

MEMENİN PRİMER NÖROENDOKRİN KARSİNOMU

Ali Harlak¹, Nazif Zeybek¹, Öner Mentek¹, Semih Görgülü¹, Önder Öngürü², Yusuf Peker¹, İbrahim Somuncu³, Turgut Tufan¹

¹GATA, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

²GATA, Patoloji, Ankara, Türkiye

³GATA, Radyoloji, Ankara, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 28 Kasım 2006 • Kabul Tarihi: 02 Ağustos 2007

Bu çalışma, VIII. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi 2005'te sunulmuştur

ÖZET

Bu yazıda; sol memede areola lateralinde yerleşimli, muayenede ele gelen, 1,5 santimetrelilik kitle ile başvuran ve incelemelerde memenin primer nöroendokrin tümörü tanısı konulan 63 yaşında bir bayan hasta sunulmuştur. Mamografi ve ultrasonografide heterojen görünümle birlikte mikrokalsifikasyonlar tespit edilmesi üzerine yapılan MR tetkikinde malinite ile uyumlu bulgular saptandı. Hastanın talebi doğrultusunda yapılan modifiye radikal mastektomi materyalinin incelenmesinde tümör hücrelerinin %50'den fazlasının nöroendokrin belirteçler taşıdığı ortaya kondu. Başka bir primer odak saptanamayan hastadaki tümörün memenin saf nöroendokrin tümörü olduğuna karar verildi. Hastaya postoperatif dönemde adjuvan hormon tedavisi planlandı ve anastrozol 1mg/gün şeklinde uygulandı. Adjuvan kemoterapi eklenmedi. 26 aylık takipte rekürrens saptanmadı.

Anahtar sözcükler: nöroendokrin kanser, meme kanseri

PRIMARY NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE BREAST

ABSTRACT

We report a case of neuroendocrine breast carcinoma in 63 years old women. She has presented with just about 1,5 cm palpable mass in her left breast. The mass was solid heterogeneous by ultrasound and micro calcification detected by mammography. Magnetic resonance imaging revealed a malin nature and appearance. According to patient preference modified radical mastectomy has been performed. More than 50 % of malignant cell was expressing neuroendocrine markers by immunohistochemical examination. Further evaluation could not demonstrate other primary tumor site and the tumor have been accepted as the primary neuroendocrine carcinoma of the breast. The patient has received 1 mg anastrosole in a day as adjuvant hormonal therapy. Adjuvant chemotherapy is not used. Recurrence has not been detected at 26 months after surgery.

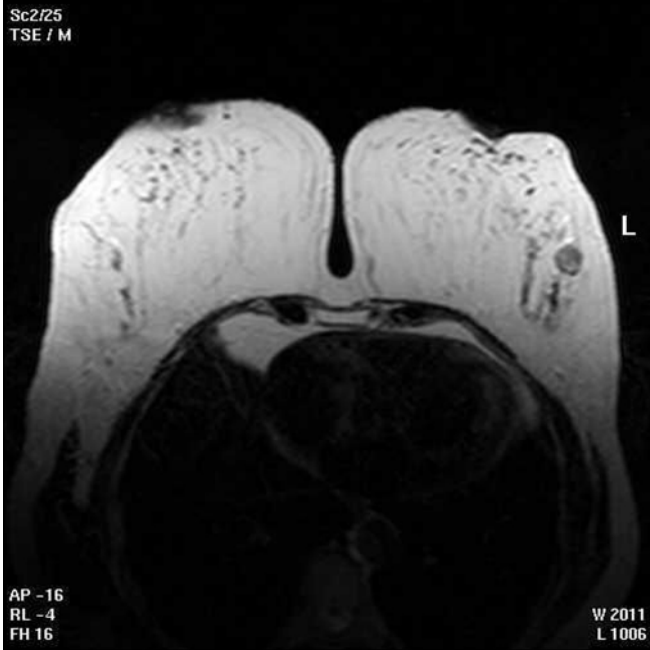
Key words: neuroendocrin carcinoma, breast cancer

Memenin primer saf nöroendokrin karsinomları nadir görülen tümörlerdir (1). Küçük hücreli nöroendokrin tümörler dışındakilerin klinik seyri sık görülen meme tümörlerinininkine göre kısmen daha iyi yada karşılaştırılabilir düzeydedir ve tanı konulduktan sonra benzer şekilde tedavi edilirler (2,3). Bununla birlikte tanının doğru konulması ve bu tümörlerin karsinoid tümör ve küçük hücreli karsinom metastazlarından ayrılması tedavi planının belirlenmesi için gereklidir (4). Mamografi ve ultrasonografi yardımıyla diğer meme tümörlerinden ayırt edilmeleri zordur. İmmün histokimyasal çalışmalarda nöroendokrin belirteçlerin malin hücrelerin %50'sinden fazlasında saptanması saf nöroendokrin tümör tanısı koydurur (5). Bu yazıda primer saf nöroendokrin meme kanserli bir olgu sunulmuştur.

