

Yüksek Ki-67 indeksi ile birlikte memenin malign adenomyoepitelyoması: Literatür eşliğinde olgu sunumu

Malign adenomyoepithelioma of the breast with high Ki-67 index: Case report with the literature review

Uğur Fırat, Aşşenur Keleş, Bülent Mızrak

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Meme bezleri ve tükürük bezleri benzer morfolojik özellikler ile karakterli tümörler sergileyebilmektedirler. Memenin tükürük bezi benzeri tümörleri iki tiptir: myoepitelyal diferansiyasyon gösteren ve bu diferansiyasyondan yoksun olan tümörler. Pür myoepitelyal ya da epimyoeptelyal diferansiyasyon gösteren meme tümörleri ise nadirdir.

Memenin adenomyoepitelyoması (AME) bifazik bir tümör olup, tükürük bezinin epitelial-myoepitelyal karsinomu ile özdeşdir. Histolojik olarak AME myoepitelyal ve epitelial olmak üzere iki hücre tipinden oluşmaktadır. Epitelial komponent, apokrin hücre özellikleri gösteren kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Dış tabaka ise myoepitelyal hücrelerin immün ve histolojik profilini gösteren şeffaf hücrelerden oluşmaktadır.

Bizim vakamız, sağ memesinde periferik yerleşimli ağrısız kitle ile başvuran 45 yaşında kadın hasta idi. Makroskopik incelemede, eksizyon materyalinin kesit yüzünde solid, iyi sınırlı, beyaz-gri renkte, sert kitle lezyonu izlendi. Mikroskopik incelemede, tümör epitelial ve myoepitelyal komponentlerden oluşmakta olup, büyük oranda lobüle, fokal infiltratif marjinler ile karakterli idi. Hem epitelial hem myoepitelyal komponentte, belirgin pleomorfizm, mitotik aktivite, atipi ve fokal nekrozlar dikkati çekti. İmmünohistokimyasal olarak SMA, CD10, p63 ve sitokeratin 5/6 myoepitelyal komponentte ve sitokeratin 7 epitelial komponentte pozitif saptandı, Ki-67 proliferasyon indeksi % 20 idi. Östrojen ve progesteron reseptörleri ise negatif idi.

Vakamızı meme dokusunda malign AME'nin oldukça nadir olması, yüksek ki-67 indeksi göstermesi ve literatürde bildirilen birkaç vakadan biri olması nedeni ile bildiriye değer bulduk.

Anahtar kelimeler: Meme, adenomyoepitelyoma, malign, Ki-67

ABSTRACT

Breast glands and salivary glands can manifest as tumors with similar morphological features. Salivary gland-like tumors of the breast are of two types: tumors with myoepithelial differentiation and those devoid of that. The breast tumors showing pure myoepithelial or epimyoeptelyal differentiation are rare.

Adenomyoepithelioma (AME) of the breast is a biphasic tumor, identical to the epithelial-myoepithelial cell carcinoma of the salivary gland. Histologically, AME is composed of two cell types; myoepithelial and epithelial. The epithelial component is composed of columnar cells showing features of apocrine cells. The outer layer is composed of clear cells with the immunohistological profile of myoepithelial cells.

Our case was a 45-year-old woman presenting with a painless mass located peripherally on her right breast. Grossly, on the cut surface of the excision material a solid, well-circumscribed, white-gray, firm mass was seen. Microscopically, the tumoral lesion was composed of epithelial and myoepithelial components and had lobulated and focally infiltrating margins. Both epithelial and myoepithelial components showed marked pleomorphism, mitotic activity, atypia, and focal necrosis. Immunohistochemically SMA, CD10, p63 and CK5/6 were positive in the myoepithelial component and CK7 was positive in the epithelial component, Ki-67 proliferation index was 20% in the tumor. But estrogen and progesterone receptors were negative.

