

Καρκινοσάρκωμα ανώτερης αναπνευστικής οδού: κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη

Χατζηπαντελής Π., Καφίρη Γ., Πρίφτης Δ., Στεφανάδη Ε.,
Παπαδημητρίου Κ.

Carcinosarcoma of the upper respiratory tract. A case report.
Chatzipantelis P., Kafiri G., Priftis D., Stefanadi E., Papadimitriou K.
Department of Pathology, General Hospital of Athens «Hippokration»

We report the case of a 52-year-old male patient, admitted in our hospital with a tumor in the left cervical area. Excision of the tumor and cervical lymphadenectomy were performed; the histological examination revealed a metastatic poorly-differentiated squamous-cell carcinoma. The same patient had recurrences after 4 and 4.5 years at the base of the tongue. Histological and immunohistochemical examination revealed a spindle-cell carcinosarcoma in both cases. Six months later, two recurrences emerged in the laryngeal epiglottal area and oral cavity, which led to total laryngectomy. Histological examination revealed a poorly-differentiated neoplasm with increased cellularity consisting of large spindle-cells with brisk mitotic activity; their immunophenotype was consistent with a neoplasm of mesenchymal origin. In the consecutive recurrences, the primary neoplasm was even less differentiated, whereas in the last one it underwent total mesenchymal metaplasia to smooth muscle cells.

Key words: Upper aerodigestive tract, spindle-cell carcinosarcoma

Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό ασθενούς 52 ετών, ο οποίος προσήλθε τον Ιανουάριο του 2001 με μόρφωμα στην αριστερή τραχηλική χώρα. Έγινε εξαίρεση του μορφώματος και τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός, ενώ η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μεταστατικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης. Ο ίδιος ασθενής μετά από 4 και 4,5 χρόνια παρουσίασε δύο υποτροπές στη βάση της γλώσσας. Ο ιστολογικός και ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος και στις δύο περιπτώσεις έδειξε ατρακτοκυτταρικό καρκινοσάρκωμα. Μετά από 6 μήνες εμφάνισε πάλι δύο υποτροπές στην επιγλωττιδική περιοχή του λάρυγγα και στη στοματική κοιλότητα και έτσι υποβλήθηκε σε ολική λαρυγγεκτομή. Ο ιστολογικός έλεγχος έδειξε ένα

χαμηλής διαφοροποίησης νεόπλασμα από μεγάλα ατρακτοειδή κύτταρα με έντονη μιτωτική δραστηριότητα και κυτταροβρίθεια, ο ανοσοφαινότυπος των οποίων αντιστοιχούσε σε μεσεγγυματικής προέλευσης νεόπλασμα. Στις συνεχόμενες υποτροπές του αρχικού νεοπλασματος αυτό αδιαφοροποιείται, ενώ στην τελευταία έχει υποστεί πλήρη μεσεγγυματική μετάπλαση προς λείες μυϊκές ίνες. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται τα σπάνια κλινικοπαθολογικά ευρήματα αυτού του νεοπλασματος.

Λέξεις-κλειδιά: Ανώτερη αναπνευστική οδός, ατρακτοκυτταρικό καρκινοσάρκωμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

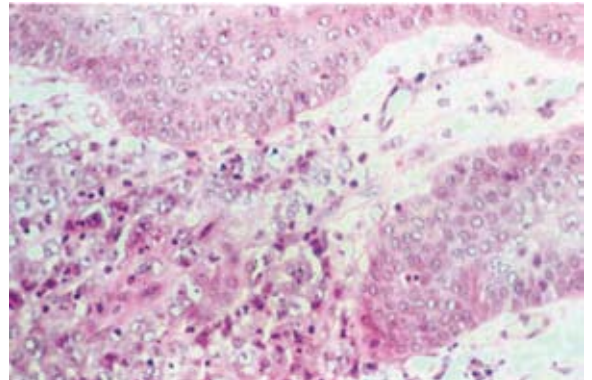
Το καρκινοσάρκωμα ανώτερης αναπνευστικής οδού συνεχίζει να αποτελεί μία από τις πιο δύσκολες διαγνωστικές προκλήσεις για τους παθολογοανατόμους. Μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ατρακτοειδών κυττάρων, σαρκωματικού τύπου στρώμα και ελάχιστη παρουσία συμβατικού τύπου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, διηθητικού ή in-situ^{1,2}. Ανοσοϊστοχημικά τα ατρακτοειδή κύτταρα είναι θετικά στις χρώσεις κερατίνης, ενώ τα υπερδομικά χαρακτηριστικά τους με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι κοινά με αυτά των επιθηλιακών κυττάρων^{3,5}. Οι περιοχές που προσβάλλονται κατά φθίνουσα σειρά είναι: ο λάρυγγας, η στοματική κοιλότητα, ο υποφάρυγγας και η ρινική κοιλότητα.⁶ Παρουσιάζουμε μία περίπτωση καρκινοσαρκώματος με συνεχόμενες υποτροπές στη στοματική κοιλότητα και στην επιγλωττίδα με απρόσμενη ιστολογική και βιολογική εξέλιξη.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