Olgu

63 yaşında bayan hasta nisan 2005 tarihinde jinekolojik yakınmalar nedeniyle incelenirken kontrol amaçlı yapılan tetkiklerinde memede kitle tespit edilmesi üzerine genel cerrahi kliniğine başvurdu. Hastanın memedeki kitle ile ilgili herhangi bir yakınması olmadığı gibi kendisi kitlenin varlığını fark etmemişti. Yapılan

muayenesinde sol meme areola lateralinde yaklaşık 1,5 santimetre boyutlu, hareketli, sert kitle palpe edildi. Her iki aksilla normal olarak değerlendirildi. Mamografi ve ultrasonografide sol meme areola lateralinde 16x11,5 mm. boyutunda hipoeoik solid lezyon ve arkasında kümeleşmiş mikrokalsifikasyonlar olduğu görüldü. BIRADS III olarak yorumlanan kitlenin yapısını daha iyi ortaya koyabilmek için yapılan manyetik rezonans incelemede kitlenin görünüşü ve erken kontrast tutulumu malin kitle ile uyumlu bulundu (Şekil 1). Hasta ile yapılan görüşmede kitlenin büyük olasılıkla bir meme kanseri olduğu ifade edildi ve ameliyat şekli tartışıldı. Hasta, annesini uterus kanserinden kaybettiğini ve korkularını dile getirerek, gerektiğinde memesinin tamamen alınmasını istedi. İğne tel yöntemi ile işaretlenen tümör çıkarıldı ve intraoperatif frozen inceleme yapıldı. Tümörün malin olduğunun bildirilmesi üzerine sol modifiye radikal mastektomi uygulandı. İleri patolojik incelemenin sonucunda çoğu alanda iyi sınırlı fokal olarak çevre meme dokusuna infiltrasyon gösteren fibrovasküler stroma ile ayrılmış solid adalar, yuvalar, trabeküller ve psödoglandüler yapılar oluşturan oval-yuvarlak nükleuslu atipik nöroendokrin hücrelerden oluşan tümör izlendi. Tümörün iyi diferansiye nöroendokrin kar-



Şekil 1. Memedeki Kitlenin Magnetik rezonans incelemede görünümü.

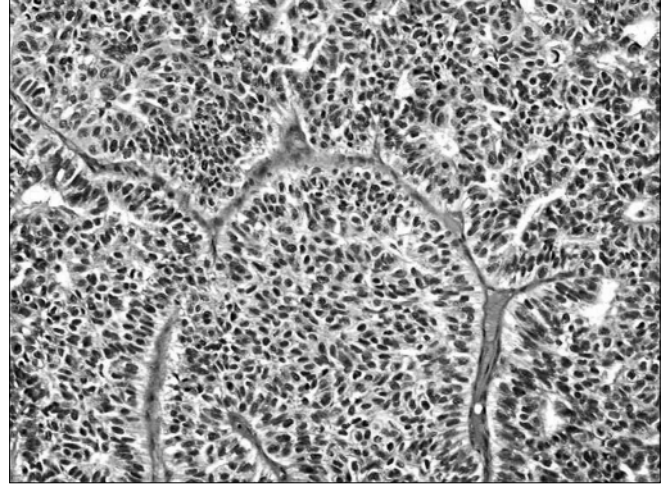
sinoma olduğu, intraduktal karsinom komponentinin olduğu, immün histokimyasal incelemede neoplastik hücrelerde östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği saptandı. Neoplastik hücrelerin %50'sinden fazlasının nöron spesifik enolaz (NSE) ve sinaptofizin eksprese ettikleri ancak c-erbB-2 ile immün reaktivite göstermedikleri ortaya kondu (Şekil 2-5). Aksilla diseksiyon materyalinden ayıklanan 8 adet lenf nodunda metastaz saptanmadı. Tümör (T1c, N0, Mo) Evre 1 meme tümörü olarak değerlendirildi.

