



# Anastrazol Tedavisi Altında İzole Over Metastazı ile Saptanan Nüks Meme Kanseri Olgusu

## *A Case of Recurrent Breast Cancer Diagnosed with Isolated Ovarian Metastasis Under Anastrozole Therapy*

Ahmet BİLİCİ<sup>1</sup>, Mesut ŞEKER<sup>1</sup>, Başak Bala USTAALİOĞLU ÖVEN<sup>1</sup>, Tarık SALMAN<sup>1</sup>, Taflan SALEPÇİ<sup>1</sup>, Dilek YAVUZER<sup>2</sup>, Mahmut GÜMÜŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

<sup>2</sup> Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İSTANBUL

### ÖZET

Over metastazı, en sık genital organlardan ardından sırayla gastrointestinal sistem ve meme karsinomundan gerçekleşir. Bu yazıda, meme kanseri nedeniyle adjuvan tedavilerini aldıktan sonra adjuvan anastrazol tedavisi altında takip edilirken, yedi yıl sonra izole over metastazı saptanan nüks meme kanseri olgusu sunuldu. Hasta sağ alt karın ağrısı ile başvurdu. Yapılan radyolojik incelemelerde uterus içerisinde miyoma uteri ile uyumlu kitle saptandı. Hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede sağ overde karsinom infiltrasyonu saptandı. Alınan dokuların immünohistokimyasal (İHK) incelemesinde, tümör hücrelerinde sitokeratin (CK) 7 ile ve gross cyctic disease fluid protein (GCDFP-15) ile yaygın ve kuvvetli pozitiflik saptandı. Morfolojik, İHK ve klinik bulgular eşliğinde hastaya invaziv duktal karsinomun over metastazı tanısı konuldu. Postoperatif dört kür kemoterapi uygulanan hasta 21. ayında halen hormonoterapi altında hastaliksız olarak izlenmektedir. Meme kanserli hastalarda overlerde ya da pelvisde kitle saptandığında, primer over kanseri olabileceği gibi meme kanserine bağlı over metastazı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, metastatik over kanseri, anastrazol.

### SUMMARY

Ovarian metastases originate from mostly genital organ, afterwards gastrointestinal tract and breast carcinoma, respectively. In this report, we present a case of recurrent breast cancer who was diagnosed with isolated ovarian metastases seven years after the diagnosis of breast cancer and had treated with adjuvant chemotherapy and were followed-up under anastrozole treatment. She was presented with abdominal pain at the right lower side. Radiological examinations revealed a mass which was similar to uterine leiomyoma in the uterus. A total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Histopathologic examination of specimen revealed carcinoma infiltration of the right ovary. In immunohistochemical staining the diffuse and strong positivity with cytokeratin (CK) 7 and gross cyctic disease fluid protein (GCDFP-15) were detected. The diagnosis of invasive ductal breast carcinoma to the right ovary was made by morphological, IHC and clinical findings. She was received four cycles chemotherapy, postoperatively. The patient was followed-up without relapse within 21 months under hormoneotherapy. In patients with breast cancer, when a mass is detected in ovaries or pelvic region, not only primary ovarian cancer, but metastatic breast carcinoma to ovaries should be kept in mind.

**Key Words:** Breast cancer, metastatic ovarian cancer, anastrozole.

## GİRİŞ

Overler, akciğer ve karaciğer gibi malign tümörlerin sıklıkla metastaz yaptığı hedef organlardır. Metastatik over tümörleri malign over tümörlerinin yaklaşık %10-30'unu oluşturmasına rağmen, kesin insidansları bilinmemektedir (1,2). Metastatik over tümörlerinin çoğunluğu gastrointestinal kanal, meme, ve jinekolojik organlardan kaynaklanır. Tümör overlere hematogen, lenfojen, periton yoluyla ya da direkt komşuluk yoluyla yayılabilir (3). Primer kolon kanseri jinekolojik tümörler dışında overe metastaz yapan tümörler içinde en sık olanıdır. Bunu apendiks, meme ve üst gastrointestinal kanal tümörleri takip etmektedir (3-6).