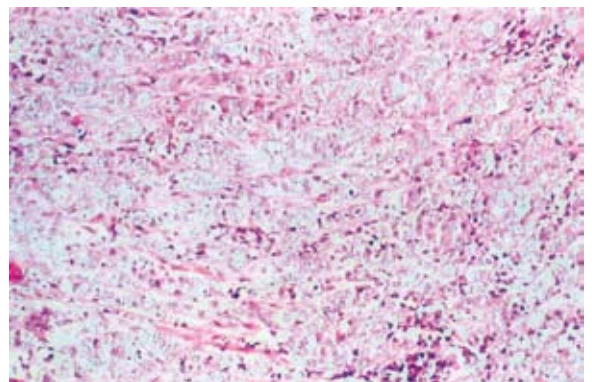
Ασθενής άνδρας 52 ετών προσήλθε το 2001 με μάζα στην αριστερή τραχηλική χώρα. Υποβλήθηκε σε εκτομή του μορφώματος και λεμφαδενικό καθαρισμό της περιοχής. Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε έναν όγκο λευκωπό, σκληροελαστικής συστάσεως διαστάσεων 2,5x3x3,5 εκ., ο οποίος ιστολογικά αντιστοιχούσε σε ένα χαμηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Εικόνα 1α, 1β). Οι λεμφαδένες ήταν ελεύθεροι διήθησης. Ο ασθενής υποβλήθηκε και σε ακτινοβολία.

Σε 4 και 4,5 χρόνια αντίστοιχα εμφάνισε 2 υποτροπές. Στην πρώτη περίπτωση με μόρφωμα στη βάση της γλώσσας μεγαλύτερης διαμέτρου 3,5 εκ. ιστολογικά, ο όγκος ήταν ιδιαίτερα κυτταροβριθής, αποτελούνταν από ατρακτο-

ειδή ως επί το πλείστον κύτταρα, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους με πολλές μιτώσεις (Εικόνα 2α). Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος που έγινε έδειξε CAM 5.2 (+), EMA (+) (Εικόνα 2β),

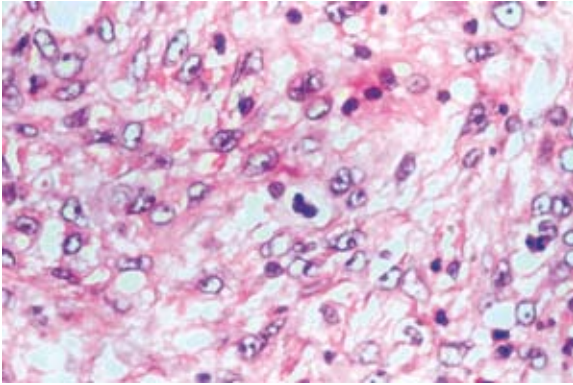


Εικόνα 1α. Χαμηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σε γειτνίαση με το επιφανειακό δυσπλαστικό επιθήλιο (A&H x 400).

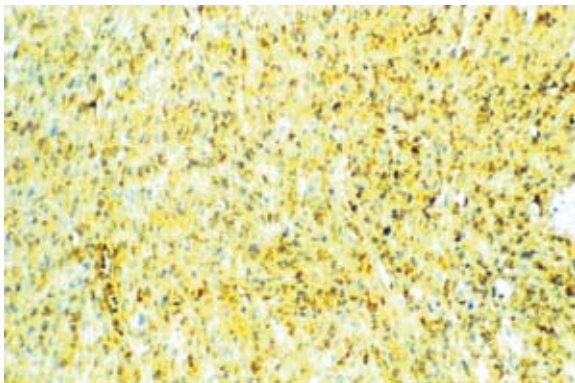


Εικόνα 1β. Χαμηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με παρουσία άτυπων μεγάλων σε μέγεθος κυττάρων και παρουσία αρκετών μιτώσεων (A&H x 200).

