sahipti. Bu bulgular doğrultusunda adneksiyal KS olarak yorumlandı.

Adneksiyal KS'lerde yapılan 18 olguluk meta-analize göre, kutanöz KS'lerde en sık görülen epitelyal komponent spiradenokarsinom (%56) iken, bunu proliferatif trikollemal kistik karsinomun (%22), konvansiyonel adenokarsinomun (%17), matrikal karsinomun (%6) ve



Resim 6. Spiradenom alanları p53 negatifken, spiradenokarsinom alanlarında p53 ekspresyonu saptandı (x100)

porokarsinomun (%6) takip etiği bildirilmektedir⁶. Adneksiyal KS'lerin, epidermal KS'lere göre çok daha kötü prognoza sahip olduğu (beş yıllık hastaliksız sağ kalım yüzdesi %25'e karşı %75) öne sürülmüştür¹⁰. Tüm kutanöz KS'lerin lokal rekürrens oranı %19, rejyonel lenf nodu tutulumu

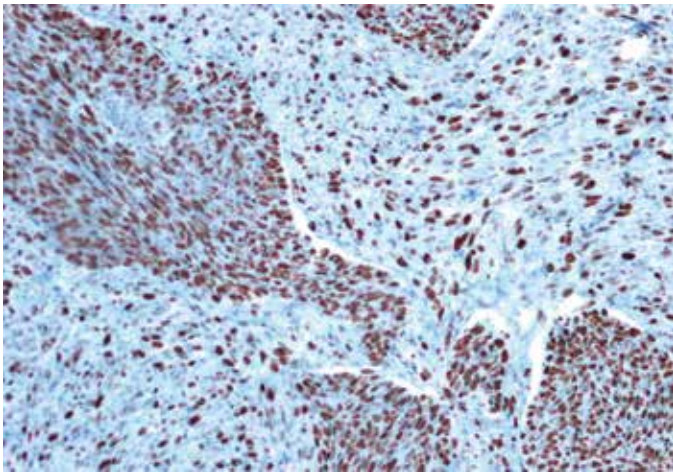


Resim 7. Sarkomatöz komponentte PGP 9,5 (A) (x100) ve S-100(B) (x100) pozitifliği malin periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) yönünde diferansiasyon olarak yorumlandı. Vimentin de pozitifliği (C) (x100)

%19, viseral metastaz oranı %26 ve beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %50'dir⁶. Olgumuzun bir başka ilginç özelliği sarkomatöz komponentin histopatolojik ve immunhistokimyasal olarak malin periferik sinir kılıfı tümörü yönünde diferansiyasyon göstermesiydi. Bununla birlikte epidermal ve adneksiyal KS'lere eşlik eden mezenkimal komponentin en sık atipik fibrosantom, osteosarkom ve kondrosarkom olduğu bildirilmiştir⁶. İzole vakalarda leiomyosarkom, rbdomyosarkom ve fibrosarkom raporlanmıştır⁶. Bildiğimiz kadarıyla olgumuz literatürde bildirilen periferik sinir kılıf diferansiyasyonu gösteren ilk olgudur. Bununla birlikte, sarkomatöz komponentin prognoza etkisi olmadığı iddia edilmiştir⁶.

Hastaliksız sağ kalım için yapılan analizlerde, kötü prognozu gösteren faktörlerin hızlı gelişen veya uzun süreli (>3 yıl) tümör hikayesi, rejyonel lenf nodu metastazı, adneksiyal diferansiyasyon, genç yaş (<65 yaş) ve tümör çapı (>2cm) olduğu belirtilmiştir⁶. Gövdede yerleşimi de kötü prognoz kriterleri arasındadır⁶. Olgumuzda genç yaş ve lenf nodu tutulumu dışında, tüm kötü prognoz parametreleri mevcuttu. Bununla birlikte, tümörün total eksizyonundan sonraki altı aylık takibinde tüm sistemik muayene ve PET taraması sonrası, rekürrens ya da ekstrakutanöz yayılım lehine bulguya rastlanmadı. Bununla beraber bu süre prognoz hakkında kesin yorum yapmak için kısa bir süredir.