We find our case worthy to report because of the tumor showed high Ki-67 index, and extremely rarity of malignant AME in the breast tissue that it has only rarely been documented in the literature. *J Clin Exp Invest* 2011; 2 (4): 425-429

Key words: Breast, adenomyoepithelioma, malignant, Ki-67

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Uğur Fırat

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Diyarbakır, Türkiye Email: dijlefirat@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 19.12.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2011

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Meme bezleri ve tükrük bezleri, tübülo-asiner ekzokrin bezler olup, insidans ve klinik davranışı farklı, fakat benzer morfolojik özellikler ile karakterli tümörler sergileyebilirler. Memenin tükrük bezi benzeri tümörleri, myoepitelyal diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen olmak üzere iki grupta toplanabilir. Tükrük bezinin myoepitelyal tümörleri iyi bilinmekle birlikte, memenin pür myoepitelyal veya epimyoe-pitelyal diferansiyasyon gösteren tümörleri oldukça nadirdir.¹

Myoepitelyal hücreler, memede yaygın bir şekilde bulunur ve memenin normal mikroskopik anatomisinin bir parçasını oluşturur.^{2,3} Meme ve tükrük bezindeki myoepitelyal hücrelerin kökenine yönelik yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin mezodermden ziyade ektodermden köken aldıkları bildirilmektedir.^{2,4,5} Meme epiteli, polarize luminal epitel hücrelerinden oluşan iç tabaka ve myoepitel-yal hücrelerden oluşan dış (bazal) tabakadan meydana gelir. Luminal epitel hücreler, hem fonksiyonel tabakayı oluşturması, hem de karsinogenez için daha yüksek olasılıklı bir hedef olması nedeni ile daha ziyade dikkat çekmektedir. Ayrıca myoepitelyal hücreler, neoplazi gelişimine karşı yüksek derecede dirençli olup, bu durum memedeki myoepitelyal neoplazilerin düşük insidansını kısmen açıklamaktadır.⁶

Memenin adenomyoepitelyoması (AME) bifazik bir tümör olup, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak, tükrük bezinin epitel-yal-myoe-pitelyal hücreli karsinomu ile özdeşdir.^{1,7} Adenomyoepitelyoma'nın hasta popülasyonunun hemen tümünü kadın hastalar oluşturmakta olup, ortalama görülme yaşı çeşitli serilerde 58-63 olarak bildirilmektedir.^{2,8} Vakaların çoğunda başvuru şikayetini, meme periferinde lokalize, unilateral, soliter, ağrısız kitle oluşturmaktadır.² Adenomyoepitelyoma mamografik olarak tesbit edilebilen bir lezyon olmasına karşın, nadiren USG ile saptanıp, mamografi ile saptanamayan lezyonlar da sözkonusudur.^{2,9} Makroskopik olarak lezyon, iyi sınırlı, lobülasyon gösteren, solid, sert kitle şeklinde izlenir. Lezyon kesit yüzü, gri-beyaz ya da sarı-ten rengidir.²

Mikroskopik olarak AME'lar genellikle iyi sınırlıdır ve nodül topluluklarından oluşur. Çoğu AME intraduktal papillom varyantı olup, bu tümörlerin az bir kısmı lobüler proliferasyon veya adenozisten köken alır.² AME, histopatolojik olarak, tübüler, papiller, solid gibi farklı büyüme patternleri sergileyebilmekte ya da daha çoğunlukla bu patternlerin kombinasyonundan oluşmaktadır.^{1,7,10,11} AME'nin histomorfolojik spektrumu çok geniş olup, çeşitli faktörler büyüme

patternindeki varyasyonlardan sorumludur. Bu faktörler; glandüler ve myoepitelyal hücrelerin proliferasyon oranlarını, myoepitelyal hücrelerin iğsi ya da poligonal konfigürasyon derecelerini, papiller komponentin baskınlığını ve fibrozisin yaygınlığını içermektedir.²

Adenomyoepitelyoma'nın temel yapısal birimini; küboidal epitel hücreleri tarafından çevrelenmiş, küçük, yuvarlak-oval glandüler lümen meydana getirir.² Luminal tabakayı oluşturan epitel-yal komponent; apokrin hücrelerin morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini gösteren, koyu boyanan, eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, küboidal-kolumnar hücrelerden oluşmaktadır.¹ Glandülerin periferinde, poligonal veya iğsi şekilli, şeffaf sitoplazmalı myoepitelyal hücreler bulunmaktadır. AME'nin en sık mikroskopik patterni olan tübüler tip, glandüler ve myoepitelyal elemanların dengeli proliferasyonu ile karakterlidir. Bazı AME nodülleri, papiller komponent içermeksizin, yalnızca epitel-yal ve myoepitelyal hücrelerin kompakt proliferasyonundan oluşabilir. Bazı tümörlerde, myoepitelyal hücreler epitel-yal hücrelerden daha baskındır ve bu durum glanddan tamamen yoksun zonların oluşumu ile sonuçlanır. Bu zonlar, fibrovasküler stromadan oluşan bantlar ile ayrılmış, geniş myoepitelyal hücre trabeküllerinden oluşur ve bazen tümör nodüllerinden birinin tamamı ya da bir kısmı yalnızca bu alanlardan ibarettir. AME'ların küçük bir yüzdesi ise, büyük oranda veya tamamen intraduktal papiller elemanlardan oluşur.²

