



T Hücre Aracılı İmmün Yanıtla Oluşan Sarkoid Benzeri Reaksiyon Meme Kanseri Metastazını Taklit Edebilir mi?

Can a Sarcoid-like Reaction Induced by a T-cell Mediated Immune Response Mimic Breast Cancer Metastasis?

Ahmet ÜNLÜ¹, Önder KIRCA², İrfan ÖĞRETMEN², Oben DUMAN²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Stajyer Doktor, Antalya, Türkiye

²Memorial Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Ahmet ÜNLÜ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Stajyer Doktor, Antalya, Türkiye
E-posta: md.ahmetunlu@gmail.com

ÖZ

Sistemik sarkoidoz bulguları olmaksızın, epitelioid non-kazeifiye granülomların görülmesi halinde, bu duruma sarkoid benzeri reaksiyon adı verilmektedir. Bu granülomlar esas olarak tümör veya tümörü drene eden lenf nodlarında görülmekte ve PET/BT gibi görüntüleme yöntemleriyle de maligniteden ayırt edilememektedir. Bu durum, lezyonların yanlışlıkla metastaz olarak değerlendirilmesine yol açabilmekte ve hastalığın tanı, evreleme ve tedavisinde ciddi hatalara yol açarak telafisi mümkün olmayan sonuçlar doğurabilmektedir. Bu yüzden bu çalışmada; supraklavikular, paratrakeal ve subkarinal lenf nodu tutulumunun gözlemlendiği sarkoid reaksiyonlu, lokal ileri evre meme kanseri bir olgu sunulmuş ve PET/BT ile teşhiste oluşabilecek yanılgılar adına farkındalık yaratılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sarkoid benzeri reaksiyon, Sarkoidoz, Granülom, Lenfadenopati, Meme kanseri

ABSTRACT

The condition involving the appearance of epithelioid non-classified granulomas, without signs of systemic sarcoidosis, is called sarcoid-like reaction. These granulomas are basically seen in the tumor or the lymph nodes that drain the tumor, and cannot be distinguished from malignancy by means of imaging techniques such as PET/CT. Such a condition may cause lesions to be considered as metastatic lesions in consequence of a misevaluation, and may lead to mistakes in the diagnosis, staging and treatment of the disease. In this study, a locally advanced breast cancer case, which involved the detection of a sarcoid-like reaction, is presented with the aim of increasing awareness regarding any potential mistakes that might occur during the diagnostic PET/CT processes.

Key Words: Sarcoid-like reaction, Sarcoidosis, Granuloma, Lymphadenopathy, Breast cancer

Geliş tarihi \ Received : 19.07.2015

Kabul tarihi \ Accepted : 13.08.2015

GİRİŞ

Sarkoidoz, immün sistem bozukluğuyla ortaya çıktığı bilinen ancak etiolojisi net olarak aydınlatılamayan, multi sistem bir hastalıktır. Çeşitli organ ve lenf nodlarında non-kazeifiye epitelioid granülomlarla seyreder. Genellikle 20-40 yaşları arasında görülür. Bazen bu non-kazeifiye epitelioid granülomlar, sistemik sarkoidoz bulguları olmaksızın da görülebilir. Bu durum sarkoid reaksiyon veya sarkoid benzeri reaksiyon olarak adlandırılır (1). Sarkoid reaksiyon; akciğer, karaciğer, dalak gibi çeşitli organlarda da görülebilmekle beraber, esas olarak tümör çevresinde ve tümörü drene eden lenf nodlarında ortaya çıkmaktadır (2-4). Sarkomlarda ve bening tümörlerde de nadir olarak görülmekle beraber, genellikle karsinomlarla birlikte görülür. Öyle ki karsinomların %4.4'ünde sarkoid reaksiyonlara rastlanmaktadır. Sarkoid reaksiyonlar, lenfomalarda da nispeten sık görülmektedir. Bu konu üzerine yapılan çalışmalar; hodgkin lenfomaların yaklaşık %13.8'inde, non-hodgkin

DOI: 10.17954/amj.2017.98

lenfomaların ise %7.3'ünde sarkoid reaksiyonların görüldüğünü belirtmektedir (4). Meme kanserli hastalarda ise sarkoid reaksiyonlar %2.2 oranında görülmektedir (5).