Gastrik kanserler de overlere en sık metastaz yapan tümörler olup, buradaki metastaz mekanizması direkt yayılım veya tümör hücrelerinin batın içine düşmesi şeklinde açıklanmaktadır. Ancak, genel olarak jinekolojik kanserler dışındaki kanserlerin overe nasıl metastaz yaptıkları, direkt yayımlı olgular dışında tam olarak açıklanamamıştır (7). Meme kanserine bağlı over metastazı literatürde %23.9-39.4 oranında bildirilmiştir (8-10). Ancak hormonal tedavi altında over metastazı ile nüks saptanan yalnızca bir olgu bildirilmiştir (11). Bu yazıda, nadir olması nedeniyle anastrozol tedavisi altında takip edilirken over metastazı saptanan meme kanserli bir olgu sunuldu.

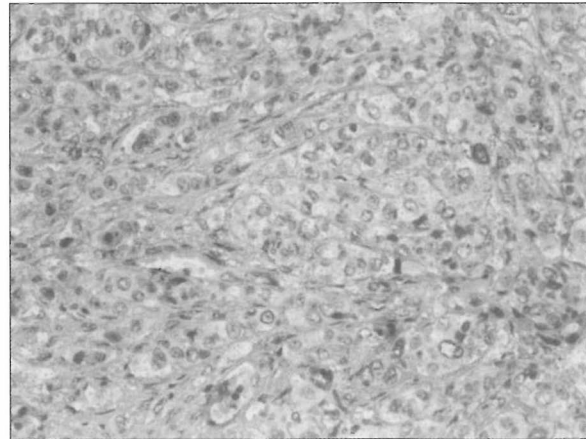
## OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşındaki postmenapozal kadın hasta Mart 2001 tarihinde sol meme üst-dış kadranda 2.5 cm'lik ağrısız kitle nedeniyle genel cerrahi kliniğine başvurmuştu. Alınan tru-cut biopsi meme kanseri ile uyumlu gelmesi üzerine hastaya sol meme basit mastektomi ve aksiller lenf bezi diseksiyon operasyonu uygulanmıştı. Histopatolojik inceleme sonrasında hastaya pT2N1M0, histolojik grade II ve nükleer grade III, invaziv duktal karsinom tanısı konuldu. İmmünohistokimyasal (İHK) inceleme sonrası östrojen reseptörleri ve progesteron reseptörleri pozitif olarak saptandı. Bundan sonra tıbbi onkoloji polikliniğine yönlendirilen hastaya adjuvan kemoterapi olarak altı kür siklofosfamid, metotreksat ve 5-florourasil ile oluşan kombinasyon kemoterapisi uygulandı. Hasta radyoterapiyi kabul etmediği için uygulanamadı. Sonrasında tamoksifen 20 mg/gün başlanan hastada 1.5 yıl sonrasında miyokard infarktüsü gelişmesi üzerine tamoksifen kesilerek anastrozol 1 mg/gün başlandı.

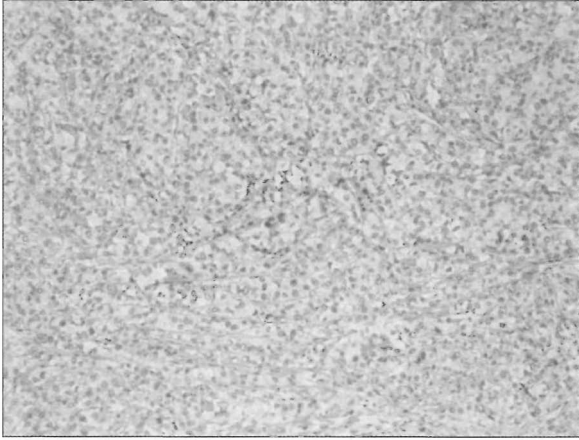
Aralık 2007 tarihine kadar yakınmasız olan hasta, anastrozol tedavisi alırken bu tarihte karın ağrıları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede,