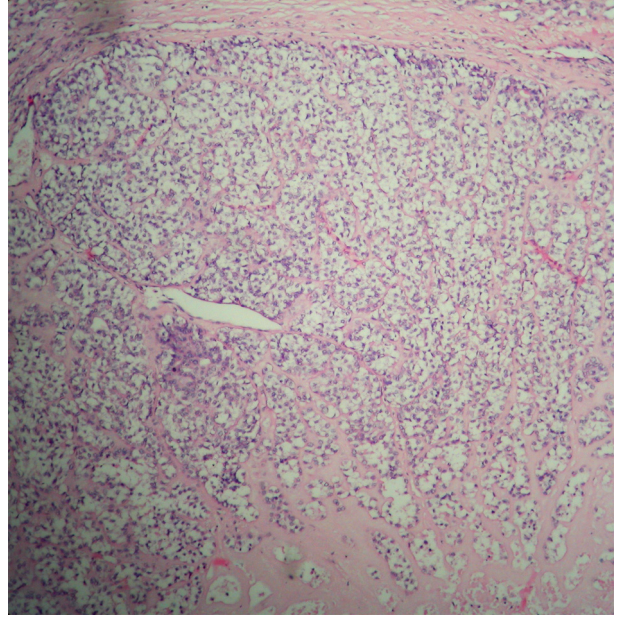
Adenomyoepitelyoma'da, epitel-yal komponentte çeşitli metaplaziler ve belli bir dereceye kadar atipi görülebilir. Lezyonun poligonal konfigürasyondaki myoepitelyal komponentinde ise, sitolojik atipi ve mitotik aktivite çok nadir ya da yoktur. Ancak, çoğunlukla solid pattern gösteren, aşikar myoid diferansiyasyonun görüldüğü odaklarda, myoepitelyal hücre nükleusları; nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, seyrek mitotik figürler ve nadir multinükleasyon ile karakterli sitolojik atipi gösterebilirler.² Belirgin myoid hiperplazide leiomyomatöz özellikli alanlar izlenebilir ve nadiren bu alanlardan leiomyosarkom gelişebilir.^{2,4,12} Lobüler tip AME'da da sitolojik atipi ve mitotik aktivite tanımlanmıştır.^{2,10}

Adenomyoepitelyoma içerisinde malignite gelişimi ile karakterli tümöral lezyon malign AME olarak adlandırılmakta olup, literatürde çok nadiren bildirilmiştir. Malign transformasyon epitel-yal veya myoepitelyal komponente sınırlı olabilmekle birlikte, her iki komponentte de görülebilir. Malignite gelişiminin kanıtı; histolojik olarak lezyonda, artmış mitotik aktivite, nekroz, sellüler pleomorfizm, sitolojik atipi, myoepitelyum veya epitel-yumun hiperproliferasyo-

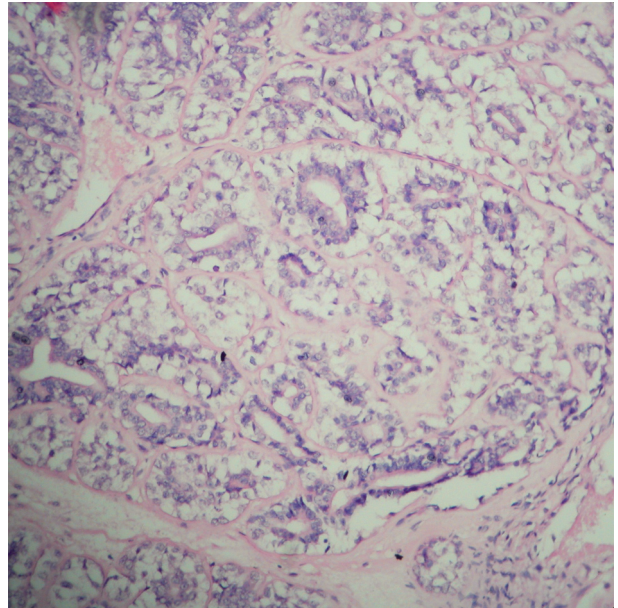
nu, lezyonu oluşturan tümör nodülleri çevresinde invazyon görülmesi gibi bulguların saptanmasına dayanır.^{2,13,17} Bunlarla birlikte birçok malign AME olgusu işi hücreli komponent içerebilir ve bazen bu odakların metaplastik karsinomdan net ayrımı mümkün olmayabilir.^{2,13} Ayrıca tümör hücrelerinde Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek bulunmasının adenomyoepitelyomanın rekürrens ya da metastaz gösterebilen ileri evreleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.²³

