

Meme Nöroendokrin Karsinomu

Dr. Levent Albayrak *, Dr. Sevil Günçe *, Dr. Atilla Korkmaz **, Dr. Selda Seçkin *, Dr. Fehmi Aksoy *

ÖZET

İlk olarak 1963 yılında Feyrter meme karsinomunda karsinoid görünümüne dikkat çekti. Daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme karsinomu olguları bildirildi. Meme karsinomlarında % 3-21 oranında fokal olarak saptanan argyofilik granüller, Vogler tarafından normal meme duktal hücrelerinde de gösterilmiştir. Memede nadir olarak gözlenen nöroendokrin karsinoma olguları halen tartışmalı olup, agresiv özellik taşımamaktadır.

Bu çalışmada 63 yaşında kadın hastanın sol memesinde saptanan ve her alanda karsinoid tümör görünümüne sahip bir meme karsinomu olgusunu kaynak verileri ile kıyaslı olarak tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Meme, nöroendokrin karsinoma

Bugüne kadar yapılan çalışmalar nöroendokrin tümörlerin vücutta birçok organda oluşabildiğini göstermiştir. Çeşitli araştırmacılar memede karsinoid tümörleri yada nöroendokrin neoplazmları tanımlamalarına rağmen, memede gerçek karsinoidlerin varlığı halen tartışmalıdır (1-3,7). Meme karsinomlarının yaklaşık % 8 i nöroendokrin farklılaşma gösterir (4). Çoğu araştırmacılar karsinoid özellikler taşıyan bu tümörleri bilinen meme kanserlerinin varyantları olarak kabul ederler (3,5,6). Bu yazıda tüm alanlarında karsinoid benzeri özellikler gösteren bir meme karsinomu olgusu konu ile ilgili literatür bilgileri aktararak sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

63 yaşındaki kadın hasta sol memesinde ele gelen kitle nedeniyle hastanemize başvurdu. Yapılan mamografi ultrasonografik inceleme ve toraks bilgisayarlı tomografisi sonucunda sol meme alt iç kadranda yaklaşık 5 cm çapında üst dış kadranda ise 0,5 cm çapında iki adet tümör kitle saptandı. Sol aksillada metastaz ile uyumlu olabilecek en büyüğü 2 cm çapa sahip lenf nodları tespit edildi. Alt iç kadranda kitleden yapılan insizyonel biopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi sonucunda olgu, nöroendokrin karsinoma tanısı aldı. Nöroendokrin karsinomanın metastaz olabileceği düşünülerek tüm vücut sintigrafisi, kranial bilgisayarlı tomografi, batin ultrasonografisi ve kemik iliği aspirasyonu yapıldı; ancak yapılan taramada patolojik bulgu saptanmadı, tümör primer meme karsinomu olarak kabul edildi. CEA: 4.40 ng/ml (N: 00-4.00) ve CA

SUMMARY

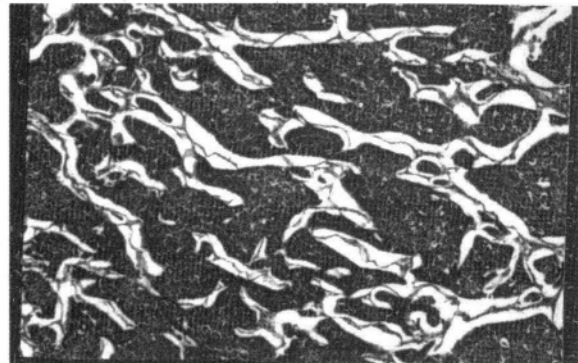
Neuroendocrine carcinoma of the breast

Initially Feyrter, described the carcinoid appearance in breast carcinoma. This is followed by different case-report describing neuroendocrine differentiation in the breast carcinoma. Argyrophilic granules detected focally in 3-21% of the breast carcinomas, are shown to be present also in normal ductal epithelial cells. Neuroendocrine carcinoma of the breast is still a controversial issue which probably does not carry aggressive properties. We present a female patient of 63 years old having a mass in her left breast which histologically has the appearance of carcinoid tumor.

