

RAPORTARE DE CAZ ȘI SCURT REVIEW AL LITERATURII: CARCINOSARCOMUL PRIMAR CUTANAT

CASE REPORT AND BRIEF LITERATURE REVIEW: PRIMARY CUTANEOUS CARCINOSARCOMA

PATRICIA-IRINA STÎNGĂ*, **, CLAUDIU GABRIEL SOCOLIUC*, **, RĂZVAN-THEODOR ANDREI*,
SORIN DUȚULESCU*, SABINA-ANDRADA ZURAC*, **

Rezumat

Carcinosarcoamele cutanate (CSC) reprezintă un grup heterogen de tumori caracterizat prin prezența a două componente maligne distincte – epitelială și mezenchimală. Deși bine caracterizate la nivelul altor localizări anatomice, carcinosarcoamele pielii sunt rare; histogeneza și aspectele de biologie moleculară ale CSC rămân puțin cunoscute. Procesul de diagnosticare poate fi dificil. Din cauza numărului mic de cazuri raportate, nu există un consens în stabilirea prognosticului și al tratamentului.

Prezentăm un nou caz de CSC primar și o scurtă trecere în revistă a literaturii relevante. Pacienta în discuție este o femeie de 61 de ani, fără un istoric medical semnificativ, ce prezintă o formațiune tumorală la nivelul scalpului, diagnosticată clinic drept chist trichilemal. Examinarea histopatologică a relevat o proliferare tumorală bifazică, constând în două componente, ambele maligne – una epitelială și alta mezenchimală; s-au efectuat teste imunohistochimice și am formulat diagnosticul de CSC primar. Testele imunohistochimice au fost de importanță crucială pentru diagnostic.

Cuvinte cheie: carcinosarcom, epitelial, mezenchimal; bifazică; teste imunohistochimice.

Intrat în redacție: 13.02.2017

Acceptat: 8.03.2017

Summary

Cutaneous carcinosarcomas (CCSs) are a heterogeneous group of tumors with distinct epithelial and mesenchymal malignant components. Although well characterized in other anatomic location, carcinosarcomas of the skin are rare; the histogenesis and biological aspects of CCSs remain poorly understood. The diagnosis can be challenging. Due to the limited number of reported cases, there is no consensus regarding prognostic or treatment.

We present a novel case of primary CCS and a brief review of the relevant literature. The patient is a female of 61 years, without significant medical history, showing an asymptomatic tumor formation in the scalp region, clinically diagnosed as trichilemmal cyst. Histopathological examination revealed a biphasic tumor proliferation, consisting of two components, both malignant – an epithelial and a mesenchymal one; we performed immunohistochemical tests and we made the diagnosis of primary CCS. The immunohistochemical studies were of crucial importance for the diagnosis.

Key words: carcinosarcoma, epithelial, mesenchymal, biphasic; immunohistochemical tests.

Received: 13.02.2017

Accepted: 8.03.2017

* Spitalul Clinic Colentina, Departamentul de Anatomie Patologică, București, România
Colentina Clinical Hospital, Pathology Department, Bucharest, Romania.

** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

Introducere

Carcinosarcomul (CS) este o tumoră bifazică, prezentând două componente distincte, ambele maligne – una epitelială (carcinom) și cealaltă mezenchimală (sarcom). Termenul de "carcinosarcom" a fost inventat de Virchow în a doua jumătate a secolului XIX¹. CS sunt, în genere, neoplasme agresive, cel mai frecvent localizate la nivelul tractului genital feminin (tumori mulleriene mixte); pot fi identificate și la nivelul sânului, tractului aerodigestiv superior sau urinar². Carcinosarcomul cutanat (CSC) (numit și carcinom metaplazic, tumora sarcomatoidă bifazică sau carcinom sarcomatos) este o tumoră rară și, prin urmare, dificil de caracterizat în contextul evoluției sale clinice sau ca prognostic. Primul CSC a fost descris în 1972 de către Edith Dawson³. Din cunoștințele noastre, există aproximativ 100 de cazuri raportate în literatura de specialitate. Unii autori sugerează că ne confruntăm cu un fenomen de subraportare sau subdiagnosticare a acestui neoplasm^{4,5}. Este cunoscut faptul că evaluarea CSC poate fi extrem de dificilă.

Prezentare de caz

Expunem cazul unei paciente de sex feminin, în vârstă de 61 de ani, fără antecedente medicale semnificative, ce prezintă o formațiune tumorală asimptomatică la nivelul scalpului, cu dimensiuni de 3 / 2,5 / 2 cm, diagnosticată clinic drept chist trichilemal, neexistând nicio suspiciune de malignitate. Cazul a fost trimis la departamentul nostru pentru o a doua opinie histo-patologică.

