

MEMENİN ADENOİD KİSTİK KARSİNOMLARI

Can Atalay, Kerim Bora Yılmaz, Cihangir Özaslan, Mehmet Altınok

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, IX. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi, 5-9 Eylül 2007, Ankara'da sunulmuştur.

ÖZET

Meme kanseri olan hastalarda histopatolojik tip olarak adenoid kistik karsinoma nadir olarak rastlanmaktadır. Bu nedenle, klinisyenler hastalığı yeterince tanımamakta ve tedavi planlamasında zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu çalışmada, adenoid kistik meme kanseri tanısı alan hastalar klinik seyirleri yönünden incelenmiştir. Ortalama yaşı 53 (47-68) olan dört hastaya modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Hastaların ortalama tümör boyutu 5 cm (2,5-8 cm) olup tümünde triple negatif meme kanseri saptanmıştır. Hastaların ikisine kemoterapi verilirken bir hastanın tedavisine radyoterapi de eklenmiştir. Hastalarımız lokal nüks ve uzak metastaz saptanmadan ortalama 35 aydır (29-48 ay) takip edilmektedir.

Anahtar sözcükler: adenoid kistik karsinom, meme, triple negatif

ADENOİD CYSTIC CARCINOMAS OF THE BREAST

ABSTRACT

Adenoid cystic carcinoma is rarely encountered among breast cancer patients as a histologic subtype. For this reason, clinicians have less experience on this subtype and confront difficulties in treatment planning. In this study, patients with adenoid cystic carcinoma were reviewed to understand their clinical course. Four patients with a mean age of 53 (47-68) were treated with modified radical mastectomy. Patients had triple negative breast cancer with a mean tumor size of 5 cm (2.5-8 cm). Two patients received chemotherapy whereas one patient also had radiotherapy. All patients were followed for a mean duration of 35 months (29-48 months) without any evidence of local recurrence and distant metastases.

Key words: adenoid cystic carcinoma, breast, triple negative

Meme kanseri olan hastalarda histopatolojik tip olarak adenoid kistik karsinoma nadir olarak rastlanmaktadır ve tüm meme kanserli hastaların %0.1'inden daha azını oluşturmaktadır (1,2,3). Adenoid kistik kanserin meme tutulumu histolojik olarak salgı bezleri, üst solunum yolları ve genitoüriner sistem tutulumlarından ayırdedilemez. Adenoid kistik karsinom morfolojik olarak proliferatif bezler (adenoid kısım) ve stromal elemanların (psödoglandüler kısım) bileşiminden oluşmaktadır (3).

Klinik olarak adenoid kistik meme kanseri diğer meme kanseri tiplerine göre farklılıklar gösterir. Prognozu iyi olan bu tümörler çoğunlukla aksillaya metastaz yapmazlar. Lokal nüks ve uzak metastaz yapma sıklıkları da çok düşüktür. Adenoid kistik meme kanserine sık olarak rastlanılmaması klinisyenlerin hastalığı yeterince tanımamalarına yol açmakta ve tedavi planlamasında zorluklara neden olmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada adenoid kistik meme kanseri tanısı alan hastalar klinik seyirleri yönünden incelenerek bildirilmiştir.

Olgular

Çalışmamızda üçü kadın biri erkek dört hasta bildirilmiştir. Kadın hastalarımızın tümü postmenopozaldır ve hastaların ortalama yaşı 53'tür (47-68). Hastalara cerrahi tedavi olarak modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanmıştır ve ortalama tümör boyutu 5 cm (2,5-8 cm) olarak saptanmıştır. Hastalarımız ortalama 35 aydır (29-48 ay) takip edilmektedir ve lokal nüks ile uzak metastaz saptanmamıştır. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgu 1

47 yaşında kadın hasta sağ memesinde 10 aydır mevcut olan kitle nedeni ile başvurdu. Ciltte ödemi mevcut olan hastanın memesinde 8 cm'lik kitlesi mevcuttu. Fizik muayenede aksillada lenfadenopati ve sistemik taramalarında metastatik odak saptanmadı. Memedeki kitleden yapılan insizyonel biyopsi sonucunda adenoid kistik karsinom tanısı konulan hastaya neoadjuvan kemoterapi olarak üç kür 5-fluorourasil (600 mg/m²), doksorubisin (60 mg/m²) ve siklofosamid (600 mg/m²) (FAC) kemoterapisi uygulandı. Ke-