Key words: Breast, neuroendocrine carcinoma

15-3: 36.40 ünite/ml (N:4.50-29.00) haricinde diğer biyokimyasal ve hormonal tetkikler normal olarak değerlendirildi. Bir ay sonra hastaya modifiye radikal mastektomi+aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Ameliyat sonrası hastaya 6 kür CAF protokolü (Cyclophosphamid 500 mg/m², Adriamycin 50 ng/ml, 5FU 500 mg/m²) intravenöz olarak uygulandı. Daha sonra 200 cGy/gün haftada 5 gün 25 fraksiyonda toplam 5000 cGy radyoterapi verildi. Şu anda hasta Tamoksifen 10 mg 2x1 kullanıyor, klinik kontrol ve takip altında tutuluyor, operasyondan bu yana 8 ay geçmesine rağmen rekürrens ve metastaz saptanmadı.

Makroskobik olarak üzerinde 25,5x12 cm, ölçülerinde deri elipsi bulunan 36x27x3 cm ölçülerindeki sol meme materyalinde, alt iç kadranda areoladan 1.5 cm uzaklıkta 5.5x4.5 cm ölçülerinde ve üst dış kadranda 2 cm çapa sahip iki adet beyaz renkli, sert kıvamlı düzensiz sınırlı tümöral lezyon saptandı. Büyük kitleden 10,



Resim 1: İnce fibröz septumlarla ayrılmış solid tümör adaları (H&E, x40)

* S.B. Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü

** S.B. Ankara Numune Hastanesi 6. Cerrahi Kliniği

küçük kitleden 4 olmak üzere toplam 14 adet doku örneği alındı. Aksilladan en büyüğü 3 cm çapında olmak üzere level I den 5 adet, level II den 19 adet, toplam 24 adet lenf nodu ayıklandı; % 10 luk formalinde fikse edilip parafin tekniğine göre hazırlanan dokular 6 mikron kalınlığında kesildi. Ve HE ile boyanarak incelendi.

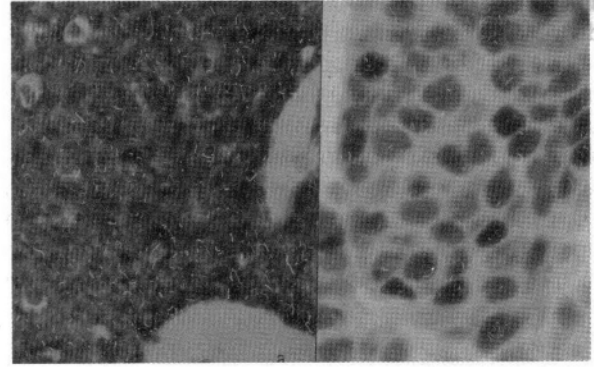
Mikroskopik incelemede her alanda fibröz septumlarla ayrılmış solid adalardan oluşan insüler gelişim paternine sahip karsinoid tümör görünümü izlendi (resim 1). Tümör hücreleri oval yada yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü eozinofilik sitoplazmalara sahip üni-form görünümde hücreler olup 10 büyük büyütme alanında 1-2 adet mitoz içermektedir. Arada nekroz alanlarının varlığı dikkat çekti. Alt iç ve üst iç kadranlarda alınan örneklerde fibrokistik değişiklik gösteren meme dokusu gözlemlendi. Meme başından tümöre komşu alandaki deriden, meme bezi arkası fasia ve kastan alınan örneklerde tümör izlenmedi. Level I'den ayıklanan 4 adet, level II'den ayıklanan 1 adet lenf nodunda yukarıda tanımlanan tümöre ait metastaz saptandı. Aksiller bölgeden ayıklanan 18 adet lenf nodu ise reaktif yapıdaydı.

Olguda immünohistokimyasal olarak NSE (Dako), Chromogranin A (Dako), p53 (Dako), S-100 (Dako), CEA (Dako), Estrojen (Dako) ve Progesteron (Dako) antikoları ile boyama yapıldı. NSE, Chromogranin A, CEA ve S-100 antikoları ile pozitif sitoplazmik boyanma izlenirken (resim 2a), p53 antikoru ile boyanma saptanmadı. Estrojen ve progesteron ile kuvvetli nükleer boyanma gözlemlendi (resim 2b). Klasik Grimelius tekniği ile tümör hücre sitoplazmalarında küçük koyu renkli granüllerin varlığı gösterildi.