İğsi hücreli (sarkomatoid) skuamöz karsinom, trikoblastik karsinom, sarkomatoid komponent içeren bazal hücreli karsinom, malin melanom, leiomyosarkom, Merkel hücreli karsinom ve kollüzyon tümörü primer kutanöz KS'nin ayırıcı tanısı içerisine alınabilir. Hem histopatolojik hem de immunhistokimyasal bulgular bu tümörleri ayırmamıza yardımcı olmuştur. Sarkomatöz komponentte pankeratin ve epitelyal komponentte p63 ekspresyonunun olmaması iğsi hücreli (sarkomatoid) skuamöz karsinomdan uzaklaştırmıştır. KS'lerde epitelyal ve sarkomatöz komponentler arasında kademeli geçişin olmayıp, keskin sınırlarla ayrılması ayırıcı tanıda diğer bir yardımcı özelliktir. Morfoloji ile birlikte CK20, SMA, Melan A ve HMB-45 negatifliği Merkel hücreli karsinom, leiomyosarkom ve malin melanomdan ayırımına yardımcıdır.



Resim 8. Ki 67 ile proliferatif aktivite %70-%80 civarında olup her iki komponentte dağılımı yaklaşık olarak eşitti (x100)

Kollüzyon tümör, aynı anatomik lokalizasyonda yan yana gelişen iki farklı histolojide malin tümörü tarif etmek için kullanılır. Kollüzyon tümöründen farklı olarak, bizim vakamızda epitelyal ve sarkomatöz komponentler geçiş zonu olmaksızın bir arada bulunmaktaydı.

p53 genindeki değişimlerin, non-melanomatöz deri kanserlerinin gelişiminde erken bir adım olduğu düşünülmektedir¹¹. İmmunhistokimyasal olarak, nükleusların devamlı ve yoğun boyanması şeklinde görülen kompakt patern, p53 mutasyonu ile bağdaşmaktadır. Olgumuz güneş görmeyen lokalizasyonda olmasına rağmen, p53'ün hem epitelyal ve hem de sarkomatöz komponentlerde yoğun ve diffüz boyanması, p53'ün KS patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu monoklonal (diverjans) hipotezi de desteklemektedir.

KS'de tek etkili tedavi hala cerrahidir. Literatürde Grant ve ark.'na¹² göre adjuvan radyoterapinin başarılı olmadığı belirtilmiştir.

Sonuç

Olgumuz malin periferik sinir kılıfı tümörü yönünde diferansiyasyon gösteren ilk primer kutanöz KS olgusu olması nedeniyle ilginçtir. Bu tümörler kötü prognozlu tümörler olarak kabul edilmektedir. Hızlı gelişen tümör veya uzun süreli (>3 yıl) tümör hikayesi, rejyonel lenf nodu metastazı, adneksiyal diferansiyasyon, genç yaş (<65 yaş) ve tümör çapı (>2cm) gibi prognostik faktörlerin belirlenmesi daha agresif tedavi ve yakın takip için gereklidir.

Kaynaklar

1. Baschinsky DY, Chen JH, Vadmal MS, Lucas JG, Bahnsen RR, Niemann TH: Carcinosarcoma of the urinary bladder-an aggressive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1172-8.
2. Kurian KM, Al-Nafussi A: Sarcomatoid/metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological study of 12 cases. Histopathology 2002;40:58-64.
3. Donner LR: Uterine carcinosarcoma with complete sarcomatous overgrowth mimicking pure embryonal rhabdomyosarcoma. Int J Gynecol Pathol 2003;22:89.
4. Pankowski J, Grodzki T, Janowski H, Parafiniuk W, Wojcik J: Carcinosarcoma of the lung. Report of three cases. J Cardiovasc Surg (Torino) 1998;39:121-5.
5. Ansari-Lari MA, Hoque MO, Califano J, Westra WH: Immunohistochemical p53 expression patterns in sarcomatoid carcinomas of the upper respiratory tract. Am J Surg Pathol 2002;26:1024-31.
6. Tran TA, Muller S, Chaudhri PJ, Carlson JA: Cutaneous carcinosarcoma: adnexal vs. epidermal types define high- and low-risk tumors. Results of a meta-analysis. J Cutan Pathol 2005;32:2-11.
7. Thompson L, Chang B, Barsky SH: Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 1996;20:277-85.
8. Montgomery E, Fisher C: Myofibroblastic differentiation in malignant fibrous histiocytoma (pleomorphic myofibrosarcoma): a clinicopathological study. Histopathology 2001;38:499-509.
9. Dawson EK: Carcino-sarcoma of the skin. J R Coll Surg Edinb 1972;17:243-6.
10. Fernandez-Acenero MJ, Manzarbeitia F, Mestre de Juan MJ, Requena L: Malignant spiradenoma: report of two cases and literature review. J Am Acad Dermatol 2001;44(2 Suppl):395-8.
11. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, et al. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res 2003;9:228-34.
12. Syme-Grant J, Syme-Grant NJ, Motta L, Stevenson JH, Evans AT: Are primary cutaneous carcinosarcomas underdiagnosed? Five cases and a review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2006;59:1402-8.