OLGU

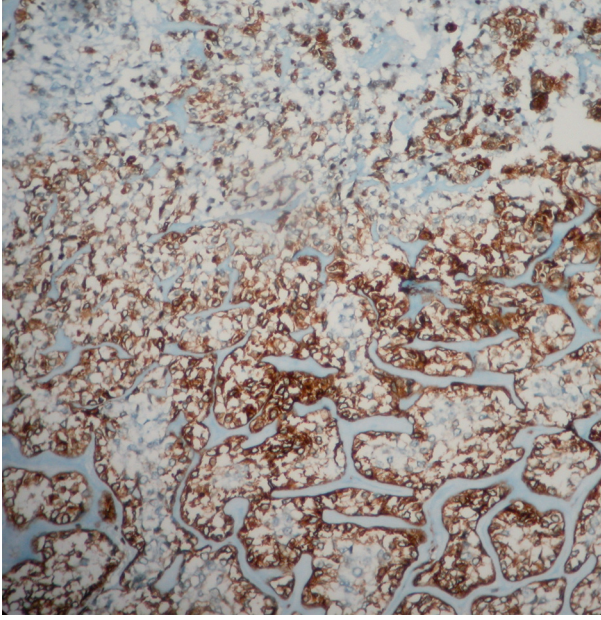
Olgumuz, sağ memesinde periferik yerleşimli ağrısız kitle ile başvuran 45 yaşında kadın hasta idi. Makroskopik incelemede, meme eksizyon materyalinin kesit yüzünde solid, iyi sınırlı, beyaz-gri renkte, sert kitle lezyonu izlendi. Mikroskopik incelemede, küçük büyütmede sklerozan adenozis benzeri benign bir lezyonu düşündüren, kendi içerisinde küçük nodüllerden oluşan tümöral gelişim izlendi. Daha büyük büyütmede, tümörün, epitelyal ve myoepitelyal komponentlerden oluştuğu, büyük oranda lobüle, fokal infiltratif marjinler ile karakterli olduğu dikkati çekti (Resim 1). İzlenen nodüllerin çoğu, yaklaşık eşit oranda glandüler ve myoepitelyal proliferasyon içermekte olup, tübüler pattern ile karakterli idi. Fokal birkaç alanda ise, myoepitelyal hücrelerin, diffüz tabakalar oluşturacak şekilde baskın proliferasyonu söz konusu idi. Hem epitelyal hem myoepitelyal komponentte, belirgin atipi, pleomorfizm, artmış mitotik aktivite ve fokal nekrozlar yanısıra tümör periferinde stromal infiltrasyonların bulunduğu dikkati çekti (Resim 2). İmmünohistokimyasal olarak, CK 7 pozitifliği epitelyal komponentte, CD10, CK 5/6, p63 ve SMA pozitifliği myoepitelyal komponentte izlenmiş olup, SMA ile epitelyal komponentte de fokal pozitiflikler gözlemlendi (Resim 3). Tümör hücrelerinde Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu (%20) saptandı (Resim 4), ER ve PR ile immün reaksiyon izlenmedi.