batında sağ alt kadranda palpasyonda hassasiyet saptandı. Rebaund, defans yoktu ve diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; CA 15.3: 18.63 UI/mL (N < 25) ve CA 125: 12.1 UI/mL (N < 38)'di. Diğer biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Batın ultrasonografisinde, uterus lojunda yaklaşık 78 x 72 x 66 mm boyutlu, düzgün konturlu, hiperekojen lezyon saptandı. Bundan sonra yapılan batın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, uterus içerisinde 8 x 7 x 6 cm boyutlu postkontrastlı sekanslarda patolojik kontrast tutulumu göstermeyen T2 ağırlıklı kesitlerde homojen hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde homojen-hafif hiperintens sinyal özelliğinde ön planda miyoma uteri ile uyumlu olabilecek nodüler kitle saptandı. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ile konsülte edilen hastaya Şubat 2008 tarihinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi operasyonu uygulandı.

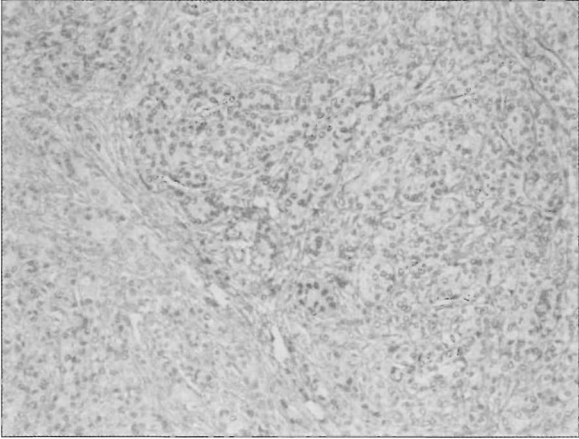
Alınan dokuların patolojik incelemesinde makroskopik olarak sağ overde 3 x 2 x 2 cm boyutlarında kesitlerinde jelatinöz kıvamda içerikli çok sayıda kistik yapılar görüldü. Mikroskopik incelemede sağ over kesitlerinde over stroması içinde yer yer desmoplastik reaksiyon gösteren stroma içinde kordonlar, trabeküler yapılar halinde tümör infiltrasyonu saptandı. Tümör hücreleri nükleollerini belirgin, veziküler nükleuslu, dar eozinofilik sitoplazmalı atipik hücreler şeklindeydi. İHK incelemede, tümör hücrelerinin sitokeratin (CK) 7 ile ve gross cytic disease fluid protein (GCDFP-15) ile yaygın ve kuvvetli pozitif olarak boyandıkları saptandı (Resim 1). Ayrıca ER ve PR kuvvetli pozitif boyanırken (Resim 2, 3), vimentin, CK 10, inhibin ve c-erb-B2 tümör hücrelerinde negatif olarak bulundu. İHK'da GCDFP-15 ile



**Resim 1.** İmmünohistokimyasal boyanma metastatik tümör hücrelerinde gross cytic disease fluid protein (GCDFP-15) ile kuvvetli boyanmayı göstermektedir (H&E x40).



**Resim 2. Tümör hücrelerinde östrojen reseptör ekspresyonu (H&E x10).**



**Resim 3. Tümör hücrelerinde progesteron reseptör ekspresyonu (H&E x10).**

yaygın ve kuvvetli pozitiflik olması, morfolojik ve klinik bulgular eşliğinde hastaya invaziv duktal karsinomun over metastazı tanısı konuldu.