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

<i>Olgu</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Patolojik Evre</i>	<i>Kemoterapi</i>	<i>Radyoterapi</i>	<i>Durum</i>
1	47	K	T4N0M0	FAC	+	33 ay, sağ
2	56	K	T2N0M0	CA	--	30 ay, sağ
3	50	K	T3N0M0	--	--	29 ay, sağ
4	68	E	T2N0M0	--	--	48 ay, sağ

moterapi sonrası klinik bulgularında gerileme saptanan hastaya sağ MRM uygulandı. Patolojik tümör boyutu 5.5 cm olan hastanın aksiller diseksiyon sırasında çıkartılan 24 adet lenf bezinde metastaz mevcut değildi. Östrojen, progesteron ve c-erb-B2 reseptörleri negatif olarak bildirildi. Cerrahi sonrası hastaya üç kür daha FAC kemoterapisi ve adjuvan radyoterapi uygulandı. Hasta 33 aydır lokal nüks ve uzak metastaz olmadan takip edilmektedir.

Olgu 2

56 yaşında kadın hasta bir aydır sol memesinde hissettiği sertlik nedeni ile başvurdu. Sol meme üst dış kadranda kitle palpe edilen hastanın aksiller bölgesinde lenfadenopati saptanmadı. Yapılan kor biyopside adenoid kistik karsinom tanısı alan hastanın sistematik taramalarında metastaz saptanmadı ve sol MRM uygulandı. Tümör boyutu 4 cm olan hastanın aksilladan çıkartılan 11 adet lenf bezinde metastaz mevcut değildi. Östrojen, progesteron ve c-erb-B2 reseptörleri negatif olarak saptandı. Hastaya adjuvan olarak dört kür siklofosamid (600 mg/m²) ve doksorubisin (60 mg/m²) kemoterapisi uygulandı. Hasta 30 aydır hastaliksız takip edilmektedir.

Olgu 3

50 yaşında kadın hasta memesinde kitle nedeni ile başvurdu. Kor biyopsi sonucu adenoid kistik karsinom olarak bildirilen hastanın sistematik taramalarında metastaz mevcut değildi. Meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon uygulanan hastanın tümör boyutu 5.5 cm olarak saptandı. Aksiller bölgeden diseke edilen 20 adet lenf bezinde metastaz saptanmadı. Cerrahi sınırın pozitif olması ve re-eksizyon sonrası kozmetik sonuçların optimal olmayacağı düşünülerek hastaya mastektomi uygulandı. Östrojen, progesteron ve c-erb-B2 reseptörleri negatif olarak saptandı. Adjuvan tedavi planlanmayan hasta 29 aydır hastaliksız takip edilmektedir.

Olgu 4

68 yaşında erkek hastanın memedeki kitle nedeni ile yapılan insizyonel biyopsi sonucu adenoid kistik karsinom olarak bildirildi. Taramalarında uzak metastaz bulunmayan ve sağ MRM uygulanan hastanın tümör boyutu 2.5 cm olarak saptandı. Aksilladan çıkartılan 14 adet lenf bezinde metastaz olmayan hastanın östrojen, progesteron ve c-erb-B2 reseptörleri negatif olarak bildirildi. Hasta adjuvan tedavi uygulanmadan 48 aydır hastaliksız takip edilmektedir.

Tartışma

Adenoid kistik karsinomlar bifazik tümörler olup ilk olarak salgı bezlerinde tanımlanmıştır. Ro ve ark.'ları tümördeki solid yapının derecesine göre hastalığı üçe ayırmışlardır; grad 1: solid yapı bulunmaması, grad 2: %30'dan az solid yapı bulunması ve grad 3: %30'dan fazla solid yapı bulunması (3,4,5). Bazaloid büyüme paterni gösteren ve solid yapı ağırlıklı tümörler yüksek gradlı ve kötü prognozlu olarak değerlendirilmektedir (4,5). Bunun aksine, yüksek gradlı tümörlerin prognozunun iyi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (6,7). Adenoid kistik karsinomların biyolojik özellikleri immünohistokimya ve DNA akım sitometrisi yöntemleriyle de incelenmiştir. Bu çalışmalarda adenoid kistik karsinomların düşük proliferasyon aktivitesi gösterdikleri ve bunun da düşük nüks oranına neden olabileceği belirtilmiştir (8-10).

Adenoid kistik karsinomlar sıklıkla ileri yaş ve postmenapozal kadınlarda saptanmaktadır (1). Üç geniş ve çok merkezli seride ortalama görülme yaşı 58-66 arasında değişmektedir (1,2,3). Erkeklerde görülme sıklığı diğer meme kanseri türlerine göre daha azdır. Arpino ve McClenathan'ın 28 ve 22 hastalık serilerinde erkek hasta mevcut değildir (1,2). Millar ve ark.'larının 19 hastalık serisinde ise bir erkek hasta mevcuttur (3). Benzer şekilde, bu çalışmadaki hastaların da sadece birisi erkektir.