Examenul histopatologic a relevat prezența unei proliferări tumorale bifazice, alcătuită din două componente - epitelială și mezenchimală - ambele evident maligne. Componenta epitelială reprezintă aproximativ 70% din masa tumorală și este compusă din celule cu morfologie epitelioidă, cu atipii cito-nucleare marcate, cu numeroase mitoze atipice, prezentând zone de keratinizare abruptă de tip epidermoid și trichilemal, cu formare de structuri ductuliforme. Componenta mezenchimală reprezintă aproximativ 30% din masa tumorală și este compusă din celule fusiforme dispuse fascicular și storiform, cu pleomorfism nuclear marcat, cu

Introduction

Carcinosarcoma (CS) is a biphasic tumor with two distinct, admixed malignant components - epithelial (carcinoma) and mesenchymal (sarcoma). The term carcinosarcoma was coined by Virchow, in the second half of 19th century¹. CSs are in general aggressive neoplasms, commonly located in the female genital tract (mixed mullerian tumors), and may also occur in the upper aerodigestive tract, urinary tract, breast². Cutaneous carcinosarcoma (CCS) (also named metaplastic carcinoma, biphasic sarcomatoid tumor or sarcomatous carcinoma) is a rare tumor and, therefore difficult to characterize in term of clinical course and prognosis. The first CCS was described in 1972, by Edith Dawson³. To our knowledge, there are approximately 100 cases reported in literature. However, some authors suggest that we are confronting with underreporting and/or underdiagnosis of this neoplasm^{4,5}. It is known that the evaluation of CCS can be extremely challenging.

Case presentation

We present the case of a female patient of 61 years, without significant medical history, showing an asymptomatic tumor formation in the scalp region (dimensions 3 / 2.5 / 2 cm), clinically diagnosed as trichilemmal cyst, without any suspicion of malignancy. The case was referred to our department for a second opinion.

Histopathological examination revealed a biphasic tumor proliferation, consisting of two components, both obviously malignant. Epithelial component represents approximately 70% of the tumor mass and is composed of cells with epithelioid morphology, with marked cytological atypia, numerous atypical mitoses, showing areas of abrupt keratinization (epidermoid and trichilemmal) and forming ductuliform structures. Mesenchymal component represents approximately 30% of the tumor mass and is composed of spindle cells arranged in both fascicular and storiform pattern, with marked

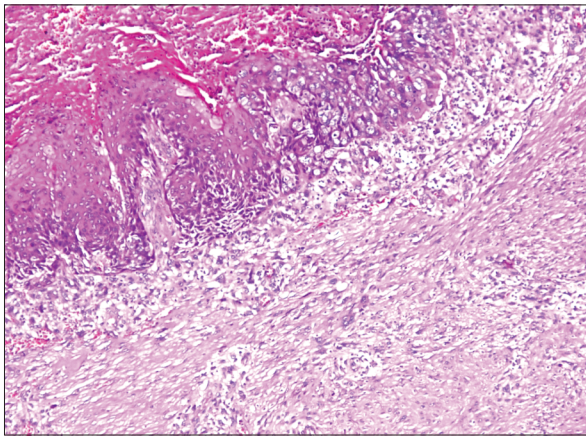


Fig. 1. HE, 100X.

Aspect histopatologic al celor două componente ale CSC- epitelială și mezenchimală, ambele maligne

Fig. 1. Histopathological aspects of both CSC components- epithelial and mesenchymal, both malignant

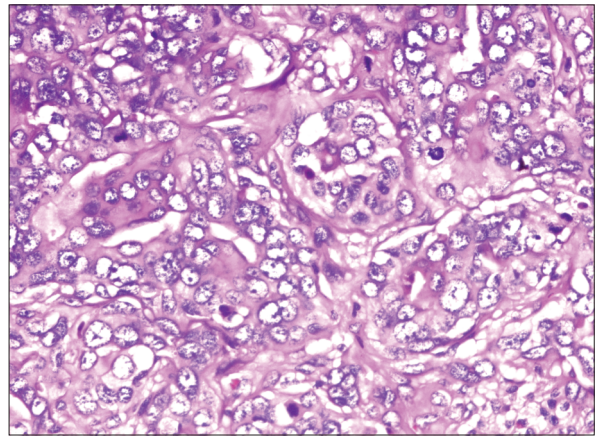


Fig. 2. HE, 400X.