Operasyon sonrası hastaya adjuvant sistemik kemoterapi olarak, dört kür doksorubusin 60 mg/m<sup>2</sup> (1.gün) ve siklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> (1.gün) intravenöz yoldan 21 günde bir uygulandı. Hastanın yaşı ve düşük performans skoru nedeniyle taksan tedavisi verilmedi. Herhangi bir ciddi toksisite gözlenmeden tedavi tamamlandı. Sonrasında letrozol 2.5 mg/gün ile adjuvan hormonoterapi başlandı. Hasta over kitle operasyonundan sonra 21. ayında halen hastalısız olarak izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Overler akciğer ve karaciğerden sonra malign tümörlerin sıklıkla metastaz yaptığı hedef organlardır. Gastrointestinal kanal kanserleri ve meme kanseri jine-

kolojik tümörler dışında overe metastaz yapan en sık tümörlerdir. Primer kolon kanseri jinekolojik tümörler dışında overe metastaz yapan tümörler içinde en sık olanıdır. Bunu apendiks, meme ve üst gastrointestinal kanal tümörleri takip etmektedir (3-6). “Krukenberg Tümör” tipik metastatik over tümörünü tanımlar ve sıklıkla mide tümöründen kaynaklanır (12).

Meme kanserli hastalar over kanseri gelişmesi açısından artmış riske sahiptirler ve aynı durum over kanserinde meme kanseri gelişimi için de geçerlidir. Bu durum özellikle BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları taşıyan herediter yatkınlığa sahip hastalarda gözlenmektedir (13). Meme kanserli hastalarda over kanseri gelişimi yanında, meme kanserine bağlı over metastazı da zaman zaman tespit edilmektedir. Kesin sıklığı bilinmemekle birlikte, meme kanserinden kaynaklı over metastazı oranı %23.9-39.4 olarak bildirilmiştir (8-10). Overe metastaz yapan meme kanseri sıklıkla duktal ya da lobüler tiptedir ve çoğu olguda her iki overde olma eğilimindedir (8,14).

Over metastazında kesin teşhis, genellikle tek başına histolojik değerlendirme ile mümkün değildir ve İHK inceleme gereklidir (15,16). GCDFP-15, metastatik tümörün meme kanserine bağlı olduğunu doğrulamada yüksek oranda duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir markerdir (15,17,18). Mazoujian ile Perisic ve arkadaşları meme kanserinin %55 oranında GCDFP-15 ile pozitif olarak boyandığını ve bunların %90'ının taşlı yüzük hücreli farklılaşma gösteren invaziv lobüler karsinom olduğunu bildirmişlerdir (19,20). Bizim olgumuzda da invaziv lobüler karsinom olmamakla beraber GCDFP-15 ile kuvvetli pozitif boyanma saptandı. Scopa ve arkadaşları CK'lerin metastazların kaynağını saptamada yararlı olabildiğini göstermişlerdir. Meme kanseri de genellikle CK 7 ile pozitif boyanırken CK 20 ile boyanma görülmez (21). Bildirdiğimiz olguda da GCDFP-15, CK 7 ile pozitif boyanma saptandı. Bununla birlikte hem ER hem de PR reseptörleriyle de boyanma saptandı ve böylece meme kanserinin over metastazı doğrulanmış oldu. Bu nedenle, CK ve GCDFP-15 ile İHK incelemesi tanı konulamayan hastalarda yardımcı olabilir.

Over metastazlı meme kanserli hastalarda genellikle prognoz kötü olup, 5 yıllık sağkalım oranları %0-27 arasında değişmektedir (8,21). Cerrahi primer over kanserin tedavisinde anahtar role sahipken, overlere metastatik kanserinin tedavisindeki yeri henüz açık bir şekilde ortaya konulamamıştır. Overe metastatik tümörün cerrahisi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları jinekolojik tümörlerde %47, jinekolojik olmayan tümörlerde ise %19 olarak bildirilmiştir (22).