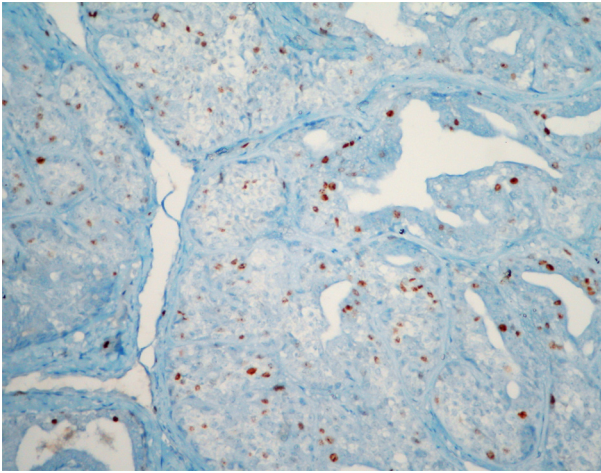
Resim 1. Pür myoepitelyal proliferasyon alanı (H&E boyama, x100).



Resim 2. Epitelyal-myoepitelyal proliferasyon alanı ve nodül çevresinde fokal infiltratif alan (H&E boyama, x200).



Resim 3. Myoepitelyal komponentte SMA pozitifliği (İmmünoperoksidaz, x200)



Resim 4. Artmış Ki-67 proliferasyon indeksi (İmmünoperoksidaz, x100)

TARTIŞMA

Myoepitelyal hücreler memede yaygın şekilde bulunmasına ve meme mikroanatomisinin bir parçasını oluşturmasına karşın, memenin benign ve malign myoepitelyal diferansiyasyon gösteren tümörleri oldukça nadirdir.^{1,2} AME, bu nadir fakat geniş spektrumlu lezyonlar topluluğunun benign tarafında yer alan, memenin sklerozan adenozis, mikroglanduler adenozis ve intraduktal papillomu ile yakından ilişkili, bifazik bir tümördür.² Malign AME, tükrük bezinin epitelyal-myoepitelyal karsinomunun memedeki eşdeğeri.¹

Malign AME tanısı; hücresel atipi, pleomorfizm, artmış mitotik aktivite gibi, benign AME'da da görülebilen, kısmen subjektif kriterlere dayanmakla birlikte; tümör nodülü marjiniinde infiltrasyon, nekroz varlığı ve bir komponentte belirgin hiperproliferasyonun görülmesi malignite lehine güçlü kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, benign AME'da atipi görülse bile bunun genellikle epitelyal komponente sınırlı olduğu, diğer yandan myoepitelyal komponentte atipi izlense bile küçük fokal bir alana sınırlı olduğu, ayrıca benign bir lezyonda hücresel atipi, pleomorfizm ve artmış mitotik aktivite kriterlerinin her üçünün de bir arada ve diffüz olarak bulunmadığı unutulmamalıdır.²

Memenin myoepitelyal diferansiyasyon gösteren malign tümörlerinden bir diğeri olan myoepitelyal karsinom, malign AME ayırıcı tanısı içerisinde yer almaktadır. Myoepitelyal karsinom, bifazik bir tümör olan malign AME'nin aksine, yalnızca malign myoepitelyal hücrelerden oluşan monofazik bir tümördür. Malign AME'da, myoepitelyal karsinom komponentine eşlik eden, benign ya da malign epitelyal komponent mutlaka yer alır.^{2,14}

Malign AME tanısında ve ayırıcı tanısında immünohistokimyanın rolü sınırlıdır. Beklenildiği şekilde, epitelyal hücrelerde, başta CK7 ve CK19 olmak üzere çeşitli keratinler ve EMA ile, myoepitelyal hücrelerde ise, p63, SMA, S100, CK14, maspin ve kalponin ile immünreaksiyon saptanmaktadır,^{1,15,16} CK7 ile myoepitelyal hücrelerde ve SMA ile epitelyal hücrelerde fokal pozitiflikler izlenebilmektedir. Myoepitelyal hücrelerde çeşitli keratinlerle değişen düzeylerde pozitiflik görülebilmekle birlikte, EMA negatiftir.² Diğer yandan adenomyoepitelyomaların lokal rekürrens ya da metastaz oluşturma özellikleri ile bu tümörlerdeki yüksek Ki-67 indeksi ilişkisinden bahsedilmektedir.²³ Bizim olgumuzda da CD10, CK 5/6, SMA ve p63 myoepitelyal komponentte, CK 7 epitelyal komponentte pozitif değerlendirildi, Ki-67 proliferasyon indeksi ise %20 bulundu.