Yapılan torakoabdominal tomografide, tüm vücut kemik sintigrafisinde ve pozitron emisyon tomografisinde başka primer odak yada metastaz saptanmadı. Tam kan ve rutin biyokimyasal tetkikler yanında tümör belirteçleri normal bulundu. Hastaya ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi planlanmadı ve adjuvan hormon tedavisi anastrozol 1 mg/gün şeklinde uygulandı. 26 aylık takipleri sonucunda hastada tekrar eden bir tümör yada başka patoloji saptanmadı.

Tartışma

Memenin nöroendokrin tümörleri tanımı ilk olarak 1977 yılında memenin karsinoid tümörlerinden oluşan 8 vakalık bir seride hücrelerdeki argirofili ve dens sitoplazmik granüller nedeniyle kullanıldı (6). Argirofilik meme kanserlerinde kromogranin, sekretogranin varlığı 1988 yılında ortaya kondu (7). Sapino ve arkadaşları tümör hücrelerinin %50'den fazlasında nöroendokrin belirteçlerin tespit edildiği meme tümörlerini saf nöroendokrin tümörler olarak tanımladılar (8). 1992 yılında argirofilik meme kanserlerinin kromogranin A ve B eksprese eden tümörlerle benzer histolojik yapıya sahip oldukları bildirildi (9).

Dünya sağlık örgütünün meme kanserleri sınıflamasında memenin nöroendokrin farklılaşma gösteren kanserleri ayrı bir grup olarak

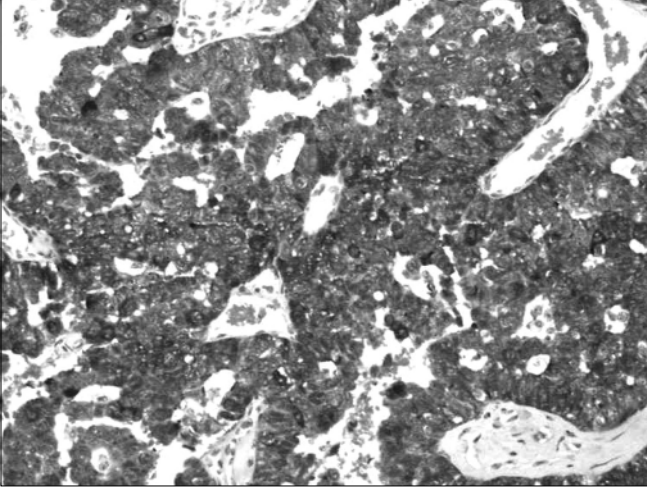


Şekil 2. Fibrovasküler stroma ile ayrılmış periferinde palizadik dizilim bulunan solid adalar ve trabeküler yapılardan oluşan nöroendokrin karsinoma (Hematoxylin-Eozin200).

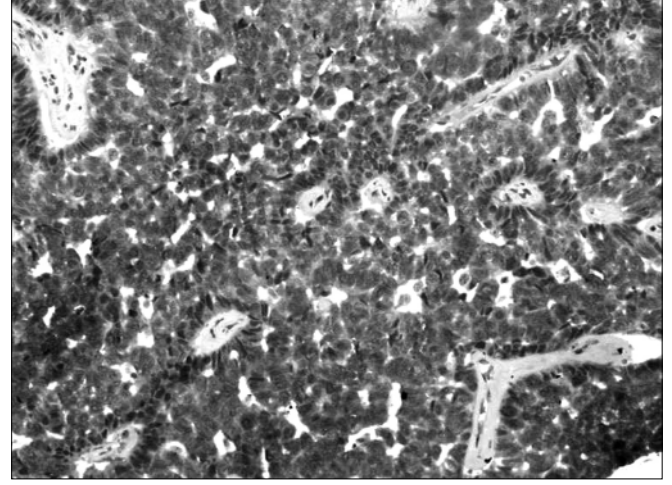
belirtilmiştir (5). Meme tümörlerinde nöroendokrin farklılaşma iyi tanımlanmış, bununla birlikte klinik anlamı ile ilgili tartışmalarda henüz kesin yargılara ulaşılmamıştır. Bu tümörler sıklıkla memede solid kitle şeklinde kendini gösterirler ve histolojik yapıları gastrointestinal sistem nöroendokrin tümör morfolojisine benzer (10). Hastalar nadiren metastaz yapmış olarak müracaat edebilecekleri gibi başka organda yerleşimli nöroendokrin tümörlerde memeye metastaz yapabilirler. Erkeklerdeki meme tümörlerinde de nöroendokrin farklılaşma görülebilir (1).