Sarkoid reaksiyonları, çoğu kez histolojik olarak sistemik sarkoidozlardan ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Çünkü sarkoid reaksiyonlarda da sarkoidozdaki gibi, granülomlarda langhans tipi ve yabancı cisim tipi dev hücrelere, schurman ve asteroid cisimciklerine, lenfositlere ve T hücrelerinden salınan IL-2, IL-6; makrofajlardan salınan TNF-alfa, IL-12 ve IL-15'e sık rastlanır (6,7). Bazı çalışmalarda; sarkoid reaksiyonlardaki granülomlarda B hücreleri bulunurken, sarkoidozdaki granülomlarda bulunmadığı iddia edilmiş ve bu durumun ayırımı sağlanmasında yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (1, 8). Ancak sonraları bunun doğru olmadığı görülmüştür. Bu yüzden şu an için sarkoid reaksiyonlar, sarkoidozdan sistemik sarkoidoz bulgularının olmaması ile ayırt edilir (1). Pulmoner infiltrasyon, hepatomegali, splenomegali, ateş, hiler ve periferik lenfadenopatiler, üveit, parotis bezinde şişme, artrit, artralji, koryoretinit, hiperkalsemi, diyabetes inspidus, mukakutanöz lezyonlar, eritema noduzum sistemik sarkoidoz lehine olan bulgulardır (9). Ancak asıl önemli olan sarkoid reaksiyonların, tümör ve tümör metastazlarından ayrılmasıdır. Çünkü Sarkoid reaksiyonun tuttuğu doku ve/veya lenf nodları yanlışlıkla metastaz olarak değerlendirilebilmektedir. Nitekim bizim hastamızda da; çekilen PET/BT sonuçları, meme kanse-

rinin supraklavikular, paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarına ileri derecede metastaz yaptığına işaret etmekteydi.

OLGU SUNUMU

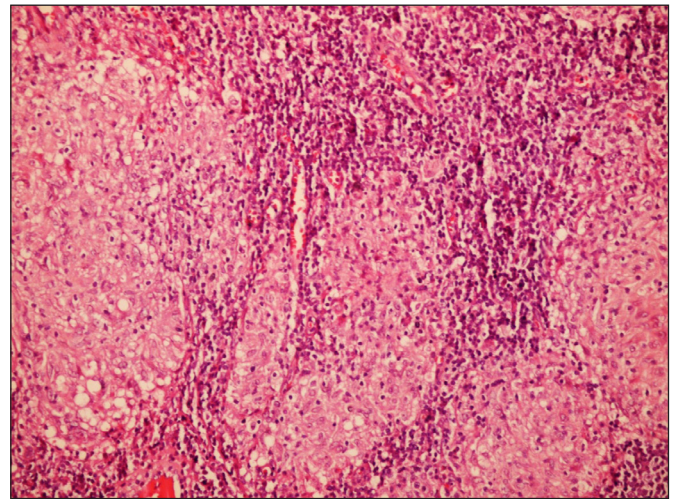
Sol memede ele gelen kitle şikayeti ile başvuran 66 yaşında kadın hastanın fizik muayenesinde; sol memede üst kadranda cilde yakın yerleşimli 2 cm çapında palpabl kitle ve meme başında hafif çekilme saptandı. Bunun üzerine kitleden yapılan ince iğne biyopsisi sonucunda invaziv ductal karsinom grade 2 tanısı konuldu. Hastanın klinik evrelemesi (T4 N0 M0) idi. İmmünohistokimyasal patolojik inceleme ile tümör özelliklerine bakıldığında da; ER %2 (1+), PR %40 (1+), c-erbB-2 negatif, Ki-67 %3 olduğu görüldü. Evreleme amacıyla çekilen PET/BT'de; sol memede primer tümörle uyumlu olarak görülen hafif heterojen hipermetabolik alanların yanı sıra, sağ supraklavikular (SUVmax: 14.9), sağ paratrakeal (SUVmax: 11), sağ subkarinal (SUVmax: 11.7) lenf nodlarında hipermetabolik görünüm saptandı (Şekil 1).