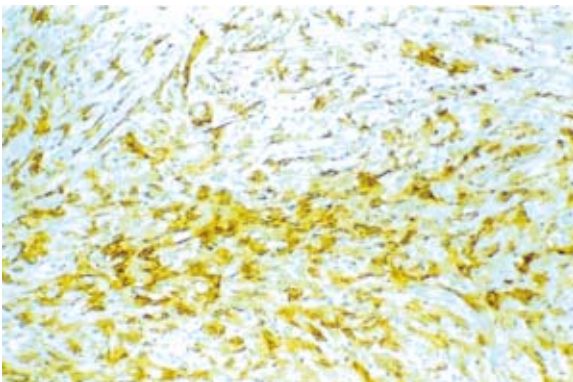
SMA (+) (Εικόνα 2γ), Vim (+). Η ιστολογική διάγνωση που τέθηκε ήταν ατρακτοειδές καρ-



Εικόνα 2α. Μεγάλα ατρακτοειδή κύτταρα με διαυγείς πυρήνες, εμφανές πυρήνιο και παρουσία μιτώσεων (A&Hx 400).



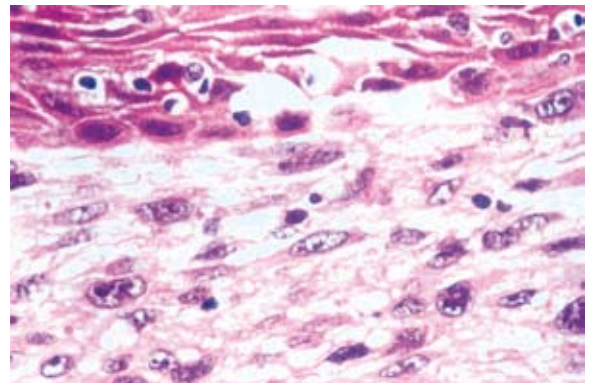
Εικόνα 2β. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της EMA στα κύτταρα του όγκου (x 200).



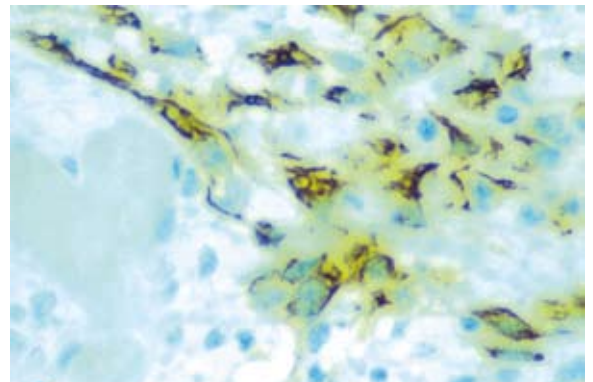
Εικόνα 2γ. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της SMA στα ατρακτοειδή κύτταρα του όγκου (x 200).

κινোসάρκωμα. Η δεύτερη υποτροπή αφορούσε μόρφωμα στο δεξιό πλάγιο και στη βάση της γλώσσας μεγαλύτερης διαμέτρου 2,1 εκ. που ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά αντιστοιχούσε σε ατρακτοκυτταρικό καρκινোসάρκωμα. Ο ασθενής υποβλήθηκε συμπληρωματικά σε νέο κύκλο ακτινοβολιών.

Μετά από 6 μήνες περίπου προσήλθε πάλι με μόρφωμα αρχικά στην επιγλωττιδική χώρα και μετέπειτα στη στοματική κοιλότητα. Στην πρώτη περίπτωση υποβλήθηκε σε ολική λαρυγγεκτομή. Μακροσκοπικά το μόρφωμα είχε διαστάσεις 5x2,5x2 εκ. και ιστολογικά είχε την ίδια εικόνα με τις προηγούμενες υποτροπές (Εικόνα 3). Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος όμως που έγινε ανέδειξε ένα τροποποιημένο προφίλ του όγκου: CAM 5.2 (-), AE1/AE3 (-), EMA (-), MNF (-), HMWCK (34βE12) (-), SMA (+), S-100 (+) (Εικόνα 4), Desmin (-), p53 (+), ο



Εικόνα 3. Μεγάλα ατρακτοειδή κύτταρα του όγκου κάτω από φυσιολογικό πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο (A&H x 400).