Nöroendokrin meme tümörlerinin farklı patolojik görünüşleri rapor edilmiştir. Bunlar farklılaşmamış küçük hücreli kanser, büyük hücreli kanserler, karsinoid tümör, nöroendokrin farklılaşma gösteren lobüler ve duktal kanserlerdir (1, 8, 11). Nöroendokrin farklılaşmanın varlığı nöron spesifik enolaz, kromogranin A, ve veya sinaptofizin ile etkileşime göre ortaya konulur. Meme kanserlerinin %10 kadarında nöroendokrin belirteçler tespit edilebilir (10). Hatta NSE varlığının meme kanserlerinde daha yüksek oranda tespit edildiği bildirilmiştir (12). Nöroendokrin belirteçler malin hücrelerin % 50'den fazlasında görülürse saf nöroendokrin tümör kabul edilir (8). Saf nöroendokrin tümörler ise nadir görülürler ve literatürde olgu sunumları olarak mevcuttur.

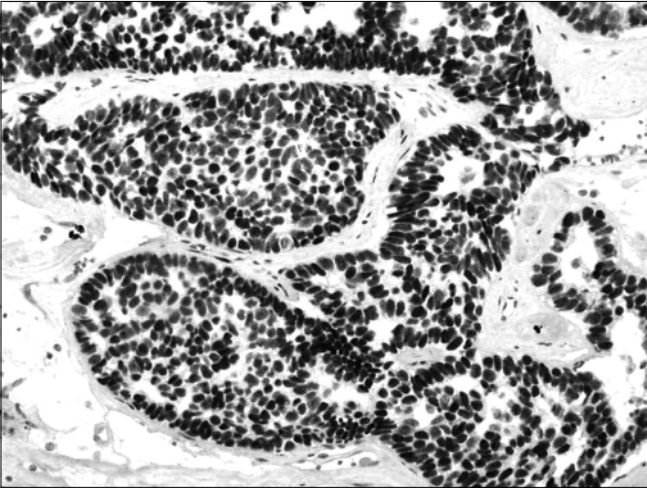
Sunulan olguda tümör morfolojisinin solid nöroendokrin karsinoma ile uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. Neoplastik hücrelerin yarıdan fazlasında NSE ve sinaptofizin varlığının saptanması ve başka bir primer odak olmadığının ortaya konması ile memenin primer saf nöroendokrin tümörü olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca östrojen ve progesteron reseptörleri ile intraduktal komponent varlığı tümörün primer meme kanseri olduğunu desteklemektedir. İntraduktal komponent varlığı yayınlanan diğer nöroendokrin farklılaşma gösteren meme tümörü serileri ile paralellik göstermektedir (13). Yine diğer yayınlarda memenin nöroendokrin tümörlerinin tamamına yakınında immün histokimyasal incelemelerle östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif iken c-erbB2



Şekil 3. Nöroendokrin karsinomada sinaptofizin ekspresyonu (İmmünohistokimya x200).



Şekil 4. Nöroendokrin karsinomada nöron spesifik enolaz (NSE) ekspresyonu (İmmünohistokimya x200).



Şekil 5. Nöroendokrin karsinomada östrojen reseptör ekspresyonu (İmmünohistokimya x200).

negatif bulunmuştur (14). Bununla birlikte başta akciğerdekiler olmak üzere meme dışı bazı nöroendokrin tümörlerde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği rapor edilmiştir. Dolayısıyla bu pozitiflik tümörün primer meme tümörü olduğunu desteklemekle birlikte kanıtlamaz. Primer meme tümörü olduğunun ortaya konması için başka bir primer odak olup olmadığının araştırılması önem kazanmaktadır. Torakoabdominal tomografi ve tüm vücut kemik sintigrafisi ile başka bir tümör veya metastaz varlığı hakkında yeterli fikir edinilebilir. Hastane imkanları elverdiği takdirde PET veya PET-CT yapılması tüm vücut ve dokuların incelenmesine olanak tanıyarak diğer tümör veya metastazları görüntülemeye kolaylık sağlar.

