

Akciğerin Pleomorfik Karsinomunun Sitopatolojik Özellikleri: Olgu Sunumu

Cytopathologic Features of Pleomorphic Carcinoma of the Lung: Case Report

Adile Ferda DAĞLI, Özlem ÜÇER

*Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, TÜRKİYE
Department of Pathology, Firat University, Faculty of Medicine, ELAZIĞ, TURKEY*

ÖZ

Akciğerin pleomorfik karsinomu sarkomatoid karsinomun bir alt tipi olup esas olarak az diferansiye küçük hücre dışı akciğer karsinomu olarak sınıflandırılmaktadır. Oldukça ender görülen bu tümör, tüm akciğer malignitelerinin yaklaşık %0,3-1,3'ünü oluşturur. Sitolojilerinde malign iğsi ve/veya dev hücrelere, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ya da büyük hücreli karsinom gibi malign epitelyal elemanların eşlik ettiği görülür.

Olgumuz 76 yaşında kadın hasta göğüs ve sırt ağrısı şikayetiyle başvurdu. Çekilen toraks BT'de sol akciğer üst lobda periferik yerleşimli yaklaşık 5x3 cm boyutlarında düzgün kenarlı solid kitle lezyonu görüldü. Yapılan transtorakal ince iğne aspirasyon sitolojisinde miksoid bir matris içerisnde bifazik özellik gösteren atipik hücrelere rastlandı. Bunların bir kısmının, nükleol belirginliği gösteren düzensiz sınırlı, oval nükleuslu iğsi hücreler olduğu, bir kısmının ise geniş sitoplazmalı, makronükleollü, egzantrik nükleuslu epitelyal hücreler olduğu dikkati çekti. Bu bulgularla pleomorfik karsinom tanısı verildi ve sitolojik tanı histopatoloji ile doğrulandı.

Pleomorfik karsinom; ender görülmesi, kesin tanı kriterlerinin olmaması ve sitolojik özelliklerinin diğer akciğer tümörlerine benzemesi nedeniyle tanıda zorluklara neden olan az diferansiye bir küçük hücre dışı akciğer karsinomudur.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, Pleomorfik karsinom, Sitolojik tanı

ABSTRACT

Pleomorphic carcinoma of the lung is a subtype of sarcomatoid carcinoma and essentially classified as a poorly-differentiated, non-small cell lung carcinoma.

Being a very rare tumor, it constitutes 0.3-1.3% of all malignancies of the lung. Cytology reveals malignant fusiform and/or giant cells, accompanied by malignant epithelial elements like squamous cell, adeno or large cell carcinoma.

Our case, a 76-year-old female patient, presented with chest and back pain. Thoracic CT showed a well-demarcated solid mass of 5x3 cm located peripherally in the left upper lobe of the lung. Trans-thoracic fine needle aspiration cytology showed atypical cells with a biphasic character in a myxoid matrix. It was noted that of these, some were poorly-demarcated fusiform cells with oval nuclei and marked nucleoli, while others were epithelial cells with eccentrically placed nuclei, large cytoplasm and macronucleoli. The patient was diagnosed as pleomorphic carcinoma on the basis of these findings, and the cytological diagnosis was confirmed by histopathology.

Pleomorphic carcinoma is a poorly-differentiated non-small cell lung carcinoma, which poses diagnostic difficulties. As it is rare, it lacks decisive diagnostic criteria and has cytological characteristics resembling those of other lung tumors.

Key Words: Lung, Pleomorphic carcinoma, Cytological diagnosis

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü sarkom ya da sarkom benzeri komponentler içeren heterojen bir grup küçük hücre dışı akciğer karsinomunu (KHDAK) sarkomatoid karsinom başlığı altında toplamıştır (1). Sarkomatoid karsinomun (SK) epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon sürecini temsil eden beş alt grubu tanımlanmış olup bunlar; pleomorfik karsinom (PK), iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastomdur (1). Pleomorfik

karsinom, hücrelerin en az %10'unu iğsi ya da dev hücreli sarkomatoid komponentin oluşturduğu az diferansiye adenokarsinom (AK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ya da büyük hücreli karsinom olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Aslında PK primer olarak oral kavite, larinks, meme, böbrek, mesane, uterus ve konjunktivada bildirilmiştir (3,4). Son döneme kadar kriterleri belki de çok tartışmalı olduğu için pulmoner parankimde tanımlanan az sayıda olgu vardır (4). Tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %0,3-1,3'ünü

Geliş Tarihi/Received : 02.04.2010

Kabul Tarihi/Accepted : 07.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence: Özlem ÜÇER

*Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, TÜRKİYE/
Department of Pathology, Firat University, Faculty of Medicine, ELAZIĞ,
TURKEY*

E-posta/E-mail: ozlem3r@hotmail.com Tel/Phone: +90 424 233 35 55

oluşturan bu ender tümörün iki hücre komponentini birden bulundurması bifazik malign neoplazm olarak kabul edilmesine neden olmuştur (1,4).