Εικόνα 4. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της S-100 στα κύτταρα του όγκου (x 400).

δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki-67 ήταν θετικός σε ποσοστό περίπου 20% των κυττάρων. Η τελευταία υποτροπή στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας αφορούσε όγκο ο οποίος είχε ακριβώς τα ίδια ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα με την προηγούμενη επιγλωττιδική εντόπιση.

ΣΧΟΛΙΟ

Οι απόψεις για την προέλευση αυτού του νεοπλάσματος είναι αντικρουόμενες. Πολλοί συγγραφείς όταν πρωτοπεριγράφηκε αυτός ο όγκος τον θεώρησαν ως καρκίνωμα με αντιδραστικού τύπου ατρακτοειδή στρωματικά κύτταρα και γι' αυτό τον ονόμασαν ψευδοσάρκωμα⁷. Οι πρόσφατες όμως μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ανοσοϊστοχημεία αναδεικνύουν την επιθηλιακή προέλευση των κυττάρων αλλά και τη δυνατότητά τους να μεταλλάσσονται σε μεσεγχυματικής προέλευσης κύτταρα.

Το καρκινοσάρκωμα λοιπόν αποτελείται από διφασικό κυτταρικό πληθυσμό με συμβατικά ακανθοκύτταρα και ατρακτοειδή (σαρκωματοειδή) κύτταρα που όμως περιέχουν δεσμοσώματα, τονοϊόνidia και ένα καλά αναπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. Ανοσοϊστοχημικά τα ατρακτοειδή κύτταρα είναι θετικά για κερατίνες υψηλού και χαμηλού μοριακού βάρους, βιμεντίνη, S-100, αλφα-1 αντιθρυσίνη, ενώ κάποιες μελέτες έχουν δείξει την περιστασιακή παρουσία και μυϊκών δεικτών^{8,9}. Η παρουσία του διφασικού κυτταρικού πληθυσμού υποστηρίζεται ότι μπορεί να οφείλεται στη μετάπλαση των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων σε ατρακτοειδή (σαρκωματώδη) κύτταρα^{10,12}.

Όπως αναφέρθηκε η συχνότερη εντόπιση του καρκινοσαρκώματος απαντάται στον λάρυγγα και στη στοματική κοιλότητα^{6,13}. Σε όλες σχεδόν τις εντοπίσεις οι άνδρες προσβάλλονται πολύ συχνότερα από τις γυναίκες που σύμφωνα με τους Lambert et al φθάνει μέχρι και την αναλογία 10:1¹⁴.

Η διαφορική διάγνωση ενός τέτοιου νεοπλάσματος είναι ιδιαίτερα προβληματική. Παλαιότερα παρόμοιες αλλοιώσεις όταν περιείχαν εστιακά χόνδρο ή οστίτη ιστό ονομάζονταν χονδροσάρκωμα ή οστεοσάρκωμα αντίστοιχα². Στο διαφοροδιαγνωστικό πλάνο συμμετέχουν το ινοσάρκωμα, το κακώθες ινώδες ιστιοκύττωμα, η άτυπη ψευδοσαρκωματούδης

αντίδραση, οι φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικοί όγκοι, τα ραβδομυοσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα, καθώς και καλοήθεις αντιδραστικές παθήσεις^{1,5}. Το ιστορικό του ασθενούς και η ανοσοϊστοχημεία πολλές φορές βοηθούν στην τελική απόφαση της διάγνωσης.

Ο συνηθισμένος τρόπος μετάστασης του καρκινοσαρκώματος είναι μέσω των λεμφαδένων και κατά συνέχεια ιστού. Ο ρόλος της ακτινοβολίας στη βιολογική συμπεριφορά του όγκου δεν είναι ξεκάθαρος⁶. Φαίνεται από μελέτες που έγιναν ότι η ακτινοβολία δεν βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση, ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει η θεραπεία εκλογής¹⁵.

Οι μελέτες των Berthelet et al.⁶ έδειξαν ότι το προσδόκιμο επιβίωσης για 2 ή 5 χρόνια είναι 52% και 45% αντίστοιχα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Οι Batsakis et al¹ σε μελέτη 154 ασθενών έδειξαν ότι το ποσοστό θνησιμότητας για ασθενείς με λαρυγγική εντόπιση ήταν 34%, με στοματική εντόπιση 60% και 77% με εντόπιση στη ρινική κοιλότητα. Πάντως στην περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ένα επιθετικό νεόπλασμα.