Klinik olarak tümör sıklıkla subareolar yerleşimli, iyi sınırlı ve mobil bir kitle olarak bulgu vermekte ve bu da fibroadenomlar ile ayırıcı tanısında zorluklara yol açmaktadır (8). Semptom olarak ağrı varlığı önemli bir bulgudur ve memesinde kitle olmadan sadece ağrı ve hassasiyet artışı nedeni ile başvuran hastalarda saptanan adenoid kistik karsinom olguları mevcuttur (2).

Radyolojik olarak tümörler benign yapılar ile karışabilmektedir. Kasagawa mamografik olarak spiküle görünüm veya mikrokalsifikasyon kümesi oluşturmayan yüksek dansiteli ve iyi sınırlı lobüle kitleler tarif etmiştir. Ultrasonografide ise lezyonlar hipoeoik görünümlü olarak saptanmıştır (8). Tanı amacıyla hastalarımızda insizyonel ve kor biyopsi teknikleri kullanıldı. Kasagawa ise sadece ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulabileceğini bildirmişti (8).

Adenoid kistik karsinomlarda aksiller lenf bezi tutulumu sıklıkla saptanmaz. Çalışmadaki dört hastada da tümör boyutu büyük olmasına rağmen aksiller lenf bezi tutulumu mevcut değildi. Sumpio ve ark.'larının 120 hastalık serisinde ise sadece bir hastada aksiller lenf bezi tutulumu bildirilmiştir (11). Aksiller lenf bezi metastazlarının nadir olması nedeniyle, cerrahi tedavi sırasında sentinel lenf bezi biyopsisi (SLBB) yapılması ve eğer sonuç negatifse diseksiyon yapılmaması daha akılcı olacaktır. SLBB ile uzun süreli sağkalım beklenen bu hastalarda aksiller diseksiyonun morbiditesinden kaçınmak da olasıdır (12).

Adenoid kistik karsinomda lokal nüks ve uzak metastaz nadiren görülür. Kleer ve ark.'larının 20 olguluk serisinde uzak metastaz saptanmamıştır (7). Leeming ve ark.'ları ise takip sırasında 140 hastanın 10 tanesinde uzak metastaz saptamışlardır (13). Uzak metastaz gelişen hastalarda en sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, beyin ve böbreklerdir (2,9,14,15). Tümörün düşük proliferasyon hızı nedeni ile metastazların oluşmadığı veya geç oluştuğu düşünülmektedir. Hastalarımız lokal nüks ve uzak metastaz saptanmadan ortalama 35 aydır takip edilmektedir. Millar ve ark.'ları 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %88, %75 ve %60 olarak bildirmişlerdir (3).

Adenoid kistik karsinomlarda meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası lokal nüks görülebilmektedir. Lokal nüks, Leeming ve ark.'larının MKC uygulanan 24 hastasının dokuzunda (%37) saptanmıştır (13). Sumpio ve ark.'ları MKC uyguladıkları altı hastada lokal nüks ile karşılaşırken toplam sekiz hastada lokal nüks bildirmişlerdir (11). MKC sonrası görülebilen lokal nükslerden korunabilmek için ileri yaş grubu hastalarda basit mastektomi önerenler de mevcuttur. Arpino ve ark.'ları lumpektomi uygulanan hastalara verilen adjuvan radyoterapinin lokal nüks oluşumunu önemli oranda azalttığını bildirmiştir (1). Hastalarımızın tümüne tümör boyutlarının büyük olması nedeniyle mastektomi uygulanmıştır.

Adenoid kistik karsinomu olan hastalarda adjuvan kemoterapi ve hormonoterapinin yeri tartışmalıdır. Tümörün iyi biyolojik özellikler taşıması ve uzak metastaz eğilimi olmaması hastalığın

lokal tedavisinin önemini artırmaktadır. Arpino ve McClenathan uygulanacak adjuvan kemoterapi ve hormonoterapinin sağkalımı uzatmadığını bildirmişlerdir (1,2). Benzer şekilde, Millar ve ark.'ları da sistemik tedavinin sağkalıma katkısının tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir (3). Klinik cilt ödemi nedeniyle neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastamızda (Olgu 1) klinik ve patolojik olarak belirgin regresyon saptanmıştır. Bir başka hastamıza (olgu 2) ise adjuvan antrasiklinli kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Diğer iki hastamıza ise, tümör boyutu nedeniyle adjuvan kemoterapi endikasyonu olmasına karşın, adenoid kistik karsinomlarda sistemik tedavi etkilerinin tartışmalı olması nedeniyle kemoterapi uygulanmamıştır.