Ender görülmesi yanısıra histolojik heterojenitesi nedeniyle sitolojik tanıda zorluğa neden olan PK olgusunu sunmayı amaçladık.

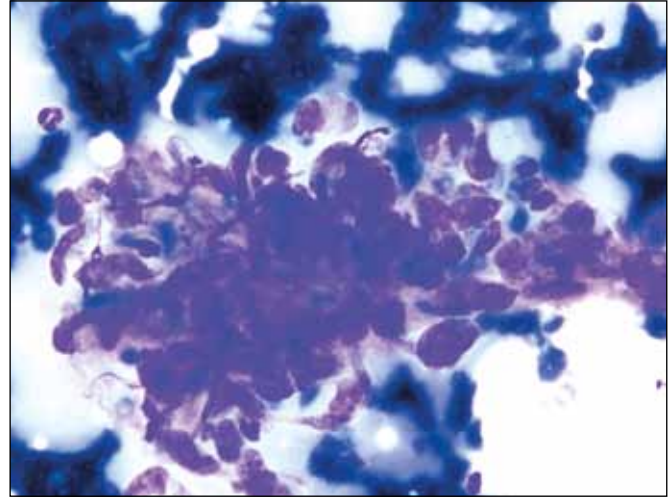
OLGU SUNUMU

Olgumuz 76 yaşında kadın hasta göğüs ve sırt ağrısı şikayeti ile başvurdu. Çekilen toraks BT'de sol akciğer üst lobda periferik yerleşimli yaklaşık 5x3 cm boyutlarında düzgün kenarlı solid kitle lezyonu görüldü. Yapılan transtorakal ince iğne aspirasyon sitolojisinde miksoid bir matriks içerisinde bifazik özellik gösteren atipik hücrelere rastlandı. Bunların bir kısmının, nükleol belirginliği gösteren düzensiz sınırlı, oval nükleuslu iğsi hücreler olduğu, bir kısmının ise geniş sitoplazmalı, makronükleollü, egzantrik nükleuslu epitelyal hücreler olduğu dikkati çekti (Şekil 1-4). Bu bulgularla pleomorfik karsinom tanısı verildi ve sitolojik tanı histopatoloji ile doğrulandı (Şekil 5, 6).

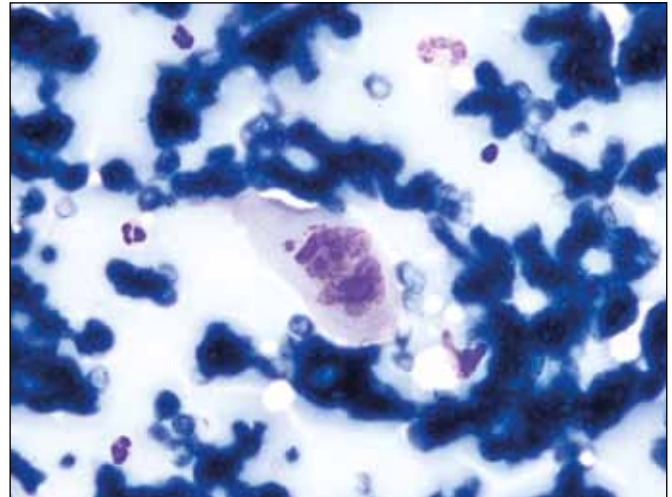
TARTIŞMA

Pleomorfik karsinom daha önceleri bifazik görünümü ve sık birlikteliğinden dolayı SHK'un bir varyantı olarak düşünülüyordu (3). Fakat özellikle AK ile birlikte de görülebildiğinden 1999 yılında ayrı bir grup altında tekrar sınıflandırıldı. Böylelikle ender ve komplike kriterleri olan pleomorfik karsinom olguları nispeten açıklık kazandı (4).