Aspectul histopatologic al componentei epiteliale maligne
Fig. 2. Histopathological aspects of the epithelial malignant component

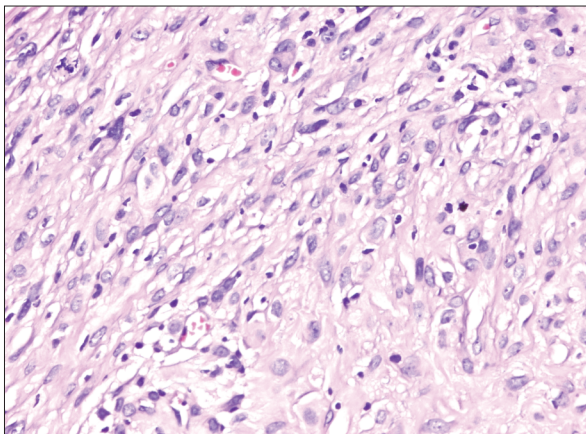


Fig. 3. HE, 400X.

Aspectul histopatologic al componentei mezenchimale maligne

Fig. 3. Histopathological aspects of mesenchymal malignant component

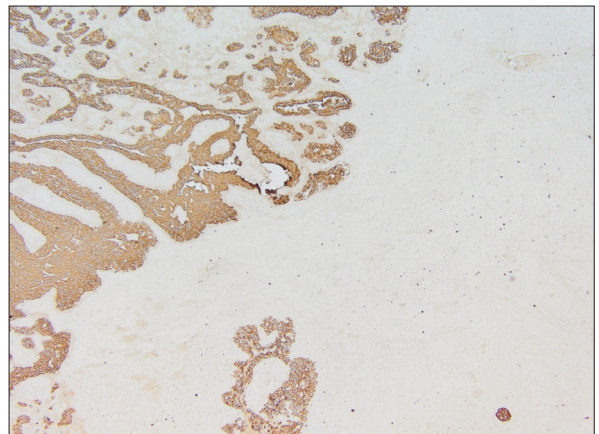


Fig. 4.

CK8/18 este pozitiv în componenta epitelială și negativ în componenta mezenchimală
Fig. 4. CK8/18 is positive in the epithelial component and negative in the mesenchymal component

monstruoziții nucleare și frecvente mitoze atipice.

S-au efectuat teste imunohistochimice care au relevat pozitivitate în componenta epitelială pentru AE1 / AE3, CK8 / 18, CK7, 34betaE12 și CEA (structurile ductuliforme au fost evidențiate); acești markeri au fost negativi în componenta sarcomatoasă; SMA, desmină, vimentin, CD10 s-au dovedit a fi pozitivi în componenta sarcomatoasă a tumorii și negativi în cea epitelială. Pentru a exclude o metastază cutanată a unui CS cu punct de plecare visceral

nuclear pleomorphism and many atypical mitoses nuclear monstruosities.

We performed immunohistochemical tests which revealed positivity in the epithelial component for AE1 / AE3, CK8 / 18, CK7, 34betaE12 and CEA (the ductuliform structures were highlighted); this markers were negative in the sarcomatous component; SMA, desmin, vimentin, CD10 proved to be positive in the sarcomatous portion of the tumor and negative in the epithelial component. To exclude a

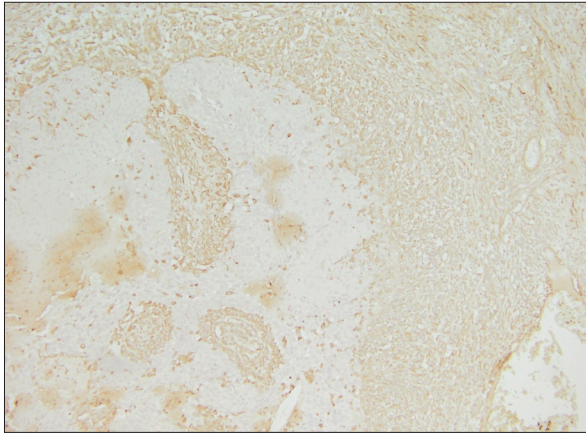


Fig. 5. Desmina este pozitiv în componenta sarcomatoasă și negativ în cea epitelială

Fig. 5. Desmin is positive in the sarcomatous component and negative in the epithelial component

au fost utilizați markeri precum TTF1, estrogen-receptor și progesteron-receptor, care s-au dovedit a fi negativi. Bazat pe aspectul histopatologic și pe testele imunohistochimice efectuate, s-a formulat diagnosticul de carcinosarcom cutanat primar.