Hastanın PET/BT sonuçları; ilk etapta metastazı düşündürse de tümörün agresif seyirli olmaması ve hastanın ileri yaşta olması nedeniyle hastada sarkoidoz veya sarkoid benzeri reaksiyon olabileceğinden şüphelenildi. Bunun üzerine mediastinoskopi ile yapılan mediastinal lenf nodu biyopsisinde malignite saptanmadı ve sarkoid reaksiyon veya sarkoidoz olduğu anlaşıldı (Şekil 2). Sistemik sarkoidoz bulgularının olmaması nedeniyle de hasta, sarkoid benzeri reaksiyonla uyumlu olarak değerlendirildi.

Operabl olduğuna karar verilen hastada, sol memeye modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulandı. Patolojik evre T4 N0 (0/15) idi. Adjuvan hormonoterapi Anastrozol başlandı. Sarkoid reaksiyon içinse herhangi bir tedavi uygulanmadı ve hasta takibe alındı.



Şekil 1: Hastanın evreleme amacıyla çekilen PET/BT görüntüsü.



Şekil 2: Hastadan mediastinal lenf nodu biyopsisiyle alınan patoloji materyalinin mikroskopik görüntüsü.

Postoperatif 10. ayda kontrol amaçlı çekilen toraks BT'de supraklavikular, paratrakeal ve subkarinal lenfadenopatilerin tamamen kaybolduğu görüldü.

TARTIŞMA

Sarkoid reaksiyonlar ilk olarak 1911'de Wolbach tarafından tanımlanmıştır (10). Bu zamandan sonra da sarkoid reaksiyonların çeşitli hematolojik ve solid tümörlerle ilişkileri gözlenmiş ve raporlanmıştır. Malignite ilişkili sarkoid reaksiyonların insidanslarının tanımlanmasında en kapsamlı çalışma 1986'da Brincker ve ark. tarafından yapılmıştır ve bu çalışmada hodgkin lenfomaların %13.8'inde, non-hodgkin lenfomaların %7.3'ünde, karsinomların %4.4'ünde sarkoid reaksiyonların görüldüğü belirtilmiştir (4). Giunti ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise; sarkoid reaksiyonların meme kanserli hastalarda görülme oranları araştırılmış ve bu oran %2.2 olarak raporlanmıştır (5).

Malignite ve sonrasında gelişen sarkoid reaksiyon arasındaki ilişki tartışmalıdır (11). Sarkoidozun genetik olarak duyarlı kişilerde spesifik ajanlara maruziyet sonucu gelişen, T hücre aracılı immün yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, sarkoid reaksiyonların tümöral tutulumu olan hastalarda; doğrudan tümör hücrelerinden köken alan veya antineoplastik tedavinin etkisiyle salınan bir takım antijenlerin tetiklemesiyle gelişebileceği düşünülmektedir (12). Nitekim bazı olgularda tedavi sırasında da sarkoid reaksiyonlar gelişmiştir. Bunlardan birinde; küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve pretrakeal lenf nodu metastazı olan hastaya bir süre kemoterapi uygulandıktan sonra, yanıtın değerlendirilmesi amacıyla PET/BT çekilmiş ve mediastinal ve hilar lenf nodlarında tutulum gözlenmiştir. Bu durum yüksek olasılıkla metastazı düşündürse de, ekibin önceki tecrübeleri ve PET/BT ile olası yanlış pozitifliklerin bilinmesi sayesinde hastaya biyopsi uygulanmış ve pretrakeal lenf nodu dışındaki tutulumların sarkoid benzeri reaksiyon olduğu anlaşılmıştır (13).

Bir olguda; sol distal femurda lokalize osteosarkom tanısı alan hastaya operasyon uygulanıp metal protez takılıp kemoterapi uygulandıktan bir süre sonra, kontrol amaçlı çekilen akciğer grafisi ve BT sonucunda hilar ve paratrakeal lenfadenopati görülerek metastaz düşülmüştür. Ancak alınan biyopsi örneğinde non-kazeifiye granülomların saptanması ve sistemik sarkoidoz bulgularının da olmamasıyla sarkoid benzeri reaksiyon olduğu anlaşılmıştır (14). Literatürde tanımlanmış benzer şekilde başka olgular da mevcuttur.