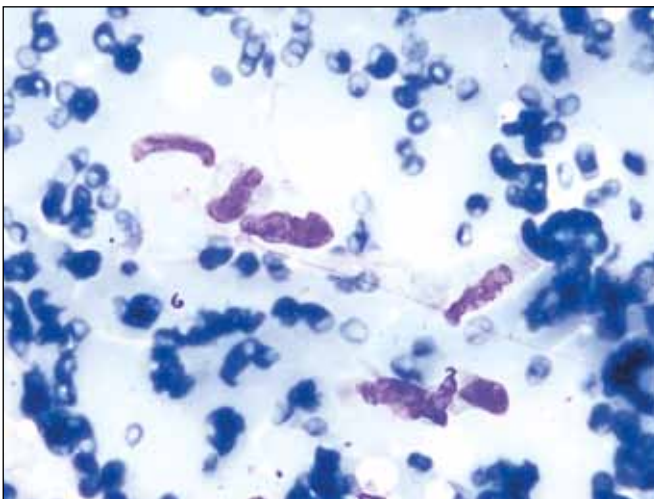
Pleomorfik karsinomun ortalama tanı yaşı 60 olup erkeklerde dört kat daha sık görülür (1, 3). Etiyolojisinde rol oynayan faktörler akciğer tümörlerinin klasik histotiplerine benzer. Sigara içimi ana faktör olup asbest maruziyeti ile ilişkili olabilir (1, 3-5). Olgumuz 76 yaşında



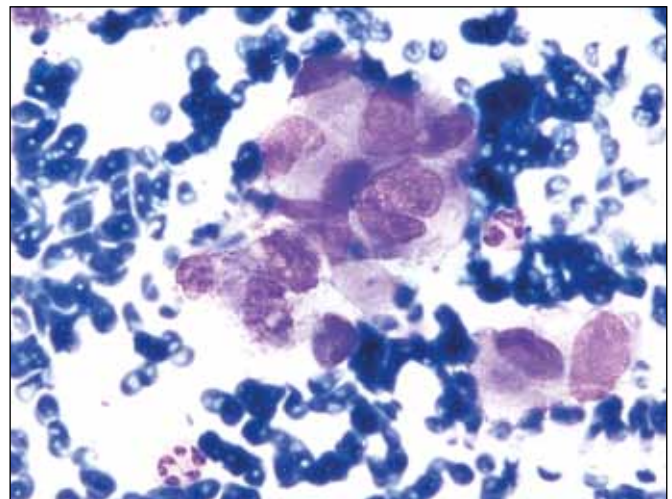
Şekil 2: Pleomorfik karsinomda grup oluşturan iğsi hücreler (MGG, x1000).



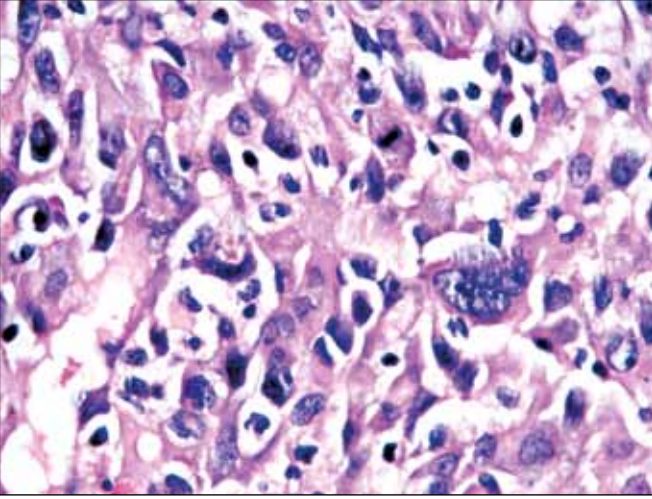
Şekil 3: Pleomorfik karsinomdaki dev hücreler (MGG, x1000).