Discuții

Prin definiție, ne raportăm la CSC ca fiind o tumoră ce prezintă o componentă epitelială și una mezenchimală, ambele demonstrând caractere de malignitate, care sunt intricate. Componenta epitelială a CSC este derivată de la nivel anexial sau epidermic; tumorile cu elemente epiteliale derivate din anexele cutanate prezintă caracteristici de porocarcinom, carcinom matricial, spiradenocarcinom, tumoră proliferativă trichilemală malignă, etc.; CSC cu elemente epiteliale ce își au originea la nivelul epidermului prezintă caracteristici ale carcinomului scuamocelular sau bazocelular^{6,12}. Cel mai adesea, componenta epitelială are caracteristici de carcinom bazocelular, urmată ca frecvență de diverse tumori maligne anexiale și de carcinomul scuamocelular. Componenta sarcomatoasă poate avea aspectul unui sarcom nediferențiat (ca și în cazul raportat de noi), fibrosarcom, osteosarcom, fibroxantom atipic, leiomiomasarcom, histiocitom fibros malign, printre altele¹³. Mai multe variante de componentă mezenchimală pot coexista în cadrul aceleiași tumori. Elementul mezenchimal este, în peste jumătate din cazuri, un sarcom nediferențiat¹⁷.

CSC este o tumoră care afectează populația vârstnică și, mai frecvent, indivizii de sex

cutaneous metastasis of a CS of visceral starting point we perform markers such as TTF1, estrogen-receptor and progesterone receptors which have proven negative. Based on histological and immunophenotypic examination, the diagnosis of primary cutaneous carcinosarcoma was made.

Discussions

By definition, CCS is regarded as a tumor that presents malignant epithelial and malignant mesenchymal components that are intimately admixed. CCS are classified as adnexal-derived or epidermal-derived carcinosarcomas; the adnexal-derived tumors reveal features of porocarcinoma, matricial carcinoma, spiradenocarcinoma, proliferating tricholemmal cystic carcinoma, etc.; the epidermal-derived tumors show features of squamous or basal cell carcinoma^{6,12}. Most often, the epithelial component has features of basal cell carcinoma, followed by various adnexal tumors and by squamous cell carcinoma. The sarcomatous component may have the appearance of an undifferentiated sarcoma (as our case showed), fibrosarcoma, osteosarcoma, atypical fibrosarcoma, leiomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma amongst others¹³. More than one mesenchymal subtype can coexist within the same tumor. The mesenchymal component in over a half of the cases is undifferentiated sarcoma¹⁷.

masculin⁶. Vârsta de prezentare variază între 32 și 98 de ani; marea majoritate a cazurilor fiind diagnosticate la indivizi în decadele de vârstă 8 și 9. Indivizii de sex masculin diagnosticați cu CSC depășesc numeric pe cei de sex feminin (1,7: 1)⁷. CSC cu element epitelial derivat de la nivel anexial este diagnosticat în general la pacienți mai tineri, de sex feminin.¹⁴

A fost observată o asociere cu expunerea la soare; neoplasmul afectează în mod frecvent indivizii cu istoric de expunere îndelungată soare, și deține o predilecție evidentă pentru localizarea la nivelul capului, gâtului și extremităților^{6,8}, regiuni fotoexpuse. Pozitivitatea pentru p53 în ambele componente – epitelială și mezenchimală- demonstrează că expunerea la radiații ultraviolete poate fi considerată un factor implicat în patogeneza CSC¹¹.

Cel mai adesea, CSC se prezintă clinic sub forma unei leziuni cu evoluție îndelungată, care a suferit o fază de creștere rapidă timp de săptămâni sau luni. Acestor tumori le este caracteristic faptul că prezintă importante variații dimensionale (de la câțiva milimetri până la aproape 15cm); acest fenomen este cauzat, probabil de diferențele în durata de creștere (între 1 și 50 de ani)¹⁵. Leziunile sunt exofitice, frecvent cu arii ulcerative în suprafață¹³; în mod frecvent, diagnosticul clinic este cel de carcinom scuamos. Aspectul clinic al tumorii este nespecific și are minimă contribuție în procesul de diagnosticare.