Η σπανιότητα της δικής μας περίπτωσης –σύμφωνα με τα δικά μας δεδομένα– έγκειται στο γεγονός της αδιαφοροποίησης και μετάπλασης του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε καρκινοσάρκωμα, το οποίο στις τελευταίες δύο υποτροπές είχε χάσει τα επιθηλιακά του γνωρίσματα. Επίσης, σημαντική είναι η διάρκεια βιωσιμότητας του ασθενούς παρά το γεγονός ότι πρόκειται για έναν εξαιρετικά κακοήθη όγκο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts. *Adv Anat Pathol* 7(5):282-293, 2000.
2. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HFJ. Squamous cell carcinoma: Diagnostically problematic variants. In: Rosai J, Sobin LH (eds) *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear*. AFIP, Washington DC, 2000:76-80.
3. Takata T, Ito H, Ogawa I, Miyauchi M, Ijuhin N, Nikai H. Spindle cell squamous carcinoma of the oral region. An immunohistochemical and ultrastructural study on the histogenesis and differential diagnosis with a clinicopathological analysis of six cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 419(3):177-182, 1991.

4. Balercia G, Bhan AK, Dickersin GR. Sarcomatoid carcinoma: an ultrastructural study with light microscopic and immunohistochemical correlation of 10 cases from various anatomic sites. *Ultrastruct Pathol* 19(4):249-263, 1995.
5. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA. Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. An immunohistochemical and ultrastructural study of 18 biphasic tumors and comparison with seven monophasic spindle-cell tumors. *Am J Surg Pathol* 10(11):741-753, 1986.
6. Berthelet E, Shenouda G, Black MJ, Picariello M, Rochon L. Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 168(5):455-458, 1994.
7. Lane N. Pseudosarcoma (polypoid sarcoma-like masses) associated with squamous cell carcinoma of the mouth, fauces, and larynx. *Cancer* 10:19-41, 1957.
8. Nakhleh RE, Zarbo RJ, Ewing S, Carey JL, Gown AM. Myogenic differentiation in spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Appl Immunohistochem* 1:58-68, 1993.
9. Ophir D, Marshak G, Czernobilsky B. Distinctive immunohistochemical labelling of epithelial and mesenchymal elements in laryngeal pseudosarcoma. *Laryngoscope* 97:490-494, 1987.
10. Battifora H. Spindle cell carcinoma: ultrastructural evidence of squamous origin and collagen production by the tumor cells. *Cancer* 37(5):2275-2282, 1976.
11. Guarino M, Tricomi P, Giordano F, Cristofori E. Sarcomatoid carcinomas: pathological and histopathological considerations. *Pathology* 28(4):298-305, 1996.
12. Leonardi E, Dalri P, Pusiol T, Valdagni R, Riscioli F. Spindle-cell squamous carcinoma of head and neck region: a clinicopathological and immunohistochemical study of eight cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 48(5):275-281, 1986.
13. Amonsens C, Dobie RA, Hoekema D, Huang TW, Gown AM. Carcinosarcoma of the floor of mouth. *J Otolaryngol* 14(4):215-220, 1985.
14. Lambert PR, Ward PH, Berci G. Pseudosarcoma of the larynx. *Arch Otolaryngol* 106:700-708, 1980.
15. Ballo MT, Garden AS, El-Naggar AK, Gillenwater AM, Morrison WH, Goepfert H et al. Radiation therapy for early stage (T1-T2) sarcomatoid carcinoma of true vocal cords: outcomes and patterns of failure. *Laryngoscope* 108(5):760-763, 1998.
16. Batsakis JG, Rice DH, Howard DR. The pathology of head and neck tumors: spindle-cell lesions (sarcomatoid carcinomas, nodular fasciitis and fibrosarcoma) of the aerodigestive tract, part 14. *Head Neck Surg* 4:499-513, 1982.

Corresponding author:

Paschalis Chatzipantelis

6-8 Stasinou street, Pangrati, 116 35 Athens

Tel.: 210 7259424, 6974 346490

e-mail: pchatzipantelis@yahoo.com

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Πασχάλης Χατζηπαντελής,

Στασινού 6-8, Παγκράτι, 116 35 Αθήνα,

Τηλ.: 210 7259424, 6974 346490,

e-mail: pchatzipantelis@yahoo.com