TARTIŞMA

Nöroendokrin hücrelerin ösofagustan rektuma tüm intestinal kanalda, safra kesesinde, solunum sisteminde, timus, testis, prostat glandı, uterus ve over gibi çeşitli organlarda ve bu organların tümörlerinde bulunduğu bilinmektedir (1-5,7). Nöroendokrin hücrelerin hem epitelyal hem de endokrin çizgi boyunca diferansiye olma kapasitesine sahip epitelyal "kök hücre" orijinli oldukları düşünülmektedir (1,5).

Vogler'in 1947 de normal memede myoepitelyal hücreler ve sekretuar epitel arasında argyrofilik hücreler gösterdiği bilinmektedir (2,5,9). Feyrter ve Hartman 1963 yılında karsinoid görünümlü birkaç meme kanseri tanımlamışlardır (2,5,9). Cubilla ve Woodruff ışık, elektron mikroskopik ve histokimyasal olarak destekledikleri, "karsinoid meme tümörleri" olarak tanımladıkları vakaları yayınladılar (1,2,9). Çeşitli araştırmacılar bu tarihten beri memede nöroendokrin neoplazmaları yada karsinoid tümörleri tanımlamışlardır. Ancak halen memede gerçek karsinoidlerin oluşu tartışmalıdır ve bu tümörlerin benign veya düşük gradeli malign davranış



Resim 2: a: Tümör hücrelerinde Chromogranin A pozitifliği (x200); b: Tümör hücre nükleuslarında Estrojen reseptörü pozitifliği (x200).

gösterdikleri düşünülmektedir (5). Pearse primer meme karsinoidlerini gerçek bir antite olarak kabul etmiştir ve bu görüş Cross ve ark tarafından benimsenmiştir (1). Bizim vakamızda alınan çok sayıda örnekte her alanda karsinoid tümör morfolojisi izlenmektedir. Literatürün gözden geçirilmesinde daha önceden pür karsinoid tümör histolojisine sahip iki meme kanseri olgusunun yayınlandığını tespit ettik (3,7). Nöroendokrin özellikler, meme kanserlerinin çeşitli subtiplerinde yaklaşık % 8 oranında görülmektedir. Rutin ışık mikroskopisi ile sıradan intraduktal karsinoma, infiltratif duktal karsinoma, lobüler karsinoma in situ, infiltratif lobüler karsinoma, müsinöz karsinoma, tubuler karsinoma ve küçük hücreli (oat cell) karsinomadan ayrılmayan nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserleri bildirilmiştir. (1,4,6,8,10,11). Bazı araştırmacılar bu tümörlerin fokal yada daha yaygın nöroendokrin diferansiyasyon gösteren olağan meme karsinomaları olduğuna inanırlar (1,5). Ancak biz olgumuzda başka bir meme karsinomu patternine rastlamadık.

Bir tümörü nöroendokrin olarak tanımlamak için gerekli kriterler kesin olarak saptanmış değildir. Son zamanlardaki çalışmalar göstermiştir ki; meme neoplazmalarında argyrofilik, elektron dens kor granüller ve NSE immünreaktivitesinin pozitifliği, immünohistokimyasal teknikler yada biyokimyasal metodlarla nöropeptidlerin gösterilmesi nöroendokrin oluşun yeterli kanıttır. NSE ve Chromogranin A, nöroendokrin sistemin normal ve neoplastik hücreleri için spesifik birer marker olarak bilinirler. Meme kanserlerinde % 30-40 oranında NSE ve Chromogranin A ile pozitif boyanma bildirilmektedir (1,2,4,5,12-14). Argyrofilik boyanma reaksiyonu nöroendokrin hücreler için iyi bir belirleyicidir. Klasik Grimelius tekniği ile tüm meme kanserlerinin % 3-5 i boyanmaktadır. Bununla birlikte bu metod immünohistokimya ile saptanan tüm nöroendokrin hücreleri saptayamadığı için gerçek bir pan-nöroendokrin belirleyici olarak sayılamaz (2,12). Olgumuzda immünohistokimyasal olarak NSE ve

Chromogranin A ile sitoplazmik pozitif boyanma sap-tadık, ve Grimelius boyası ile argyrofiliyi tesbit ettik.