CSC are, într-adevăr, un prognostic mai bun în comparație cu CS visceral; totuși, sunt constatate recidive locale în 19% din cazuri, sunt detectate metastaze în limfoganglionii regionali în 19% din cazuri și metastaze viscerale la 26% din cazuri; supraviețuirea la 5 ani fără boală este de aproximativ 50%. Unii factori clinici, precum creșterea rapidă recentă, dimensiunea mare a tumorii (mai mare de 2cm), durata lungă de la apariția acesteia, prezența de metastaze regionale limfoganglionare sunt asociate cu un prognostic prost. De asemenea, natura componentei epiteliale influențează prognosticul, reflectându-l pe cel al omologilor săi non-sarcomatoși. Tumorile care au o componentă de carcinom bazocelular au o rată de recurență mai mică decât acelea care au o componentă de carcinom scuamocelular^{6,10}. CSC cu diferențiere anexială s-a dovedit un subtip cu risc ridicat, cu un

CCS is a tumor affecting elderly population and more men than women⁶. The age of presentation ranges between 32 and 98 years, with the vast majority of cases occurring in the 8th and 9th decades. Males diagnosed with CCS have outnumbered females (1,7:1)⁷. The adnexal subtype CCS is generally seen in young female patients.¹⁴

An association with sun exposure has been observed; the neoplasm affects frequently chronically sun-damaged skin, with an evident predilection for head and neck and extremities^{6,8}. The positivity for p53 in both epithelial and mezenchymal components points to ultraviolet radiation as culprit in CCS's pathogenesis¹¹.

The most common clinical presentation is that of a long-standing lesion that had suffered a rapid growth phase for weeks or months. Tumors show variation in size (as mild as a few millimeters but also as significant up to 15cm), probably due to the different duration of growth (1-50years)¹⁸ The lesions are exophytic, with surface ulceration¹³; frequently, the clinical diagnosis is that of a squamous cell carcinoma. The clinical aspects of the tumor are non-specific and of minor contribution in the diagnosis process.

CCS has indeed a better prognosis in comparison to visceral CS; although, it presents local recurrences in 19% of the cases, regional lymph node metastases in 19%, visceral metastases in 26 % and 50% 5-year disease free survival. Some clinical factors such as recent rapid growth, large tumor size (greater than 2 cm), long-standing preexisting tumor, regional lymph node metastases are associated with poor prognosis. Also, the nature of the epithelial component influences prognosis, mirroring that of their non-sarcomatous counterpart. The tumors having a basal cell carcinoma component have a lower recurrence rate than those having a squamous cell carcinoma component^{6,10}. The CCSs with adnexal differentiation are proven to be high-risk tumors, with a worse prognosis and only 25% 5-year disease free survival⁶. For comparison, the annual death rate is less than 1%

prognostic prost și o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 25%⁶. Pentru comparație, rata anuală de deces este de doar 1% pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamocelular¹⁵; 24% dintre pacienți care au primit diagnosticul de spiradenocarcinom (fără componenta sarcomatoasă) erau, fie decedați, fie cu semne clinice de boală la sfârșitul perioadei de follow-up¹⁶. Nu a fost observată o relație consecventă între tipul de componentă mezenchimală și diferitele caracteristici CSC (dimensiune, recurența, metastază, evoluție)¹⁹.

Prognosticul pe termen lung a CSC rămâne neclar. Numărul de cazuri raportate este mic, de multe ori cu urmărirea de scurtă durată, și multe studii de grup includ CSC cu diferite componente epiteliale. Aceste lucruri fac dificilă stabilirea comportamentului CSC.

Excizia chirurgicală este principala modalitate de a trata CSC; marea majoritate a pacienților diagnosticați cu CSC au fost astfel tratați¹⁴. Chirurgia prin metodă Mohs a fost raportată ca fiind folosită în ultimii ani, ca tratament alternativ pentru CSC. Radioterapia adjuvantă nu a demonstrat eficiență în prevenirea metastazelor sau în tratamentul tumorilor incomplet excizate.

Histogeneza CSC nu este complet înțeleasă, fiind luate în considerare mai multe teorii posibile și anume: teoria tumorii de coliziune (constă în ideea că, două tumori independente au intrat în coliziune); teoria compoziției (propune ideea că elementul neoplazic mezenchimal este de fapt o reacție de tip pseudosarcomatos la neoplasmul epitelial); teoria combinației (aceasta sugerează că ambele componente maligne provin dintr-o celulă comună stem pluripotentă, care suferă o diferențiere divergentă).

Teoria a patra, cea acceptată de majoritatea autorilor, este teoria divergenței / monoclonalității și sugerează faptul că elementul mezenchimal reprezintă transformarea sarcomatoasă a componentei epiteliale; porțiunea carcinomului care suferă acest tip de metaplazie pierde în totalitate diferențierea epitelială, aceasta devenind nedetectabilă. Studii imunohistochimice, ultrastructurale, genetice și moleculare susțin ideea monoclonalității acestei tumori. Pozitivitatea markerului p53 în CSC în ambele componente susține această teorie.

for cutaneous squamous cell carcinoma¹⁵ and 24% of spirocarcinoma patients (without sarcomatous component) were either death or alive with disease at the end of the follow-up period¹⁶. There hasn't been observed a consistent relationship between the type of mesenchymal component and various CCS characteristics (size, recurrence, metastasis, outcome)¹⁹.