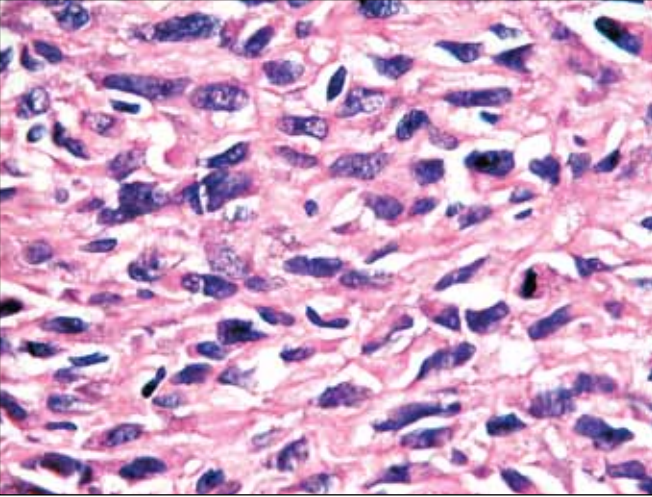
Şekil 1: Pleomorfik karsinomda sarkomatoid komponenti oluşturan iğsi hücreler (MGG, x1000).



Şekil 4: Pleomorfik karsinomda nükleusu periferde yerleşen makronükleollü adenokarsinom hücreleri (MGG, x1000).



Şekil 5: Pleomorfik karsinomda az diferansiye adenokarsinom alanları (H&E, x100).



Şekil 6: Pleomorfik karsinomda sarkomatoid alanlar (H&E, x100).

kadın hasta olup sigara hikayesi ve asbest maruziyeti bulunmamaktadır. Genel olarak sarkomatoid karsinomlar santral/endobronşial ve periferik parankimal tip olarak ikiye ayrılabilir (4). Pleomorfik karsinomun özellikle üst lobu tercih eden ve sıklıkla göğüs duvarını ya da plevrayı invaze etme eğiliminde olan büyük tümörler olduğu bildirilmiştir (1-4). Bu nedenle klinik olarak göğüs ağrısı en sık görülen semptomdur. Santraldeki endobronşial tümörler büyük hava yollarının lümenine protrüde olma eğiliminde olduğundan hastalarda sıklıkla öksürük, hemoptizi ve rekürren pnömoniye bağlı progresif dispne ya da ateş bulunur (1). Olgumuz göğüs ve sırt ağrısı şikayetiyle başvurmuş olup sol akciğer üst lob periferik yerleşimli 5 cm çapında tümörü ve plevral invazyonu mevcuttu. Çevre parankime sınırlı yayıldıklarından ve erken semptom

verdiklerinden endobronşial neoplazmların prognozları erken yayılan ve geç tanı alan periferik tipden daha iyidir (4). Olgumuzda tanı sırasında metastaz saptanmamıştır.

PK yaymalarında malign dev ve/veya iğsi hücreler ile genellikle epitelyal skuamöz ya da AK komponentleri görülür. Glandüler ya da skuamöz diferansiyasyon göstermeyen iğsi hücreler tek tek, gevşek kümeler halinde ya da demetler ve doku fragmanları içinde bulunabilir. Bu hücrelerin nükleus sitoplazma oranı yüksek olup belirgin nükleollü tek, büyük, iğsi nükleusa sahiptir. Arada miksoid matriks fragmanları da saptanabilir. Histolojik heterojeniteye bağlı sitoloji ya da küçük biyopsi spesmenlerinde pleomorfik karsinom tanısından ender olarak şüphelenilir. Tümörün az diferansiye olması nedeniyle sitolojiye dayanarak kesin tanı verilmesi imkansızdır (5). Kesin tanı için cerrahi eksizyon gerekebilir (1). Olgumuza ait yaymalarda kanamalı bir zeminde tek tek ve gruplar halinde nükleus sitoplazma oranı artmış, nükleol belirginliği gösteren, düzensiz nükleer sınırlara sahip, oval nükleuslu pleomorfik görünümde iğsi/dev hücreler yanı sıra baskın komponent olarak geniş sitoplazmalı, makro-nükleol içeren, ekzantrik yerleşimli nükleuslara sahip epitelyal hücreler mevcuttu. PK genellikle operasyondan sonraki rezeksiyon materyallerinde tanı verildiği belirtilmiş olup, olgumuz ince iğne aspirasyon sitolojisinde iki farklı hücre komponentinin olması nedeniyle PK olabileceği şeklinde yorumlandı ve histopatoloji ile tanı doğrulandı. Olguya ait materyalin histopatolojik incelemesinde ise baskın olarak az diferansiye adenokarsinom alanları yanısıra iğsi şekilli hücrelerin oluşturduğu demetlerden oluşan sarkomatoid alanlar izlendi.