Şimdiye kadar sarkoid reaksiyonların, akciğer, bronş, mide, özefagus, pankreas, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, tiroid, testis, over, serviks kanseri, ağız kanseri, adenokarsinom, leiomyosarkom, nöroblastom, melanom, osteosarkom gibi pek çok kanser türü ile ilişkisi gösterilmiştir. Sarkoid reaksiyonların meme kanserinde görülme oranları ise oldukça düşüktür (%2,2) (5). Olanlarda da sıklıkla tutulum aksiler lenf nodlarında olmuştur (15). Bizim hastamızda ise; tutulum subkarinal, paratrakeal ve supraklavikular lenf nodlarında gözlenmiştir.

SONUÇ

Tümöre eşlik eden sarkoid reaksiyonlar, çoğunlukla asemptomatik olan ve herhangi bir müdahaleye gerek duyulmaksızın, bir süre sonra spontan düzelme gösteren lezyonlardır. Ancak bu lezyonlar, pek çok kez metastatik hastalıkla karışabilmekte ve mevcut tümörün tanı, evreleme ve tedavisinde ciddi hatalara yol açarak telafisi mümkün olmayan sonuçlar doğurabilmektedir. Nitekim bizim hastamızda da PET/BT sonuçları, lenf nodu metastazını işaret etmekteydi. Bunun yanında hastanın evre T4 olması da metastaz olasılığını güçlendirmekteydi. Ancak sarkoid reaksiyondan şüphelenilmesi üzerine yapılan basit bir biyopsiyle hastanın yanlış tanılanmasının önüne geçildi. İşte bu yüzden hekimlerce bu reaksiyonların iyi bilinmesi ve tümöre eşlik eden lezyonlarda, ayırıcı tanıda sarkoid reaksiyonların da değerlendirilip biyopsi düşünülmesi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Hunsaker AR, Munden RF, Pugatch RD, Mentzer SJ. Sarkoid like reaction in patients with malignancy. *Radiology* 1996; 200(1):255-61.
2. Gorton G, Linell F. Malignant tumours and sarkoid reactions in regional lymph nodes. *Acta Radiol* 1957;47:381-92.
3. Llombart A Jr, Escudero JM. The incidence and significance of epithelioid and sarkoid-like cellular reaction in the stromata of malignant tumours. A morphological and experimental study. *Eur J Cancer* 1970;6:545-51.
4. Brincker H: Sarkoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986;13:147-56.
5. Giunti G, Mancini AM, Fontanili M. Sarkoidosis-like findings in the tributary lymph nodes of breast neoplasms. *Arch Ital Anat Istol Patol* 1964;38:19-46.
6. Azar HA, Lunardelli C. Collagen nature of asteroid bodies of giant cells in sarkoidosis. *Am J Pathol* 1969;57:81-9.
7. Statement on sarkoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarkoidosis and other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted

- by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):736-55.
8. Brincker H, Pedersen NT. Immunohistologic separation of B-cell-positive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffin-embedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. 1991; 99(3):282-90.
 9. Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol* 2007;25:326-33.
 10. Wolbach SB. A new type of cell inclusion, not parasitic, associated with disseminated granulomatous lesions. *J Med Res* 1911; 24:243-58.
 11. Bush E, Lamonica D, O'Connor T. Sarcoidosis mimicking metastatic Breast cancer. *Breast Journal* 2011; 17(5): 533-5.
 12. Inoue K, Goto R, Shimomura H, Fukuda H. FDG-PET/CT of sarcoidosis and sarcoid reactions following antineoplastic treatment. *Springerplus* 2013; 2:113.
 13. Maeda J, Ohta M, Hirabayashi H, Matsuda H. False positive accumulation in 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan due to sarcoid reaction following induction chemotherapy for lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:196-8.
 14. Okada K, Sasaki M, Nanjo H, Ito M, Takahashi S, Itoi E. Benign lesions in cancer patients: Case 2. Unusual association of osteosarcoma and sarcoidosis. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(3):641-3.
 15. Bässler R1, Birke F. Histopathology of tumour associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;412(3):231-9.