The long-term prognosis of CCS remains unclear. The number of reported cases is small, often with short follow-up, and many studies group include tumors with different epithelial components together. This makes it difficult to establish the behavior of CSS with different epithelial subtypes.

Surgery is the primary modality to treat CCS; the vast majority of patients diagnosed with CCS underwent excisional surgery¹⁴. Mohs' micrographic surgery has been reported in the last years as an optional treatment for CCS. Adjuvant radiotherapy has not been shown to prevent metastases and failed to treat tumors with incomplete excision.

Although the histogenesis of CCS is not completely understood, several theories are considered: the collision tumor theory (introduces the idea of two independent tumors that have collided); the composition theory (proposes the idea that the mesenchymal component is a pseudosarcomatous reaction to the epithelial neoplasm); the combination theory (the suggests that both malignant components arise from a common pluripotent stem cell that undergoes divergent differentiation). The forth theory, one that is accepted by the majority of authors, is the conversion /divergence/ monoclonal theory and suggests that the mesenchymal component is a sarcomatous transformation of the epithelial component; the portion of the carcinoma that suffers metaplasia losses detectable epithelial differentiation. Immunohistochemical, ultrastructural, molecular genetic studies sustain the idea of monoclonality in carcinosarcoma. The dual p53 immunolabeling in CCS of both malignant components support this theory.

Muller și colaboratorii săi au propus trei criterii de diagnostic pentru acest neoplasm bizar, care s-au dovedit a fi, în anumite cazuri, insuficiente:

1. Neoplasm bifazic bine caracterizat morfologic, atât histopatologic și imunohistochimic;
2. Metastazele și tumorile de coliziune trebuie excluse;
3. Demonstrarea faptului că neoplasmul este o proliferare solidă, unitară, cu excluderea atentă a modificărilor stromale de tip pseudosarcomatos.

Chung și colaboratorii au evidențiat existența unei deficiențe în propunerea lui Muller; aceste criterii nu sunt suficiente pentru a diferenția carcinomul scuamocelular cu celule fusiforme (un diagnostic mai frecvent în practica curentă) de CSC, și, a sugerat necesitatea efectuării unor teste imunohistochimice pentru keratine cu greutate moleculară mare, precum AE1 / AE3, p63, p40 pentru a confirma natura bifazică a tumorii în discuție.

Diagnosticul CSC s-a dovedit de multe ori a fi o provocare. Problemele în stabilirea diagnosticului corect pot fi explicate prin incidența lui scăzută, prin existența unui număr mare de termeni sinonimi (heterogenitatea nomenclaturii ar putea fi imputată opiniilor discordante despre patogeneza carcinosarcomului); criteriile de diagnostic sunt vagi și incomplete. În cazurile dificile, studiile imunohistochimice pot elucidă existența a două componente maligne și, de cele mai multe ori, pot duce la o diagnosticare corectă CSC.

O altă problemă de diagnostic este aceea că acest neoplasm, din cauza rarității sale, nu este luat în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al unei proliferări tumorale maligne prelevate biopsic; o altă problemă este că această metodă ar putea detecta doar una dintre componentele neoplasmului, orientând spre un diagnostic eronat.

Diagnosticul diferențial al CSC include mai multe entități. Cel mai frecvent luat în calcul este carcinomul scuamocelular cu celule fusiforme; testele imunohistochimice pun capăt dubiilor diagnostice, întrucât celule fusiforme (care ar putea fi suspicinate a reprezenta elementul mezenchimal al CSC) sunt pozitive pentru markerii keratinocitari; în cazul acestui tip de

Muller et al. proposed three criteria of diagnosis for this bizarre neoplasm, which proven to be, in certain cases, insufficient:

1. Clearly defined biphasic neoplasm with explicit morphological characterization using histopathology and immunohistochemistry ;
2. Metastases from other organs and true collision tumors must be excluded;
3. Recognition of the tumor as a solid proliferation with exclusion of pseudosarcomatous stromal changes.

Chung et al. emphasized a deficiency of criteria to differentiate squamous cell carcinoma with sarcomatoid differentiation from cutaneous carcinosarcoma, and suggested the need for immunohistochemical stains for high molecular weight keratin, AE1/AE3, p63, p40 to confirm the biphasic nature of the CCS.

The diagnosis of CCS has proven challenging. The problems in establishing the correct diagnosis may be explained by its low incidence, large number of the different synonymous terms (inconsistency in nomenclature could be imputed to discordant views in the pathogenesis of carcinosarcoma), vague and incomplete diagnostic criteria. In difficult case, immunohistochemical studies can help to elucidate that two malignant components exist and to diagnose a CCS.