Meme kanseri tanısı ile over metastazının ortaya çıkışı arasında geçen süre hastalık evresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum daha ileri evredeki hastalığın daha erken over metastazı yapabileceğini göstermektedir. Gagnon ve arkadaşları ortanca metastaza kadar geçen süreyi 11.5 ay, evre II hastalarda 24 ay, evre III hastalarda 8 ay ve evre IV hastalarda ise 0 ay olarak bulmuşlardır (8). Bizim olgumuzda evre II meme kanserli hasta olup over metastazı ilk tanıdan 105 ay sonra saptanmıştır.

Sonuç olarak, meme kanserli hastalar hem tamoksifen kullanımına bağlı muhtemel endometrial lezyonlar hem de primer veya metastatik over lezyonları açısından jinekolojik olarak rutin ve dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Çünkü bu lezyonların erken tanısı ve tedavisi hastalarda sağkalım ve yaşam kalitesi açısından önemli olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Parker RT, Currie JL. Metastatic tumors of ovary. In: Coppleston M, (ed). *Gynecologic oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Vol.2. New York: Churchill Livingstone; 1992, pp. 987-99.
2. Young RH, Path FRC, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ, (ed). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994, pp. 939-74.
3. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 93:87-91.
4. Webb MJ, Decker DG, Mussey E. Cancer metastatic to the ovary: factors influencing survival. *Obstet Gynecol*. 1975; 45:391-6.
5. Ayhan A, Tuncer ZS, Bükülmez O. Malignant tumors metastatic to the ovaries. *J Surg Oncol* 1995; 60:268-76.
6. Petru E, Pickel H, Heydarfadaei M, Lohousen M, Haas J, Schaidler H, Tamussino K. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 44:83-6.
7. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Ohira H, Sawai K, Kimura T, Saji F. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 89:314-7.
8. Gagnon Y, Têtu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer* 1989; 64:892-8.
9. Lee YT, Hori JM. Significance of ovarian metastasis in therapeutic oophorectomy for advanced breast cancer. *Cancer* 1971; 27:1374-8.
10. Puga FJ, Gibbs CP, Williams TJ. Castrating operations associated with metastatic lesions of the breast. *Obstet Gynecol* 1973; 41:713-9.
11. Chen P, Hu WM, Wang PH, Suen JH. Recurrent breast cancer presents as a single solid ovarian mass and ascites. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45:356-9.
12. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia. A clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1984; 53:1164-74.
13. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, Mc Adams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-8.
14. Young RH, Carey RW, Robboy SJ. Breast carcinoma masquerading as primary ovarian neoplasm. *Cancer* 1981; 48:210-2.
15. Demopoulos R, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1978; 6:166-75.
16. Kavouni E, Papakonstantinou K, Dimopoulou C, Kairi-Vassilatou E, Haiakos D, Ennatos CG, Kondi-Pophiti A. Abnormal uterine bleeding as presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:199-201.
17. Acikalin MF, Oner U, Tekin B, Yavuz E, Cengiz O. Metastasis from breast carcinoma to atamoxifen related endometrial polyp. *Gynecol Oncol* 2005; 97:946-8.
18. Monteagudo C, Merino MJ, LaPorte N, Neumann RD. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinoma among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol* 1992; 22:368-72.
19. Mazoujian G, Bodian C, Hauagensen DE, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989; 63:2156-61.
20. Perisic D, Jancic S, Kalinovic D, Cekerevac M. Metastasis of lobular breast carcinoma to the cervix. *J Obstet Gynecol Res* 2007; 33:578-80.
21. Scopa CD, Aletra C, Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B. Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report of two cases, one harboring a primary endometrioid carcinoma, with review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96:543-47.
22. Eitan R, Gemignani ML, Venkatraman ES, Barakat RR, Aburustum NR. Breast cancer metastatic to abdomen and pelvis: role of surgical resection. *Gynecol Oncol* 2003; 90:397-401.