Memedeki nöroendokrin tümörlerin klasik meme kanserinin bir tipi olarak mı yoksa ayrı bir klinik tablo olarak mı tedavi edilece-

ği tartışmalıdır. Küçük hücreliler dışında memenin primer nöroendokrin tümörlerinin klinik seyri büyüklüklerine ve farklılaşma derecesine göre değişmekle birlikte sık görülen meme tümörleriyle karşılaştırılabilecek düzeydedir. Fakat bu tümörlerin özellikle başka organ yerleşimli nöroendokrin tümör metastazlarından ayrılması tedaviyi değiştirmesi nedeniyle önemlidir. Primer ve metastatik nöroendokrin tümörlerin histolojik görünüşleri benzerlik göstermekle birlikte klinik tabloları ve hastalığın gelişimi sıklıkla farklı olur.

Hastaya uygulanan modifiye radikal mastektomi, tümörün evresi (T1c, N0, Mo), östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, nöroendokrin özellikleri, tümör histolojisi ve hastanın yaşı birlikte değerlendirildiğinde adjuvan anastrozol ile adjuvan hormonal tedavi uygulanmasına karar verildi. Bu vakada adjuvan hormon tedavisi adjuvan kemoterapiden sonra uygulanabilirdi. Kemoterapi ve hormonal tedavilerin bunun gibi erken evre meme tümörlerinde additif etkili oldukları bilinmekle birlikte kemoterapinin mutlak etkisi oldukça küçüktür. Hormon tedavisine kemoterapi eklenmesi özellikle 60 yaş üstü kadınlarda hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilerek verilmesi gereken bir karardır (15).

Memenin primer nöroendokrin tümörleri titiz bir histopatolojik incelemenin yanı sıra tümörün metastatik olmadığını ortaya konması ile tanınabilir. Nöroendokrin farklılaşmanın klinik gidişi nasıl etkilediği konusu henüz tartışmalıdır. Sunulan olgunun tedavisi memenin aynı evredeki invazif tümörlerine benzer şekilde yapılmıştır. Fakat başka organ kaynaklı nöroendokrin tümörlerin meme metastazlarında tedavinin tamamen farklı olduğu ve bu nedenle ayırıcı tanının önemi unutulmamalıdır. Tümör davranışının ortaya konması tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve tedavi yaklaşımlarının netleştirilmesi için daha geniş serilere ait verilere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. 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; 6:174-188. (PMID: 2503862)
2. Makretsov N, Gilks CB, Coldman AJ, Hayes M, Huntsman D. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer. *Hum Pathol* 2003; 34:1001-1008. (PMID: 14608533)
3. Yao GY, Zhou JL, Zhao ZS, Ruan J. Biological characteristics of breast carcinomas with neuroendocrine cell differentiation. *Chin Med J* 2004; 117:1536-1540. PMID: 15498379
4. Van Laarhoven HA, Gratama S, Wereldsma JC. Neuroendocrine carcinoid tumours of the breast: a variant of carcinoma with neuroendocrine differentiation. *J Surg Oncol* 1991; 46:125-132. (PMID: 1704078)
5. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press Lyon, 2003; 32-34.
6. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumor of the breast. A case report of eight patients. *Am J Surg Pathol* 1977; 1:283-292.
7. Ooi A, Ohta T, Mai M, Nakanishi I, Takahashi Y. Primary breast carcinoma with extensive endocrine differentiation: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic study. *Surg Pathol* 1988; 1:277-284.
8. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietriasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17:127-137. PMID: 10839613
9. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Testori A, Baldini MT, Leoni F, Lombardi L, Hutton JC, Shimizu F, Rosa P, Huttner WB, Rilke F. Argrophilia and granin (chromogranin/ secretogranin) expression in female breast carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:561-576. PMID: 1376022
10. Miremadi A, Pinder SE, Lee AH, Bell JA, Paish EC, Wencyk P, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW, Robertson JF, Ellis IO. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology* 2002; 40:215-222. (PMID: 11895486)
11. Maluf H M, Zukerberg L R, Dickersin G R, Koerner F. Spindle-cell argyrophilic mucin-producing carcinoma of the breast. Histological, ultrastructural, and immunohistochemical studies of two cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 677-686. (PMID: 1711795)
12. Monaghan P, Roberts JD. Immunohistochemical evidence for neuroendocrine differentiation in human breast carcinomas. *J Pathol* 1985; 147:281-289. (PMID: 3003310)
13. Tsang WY, Chan JK. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast. Form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 921-943. (PMID: 8712293)
14. Zekioglu O, Erhan Y, Çiri M, Bayramoglu H. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity. *The Breast* 2003; 12: 251-257. (PMID: 14659309)
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.2.2007. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

İletişim

Ali Harlak
Tel : 0(312) 304 51 16
E-Posta : aharlak@yahoo.com