Literatürde çok az vaka bulunması nedeni ile malign AME'ların biyolojik davranışı hakkında net bilgiler bulunmamakla birlikte, lokal rekürrens, metastaz ve fatal seyir bildirilmiştir.^{2,17,18,19,20,21,22} Bu yüzden AME vakalarında malign-benign ayrımının doğru yapılabilmesi daha da önem kazanmaktadır. Histomorfolojik ve immünohistokimyasal diğer bulgular yanında Ki-67 indeksinin yüksek bulunması AME olgularında malign-benign ayrımında çok değerli yardımcı bir parametre olabilir. Geniş seri çalışmalarla Ki-67 proliferasyon indeksinin malign-benign AME ayırıcı tanısındaki yerinin araştırılmasının önemli olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Foschini Mp, Reis-Filho JS, Eusebi V, et al. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. *J Clin Pathol* 2003;56(4):497-506.
2. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009.
3. Gusterson BA, Warburton MJ, Mitchell D, et al. Distribution of myoepithelial cells and basement membrane proteins in the normal breast and in benign and malignant breast diseases. *Cancer Res* 1982;42(5):763-70.
4. Franke WW, Schmid E, Freudenstein C, et al. Intermediate sized filaments of the prekeratin type in myoepithelial cells. *J Cell Biol* 1980;36:633-54.
5. Joshi K, Smith JA, Perusingle N, et al. Cell proliferation in human mammary epithelium. Differential contribution of epithelial and myoepithelial cells. *Am J Pathol* 1986;124(2):199-206.
6. Gudjonsson T, Adriance MC, Sternlicht MD, Petersen OW, Bissell MJ. Myoepithelial cells: Their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10(3):261-72.
7. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(35):8418-23.
8. Rosen PP. Adenomyoepithelioma of the breast. *Hum Pathol* 1987;18(11):1232-7.
9. Chang A, Bassett L, Bose S. Adenomyoepithelioma of the breast. A cytologic dilemma. Report of a case and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2002;26:191-196.
10. Tavassoli FA. Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991;15(4):554-68.
11. Foschini MP, Eusebi V. Carcinomas of the breast showing myoepithelial cell differentiation. A review of the literature. *Virchows Arch* 1998;432(3):303-10.
12. Rubin E, Dempsey PJ, Listinsky CM, et al. Adenomyoepithelioma of the breast. A case report. *Breast Dis* 1995;8(1):103-109.
13. Van Dorpe J, De Weer F, Bekaert J, et al. Malignant myoepithelioma of the breast. Case report with immunohistochemical study. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996;44(2):193-8.
14. Prasad AR, Zarbo RJ. Myoepithelial carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 18 cases. *Mod Pathol* 2000;13(1):46A.
15. Reis Filho JS, Schmitt FC. Taking advantage of basic research: p63 is a reliable myoepithelial and stem cell marker. *Adv Anat Pathol* 2002;9(2):280-9.
16. Reis-Filho JS, Milanezi F, Silva P, et al. Maspin expression in myoepithelial tumors of the breast. *Pathol Res Pract* 2001;197(7):817-21.
17. Loose JH, Patchhefsky AS, Hollander IJ, et al. Adenomyoepithelioma of the breast. A spectrum of biologic behaviour. *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):868-76.
18. Pauwels C, de Potter C. Adenomyoepithelioma of the breast with features of malignancy. *Histopathology* 1994;24(1):94-6.
19. Rasbridge SA, Millis RR. Adenomyoepithelioma of the breast with malignant features. *Virchows Arch* 1998;432(1):123-30.
20. Simpson RH, Cope N, Skalova A, et al. Malignant adenomyoepithelioma of the breast with mixed osteogenic, spindle cell, and carcinomatous differentiation. *Am J Surg Pathol* 1998;22(4):631-6.
21. Chen PC, Chen C-K, Nicastrì AD, et al. Myoepithelial carcinoma of the breast with distant metastasis and accompanied by adenomyoepitheliomas. *Histopathology* 1994;24(4):543-8.
22. Michal M, Baumruk L, Burger J, et al. Adenomyoepithelioma of the breast with undifferentiated carcinoma component. *Histopathology* 1994;24(2):274-6.
23. Koyama M, Kurotaki H, Yagihashi N et al. Immunohistochemical assessment of proliferative activity in mammary adenomyoepithelioma. *Histopathology* 1997;31(2):134-9.