PK'da iğsi hücrelerdeki intermediate filamentler sitokeratinlerle fokal boyanma gösterirken vimentin ile yoğun boyanma görülür. Vimentin haricinde aktin, desmin, miyozin ve S-100 gibi mezenkimal antikorlardan hiçbirinin sarkomatöz alanlarda ekspresyonu yoktur (4). Belirgin karsinomatöz komponent yoksa diğer SK tipleriyle ve primer ya da metastatik sarkomlar (fibrosarkom, pleomorfik malign fibröz histiyositom, leiomyosarkom, folliküler dentritik hücreli sarkom, anjiosarkom, sinovyal sarkom gibi) ile karışabilir. Keratin antikorları ve EMA epitelyal diferansiyasyonu göstermede kullanılabilir (1, 6). TTF-1 ve sitokeratin 7'nin PK'un pulmoner orijinini desteklemede son derece faydalı olduğu bildirilmiştir (6). Plevral hattı tutan PK'u sarkomatoid ya da bifazik mezotelyomadan ayırt etmek zordur (2). Çünkü küçük biyopsi örneklerinde plevral invazyon varsa iğsi hücre komponentine sahip olduğundan mezotelyoma ile karışabilir. Sarkomatoid mezotelyoma ile periferik PK'un ayırıcı tanısında podoplanin, kalretinin ve D2-40 ile yapılan çalışmalar olmasına rağmen birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı saptanmıştır (2). Ayrıca inflamatuvar bir zeminde

masum hücreler olduğunda reaktif lezyonları, inflamatuvar pseudotümörü, bronşiolitis obliterans ve organize pnömoniye taklit edebilir (6). Özellikle PAP boyanan ve hücresel açıdan yeterli olmayan iğsi hücrelerin baskın olduğu yaymalar karsinoid tümör ile de karıştırılabilir.

Pleomorfik karsinomun histogenetik olarak iki farklı malign elementin bağımsız transformasyondan sonra birleşerek (collision) değil de çok yönlü diferansiyasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Buna göre multipotansiyel akciğer dokusundaki tek hücre klonundan karsinomatöz ve sarkomatöz diferansiyasyon ortaya çıkmaktadır (1,3,4). Ayrıca sarkomatöz alanlarda görülen epitelyal diferansiyasyon da bu görüşü desteklemektedir (4).

Zıttını iddia edenler olmasına rağmen PK'un KHDAK'nun diğer histolojik tiplerine göre daha agresif klinik gidiş ve daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (1,3,5,6). Hatta Fishback ve ark.nın çalışmasında prognozun küçük hücreli karsinomdan bile daha kötü olduğu ileri sürülmüştür (7). Fakat enderliğinden dolayı malignite derecesi ve klinik davranışı hala tartışmalıdır (2,3,8). Adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin prognostik önemi tartışmalıdır (1,3,4). Olgumuz pleomorfik karsinom tanısı aldıktan sonra klinik tarafından inoperable kabul edilip palyatif tedavi verilerek taburcu edildi.

Sonuç olarak pleomorfik karsinom; nadir görülmesi, kesin tanı kriterlerinin olmaması ve sitolojik özelliklerinin diğer akciğer tümörlerine benzemesi nedeniyle tanıda zorluklara neden olan az diferansiye bir küçük hücre dışı akciğer karsinomudur.

KAYNAKLAR

1. **Corrin B, Chang YL, Rossi G, Koss MN, Geisinger K, Wick MR, Nappi O, Finkelstein SD, Nakatani Y:** Sarcomatoid carcinoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Haris CC (Eds): WHO classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC Press, 2004, 53-59
2. **Kenmotsu H, Ishii G, Nagai K, Nakao M, Kawase A, Kojika M, Murata Y, Nishiwaki Y, Ochiai A:** Pleomorphic carcinoma of the lung expressing podoplanin and calretinin. *Pathol Int* 2008, 58: 771-774
3. **Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, Meda S:** Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004, 78:1742-1747
4. **Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT:** Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001, 34:91-97
5. **Zafar N, Johns CD:** Pleomorphic (Sarcomatoid) carcinoma of lung-cytohistic and immunohistochemical features. *Diagn Cytopathol* 2011, 39:115-116
6. **Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N, Longo L, Maiorana A, Brambilla E:** Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003, 27:311-324
7. **Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN:** Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994, 73: 2936-2945
8. **Hong JY, Choi MK, Uhm JE, Park MJ, Lee J, Park YH, Ahn JS, Park K, Han JH, Ahn MJ:** The role of palliative chemotherapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *Med Oncol* 2009, 26:287-291