Hastalarımızın tümünde östrojen, progesteron ve c-erb-B2 reseptörleri negatif olan triple negatif meme kanseri saptandı. Triple negatif invaziv meme kanserlerinin kötü prognoza sahip oldukları bilinirken adenoid kistik karsinomu olan hastalar farklılık göstermektedir. Shin ve ark.'larının bildirdiği sekiz hastanın altısında ve Arpino ve ark.'larının hastalarının ise %39'unda östrojen ve progesteron reseptörleri negatifti (1,5). McClenathan ve ark.'larının serisinde de hastaların %71'inde östrojen ve %77'sinde progesteron reseptörü negatifti (2). Önceki çalışmalarda, c-erb-B2 reseptörü ile ilgili yeterli veri yoktur. Çalışmamızdaki olgularda elde edilen sonuçlar bu reseptörün de adenoid kistik karsinomda negatif olduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalarda, hormonoterapi olarak tamoksifen kullanılan hastalar bildirilmiştir, ancak hastalarımızın hormon reseptörleri negatif olduğundan hiçbirisine hormonoterapi uygulanmamıştır.

Adenoid kistik karsinomu olan hastalarda, cerrahi tedavi olarak, tümörün küçük olduğu ve negatif cerrahi sınırın optimal kozmetik sonuçlarla sağlanabileceği durumlarda MKC uygulanması ve sonrasında adjuvan radyoterapi eklenmesi lokal kontrolün sağlanması için yeterlidir. Aksillanın değerlendirilmesi için de SLBB yapılması uygun olacaktır. Düşük tümör proliferasyonu nedeni ile sağkalımın uzun olduğu bu grup hastada kemoterapi ve hormonoterapi ancak seçilmiş hastalara uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ, Elledge RM. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer* 2002;94:2119-2127. (PMID: 12001107)
2. McClenathan JH, de la Roza G. Adenoid cystic breast cancer. *Am J Surg* 2002;183:646-649. (PMID: 12095593)
3. Millar BA, Kerba M, Youngson B, Lockwood GA, Liu FF. The potential role of breast conservation surgery and adjuvant breast radiation for adenoid cystic carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2004;87:225-232. (PMID: 15528965)
4. Ro JY, Silva EG, Gallager HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1987;18:1276-1281. (PMID: 2824330)
5. Shin SJ, Rosen PP. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features: a study of nine cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:413-420. (PMID: 11914618)
6. Rosen PP. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a morphologically heterogeneous neoplasm. *Pathol Annu* 1989;24:237-254. (PMID: 2549491)
7. Kleer CG, Oberman HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast: value of histologic grading and proliferative activity. *Am J Surg Pathol* 1998;22:569-75. (PMID: 9591727)
8. Kasagawa T, Suzuki M, Doki T, Fujimori T, Itami M, Takenouchi T, Yamamoto N. Two cases of adenoid cystic carcinoma: preoperative cytological findings were useful in determining treatment strategy. *Breast Cancer* 2006;13:112-116. (PMID: 16518072)
9. Fielding LP, Fenoglio-Preiser CM, Freedman LS. The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. *Cancer* 1992;70:2367-2377. (PMID: 1394064)
10. Pastolero G, Hanna W, Zbieranowski I, Kahn HJ. Proliferative activity and p53 expression in adenoid cystic carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1996;9:215-219. (PMID: 8685217)

11. Sumpio BE, Jennings TA, Merino MJ, Sullivan PD. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Data from the Connecticut Tumor Registry and a review of the literature. *Ann Surg* 1987;205:295-301. (PMID: 3030200)
12. Mendez JE, Fey JV, Cody H, Borgen PI, Sclafani LM. Can sentinel lymph node biopsy be omitted in patients with favorable breast cancer histology? *Ann Surg Oncol* 2005;12:24-28. (PMID: 15827774)
13. Leeming R, Jenkins M, Mendelsohn G. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1992;127:233-235. (PMID: 1311551)
14. Peters GN, Wolff M. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Report of 11 new cases: review of the literature and discussion of biological behavior. *Cancer* 1983;52:680-686. (PMID: 6305483)
15. Lim SK, Kovi J, Warner OG. Adenoid cystic carcinoma of breast with metastasis: a case report and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1979;71:329-330. (PMID: 220431)

İletişim

Can Atalay
Tel : 0(312) 3360909
Faks : 0(312) 2151924
E-Posta : atalay_can@hotmail.com