Another diagnosis problem it is that CCS, because of its rarity, may not be considered in differential diagnosis of a cancer sampled by biopsy, a method that could detect only one of the neoplasm components, guiding to an inaccurate diagnosis.

The differential diagnosis includes many entities. The more common is spindle cell squamous carcinoma but immunohistochemistry may help as the spindle cells are usually positive for keratin markers; there tends to be a gradual transition between the epithelial and spindle cell elements. It is possible to have pseudoepitheliomatous hyperplasia overlying some tumors such as atypical fibroxanthoma and malignant melanoma, but the keratinocytes that form this areas are less atypical and, again,

carcinom scuamocelular, tranziția între celule cu morfologie epiteloidă și cele cu morfologie fusiformă tinde să fie treptată, graduală, în cazul CSC fiind abruptă. Este posibil ca fenomenul de hiperplazie pseudoepiteliomatoasă determinat de unele tumori, cum ar fi fibroxantomul atipic sau melanomul malign să inducă în eroare prin asemănarea cu elementul epitelial al CSC; keratinocitele care formează aceste zone au atipii cito-nucleare minime; desigur, testele imunohistochimice pot clarifica diagnosticul. Tumora mixtă malignă a pielii (siringiomul condroid malign) este, de asemenea, un neoplasm bifazic, diferențiindu-se de CSC prin faptul că elementul mezenchimal este evident benign, doar componenta epitelială fiind malignă. Sarcomul trichoblastic conține elemente benigne epiteliale amestecate cu elemente sarcomatoase. Sarcomul sinovial bifazic este o tumoră malignă de histogeneză incertă, care tinde să apară pe extremități la tinerii adulți; ea este alcătuită din celule epiteliale dispuse în cordoane, cuiburi sau structuri glanduliforme, acestea fiind intricate cu o proliferare densă, monotonă de celulele fusiforme. Diagnosticul poate fi susținut de expresia pozitivă a unor markeri precum TLE1, EMA și / sau citokeratine în ambele tipuri celulare; citogenetica confirmă diagnosticul în marea majoritate a cazurilor prin detectarea unei translocării cromozomiale caracteristice - t(X;18).

Studiile imunohistochimice sunt de importanță crucială pentru diagnosticarea CSC. Natura bifazică a neoplasmului trebuie să fie confirmată prin demonstrarea existenței unei proliferări epiteliale maligne, caracterizate prin exprimarea citokeratinelor precum Cam5.2, CK5 / 6, CK7, 34βE12, BerEP4, AE1/AE3, intricate cu o proliferare sarcomatoasă, pozitivă pentru vimentină, SMA, desmină. Patternul de colorare depinde de natura componentei epiteliale sau mezenchimale. P63 este cunoscut ca fiind un instrument util în diagnosticarea CSC deoarece este exprimat în celule epiteliale mai puțin diferențiate și cu potențial proliferativ accentuat; acest marker poate fi de ajutor în identificarea originii epiteliale a unei populații maligne în CSC. Proteina P53 se dovedește frecvent a fi pozitivă în ambele componente, atât în cea epitelială, cât și în cea mezenchimală, sprijinind ideea originii monoclonale a CSC.

Imunohistochemistry may clarify the diagnosis. Malignant mixed tumor of the skin (malignant chondroid syringoma) is a biphasic neoplasm of malignant epithelial and obviously benign mesenchymal components. The trichoblastic sarcoma contains benign epithelial areas admixed with sarcomatous elements. Biphasic synovial sarcoma is a malignant tumor of uncertain histogenesis which tends to occur on the extremities of young adults; it contains epithelial cells arranged in cords, nests or forming glanduliform structures, admixed with a hypercellular, monotonous proliferation of cells with fusiform morphology. The diagnosis may be supported by expression of TLE1, EMA and/or cytokeratin in both cell populations; cytogenetics confirms the diagnosis; it reveals the characteristic chromosomal translocation, t(X;18).

The immunohistochemical studies are of crucial importance for the diagnosis of CCS. The bipolar nature of the neoplasm has to be confirmed by demonstrating an epithelial neoplasm cell phenotype characterized by expression of cytokeratin marker (Cam5.2, CK5/6, CK7, 34βE12, BerEP4, AE1/AE3) intermingled with a variable amount of malignant sarcomatous proliferation (positive for vimentin, SMA, desmin). The staining pattern depends on the nature of the epithelial or mesenchymal component. P63 has been known to be a useful tool in diagnosing CCS; it is expressed in epithelial cell that have proliferative potential and labels less differentiated cells; can be helpful in identifying the epithelial derivation of a malignant population in CCS. P53 protein is frequently found positive in both epithelial a mesenchymal components, supporting the monoclonal origin of CCS.