Meme dışı malign neoplazmların memeye metasta- zları çok nadirdir ve meme tümörlerinin yaklaşık % 2 sini oluşturur. Hastaların % 25-40 ında malign hastalığın ilk bulgusu memedeki metastazdır. Lösemi , lenfoma karşı taraf meme kanseri, malign melanoma akciğer kanseri ve karsinoid tümör metastazları bildirilmiş tümörlerin en yaygınlarıdır. Meme, metastaz için uygun bir ortam değildir, çünkü geniş fibröz doku alanları ve nispeten kötü kan desteği vardır. Predispozan faktör olarak hor- monal durumun rolü şüphelidir. Aksiller lenf nodu tutulu- mu sıklıkla memedeki memedeki metastaza eşlik eder (% 25-58). Mikroskopik olarak aşağıdaki durumlarda meme metastazından şüphelenilmelidir:

* Primer meme karsinomu için atipik histojik özellikler
* İyi sınırlı fakat kapsülsüz, periduktal ve/veya per- ilobüler dağılımlı tümör

* Eşlik eden insitu karsinom yokluğu

* Tümörün multipl mikroskopik foküsleri

* Çok sayıda lenfatik tümör embolileri

Estrojen reseptörlerinin pozitif olması yardımcı değildir, çünkü hem primer hem de gastrointestinal karsinoidlerde gösterilmiştir. Bununla birlikte primer meme karsinoid tümörünün tanısı için başka bir yerde primer karsinoid tümör olmadığının ispat edilmesi gereklidir (15). Bizim olgumuzda da operasyondan sonra tüm sistemler tarandı, ancak başka bir primer odak tesbit edilmedi. Olgu primer meme nöroendokrin karsinomu olarak değerlendirildi.

KAYNAKLAR

1. Laarhoven HAJV, Gratama S, Wereldsma JCJ. Neuroendocrine carcinoid tumours of the breast: A variant of carcinoma with neuroendocrin differentiation. J Surg Oncol 1991;46:125-132.
2. Nesland JM, Holm R, Johannessen JV, Gould VE. Neuroendocrine differentiation in breast lesions. Path Res Pract 1988;183:214-221.
3. Pereda E, Ibanez T, Ereno C, Fernande LA, Rodil MA, Lopez JL. Well differentiated neuroendocrine carcinoma of the breast. Arch Anat Cytol Pathol 1995;43:164-6.
4. Papotti M, Macri L, Finzi G, Capella C, Eusebi V, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases. Semin Diagn Pathol 1989;6:174-88.
5. Nesland JM, Memoli VA, Holm R, Gould VE, Johannessen JV. Breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. Ultrastruc Pathol 1985;8:225-240.
6. Tawy JB, Tischler AS, Insalaco SJ, Battifora H. "Carcinoid" tumor of the breast. Hum Pathol 1981;12 (2)
7. Devitt PG. Carcinoid tumour of the breast. Br Med J 1978;327,
8. Popotti M, Gherardi G, Eusebi V, Papagni A, Bussolati G. Primary oat cell (neuroendocrine) carcinoma of the breast. Virch Arch A Pathol Anat 1992;420:103-108.
9. Partanen S, Syrjanen K. Argyrophilic cells in carcinoma of the female breast. Virch Arch Pathol Anat 1981;391:45-51.
10. Scopsi L, Andreolas S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testor I, Rilke F. Mucinous carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 1994;18:702-711.
11. Malluf HM, Zukerberg LR, Dickersin GR, Koerner FC. Spindle-cell argyrophilic mucin-producing carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 1991;15:677-686.
12. Nesland JM, Holm R, Johannessen JV. A study of different markers for neuroendocrine differentiation in breast carcino- mas. Path Res Pract 1986;181:524-530.
13. Battersby S, Dely CJ, Hopkinson HE, Anderson TJ. The nature of breast dense core granules chromogranin reactivity. Histopathol 1992;20 :107-114.
14. Monaghan P, Roberts JDB. Immunocytochemical evidence for neuroendocrine differentiation in human breast carcino- mas. J Pathol 1985;147:281-289.
15. Vergier B, Trojani M, Mascarel ID, Coindre JM, Treut AL. Metastases to the breast. Differential diagnosis from primary breast carcinoma. J Surg Oncol 1991;48:112-116.