Conclusion

In summary, we report a new case of primary cutaneous carcinosarcoma and provide a set of clinical, pathologic and immunophenotypic characteristics of this rare tumor. Herein, we contribute to the limited literature on CCS.

Concluzie

Raportăm un nou caz de carcinosarcom cutanat primar ce furnizează un set de caracteristici clinice, patologice și imunofenotipice ale acestei tumori rare. Astfel, contribuim la literatura de specialitate limitată având ca temă de dezbateră acest subiect.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară că nu există niciun potențial conflict de interese în ce privește cercetarea, autoratul, și/sau publicarea acestui articol.

Notă de mulțumire

Le suntem recunoscători Dr. Viorica Andronic și Dr. Corneliu Savin pentru contribuția lor la procesul diagnostic.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgements

We like to acknowledge Dr. Viorica Andronic and Dr. Corneliu Savin for their contribution in the diagnostic process.

Bibliografie/Bibliography

1. Iakovides J, Delides GS. Carcinosarcomas of the skin – report of two cases. *Arch Geschwulstforsch* 1988; 58: 46
2. Singh R., Review literature on uterine carcinosarcoma, *J Cancer Res Ther.* 2014 Jul-sep;10(3)461-8. Doi: 10.4103/0973-1482.138197.
3. Dawson EK. Carcino-sarcoma of the skin. *J R Coll Surg Edinb.* 1972;17(4):243-246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5073912>.
4. Kwan JM, Satter EK. Carcinosarcoma: a primary cutaneous tumor with biphasic differentiation. *Cutis.* 2013;92:247–249
5. Syme-Grant J, Syme-Grant NJ, Motta L, et al. Are primary cutaneous carcinosarcomas underdiagnosed? Five cases and a review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59:1402–1408.
6. Tran TA, Muller S, Chaudhari PJ, et al. 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. J.J. Clark, A. R. Bowen, G.M: Hyngstom, M.L. Hadley, K.Duffy, S.R. Florell; D.A. Wada, cutaneous carcinosarcoma: a series of six cases and a review of the literature; *Journal of cutaneous pathology* 2016, DOI: 10.1111/cup.12843
8. Müller CSL, Pföhler C, Schiekofler C, Körner R, Vogt T. Primary cutaneous carcinosarcomas: a morphological histogenetic concept revisited. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(4):328-339. doi:10.1097/DAD.0b013e318297cc34.
9. Chung HJ, Wolpowitz D, Scott G, Gilmore E, Bhawan J. Squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells: a morphologically heterogeneous group including carcinosarcoma and squamous cell carcinoma with stromal changes. *J Cutan Pathol.* 2015. doi:10.1111/cup.12607.
10. Edward Upjohn, Anna Braue, Andrew Ryan; Primary cutaneous Carcinosarcoma: Dermoscopic and immunohistochemical features; *Australian Journal of dermatology.* 2010, 51,26-28
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
12. Patel NK, McKee PH, Smith NP, Fletcher CD: Primary metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the skin: a clinicopathologic study of four cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1997:363–372
13. Syme-Grant J, Syme Grant Nj, Motta L; Are primary cutaneous carcinosarcomas underdiagnosed? Five cases and a review of the literature; *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(12):1402-8. Epub 2006 Jul 3.
14. Agostini T, Mori A, Leporatti G, Dini M. Cutaneous carcinosarcoma: report of a case with myofibroblastic sarcomatous component. *Dermatol Surg.* 2008;34(3): 418-422.

15. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002; 28: 268.
16. 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: 395.
17. Bigby SM, Charlton A, Miller MV, et al. Biphasic sarcomatoid basal cell carcinoma (carcinosarcoma): four cases with immunohistochemistry and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 141-147
18. Guimera-Martín-Neda F, Alvarez-Arguelles H, Facundo E, et al. Primary carcinosarcoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: s125-s127
19. Brasanac D., Boricic I., Todorovic V.; Primary cutaneous carcinosarcoma: case report with expanded immunohistochemical analysis; *International Journal of Dermatology* 2008, 47, 496-501.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Patricia-Irina Stîngă
București, sector 2, str. Șos Ștefan cel Mare nr. 21
E-patriciastinga@yahoo.com
Tel.: 0724119000

Correspondance address: Patricia-Irina Stîngă
Bucharest, District 2, Ștefan cel Mare Street no. 21
E-mail: patriciastinga@yahoo.com
Phone: 0724119000