

Memenin Apokrin Karsinomu (Bir Olgu Sunumu)

*Sevinç Hallaç KESER, **Nimet KARADAY, ***Medine MURTAZAOĞLU, ****Aylin Ege GÜL,

*Nagehan Özdemir BARIŞIK, ****Cumhur Selçuk TOPAL

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul.

* Başasistan, **Klinik şefi, *** Asistan.Dr, **** Uzman Dr.

Yazışma adresi: Petrol-İş Mah. Atalar Cad. Yakutlar Sitesi E-8 Yukarırahmanlar / Kartal 34862 İstanbulE-

e-posta: sskeser@hotmail.com

(Bu çalışma, 1-6 Ekim 2004 tarihleri arasında yapılan XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.)

ÖZET

Sağ meme üst dış kadranda solid kitleli olan 40 yaşındaki kadın hastanın İİAB'sinde malign epitelial hücreler görülmesi üzerine radikal mastektomi yapılmış ve piyes kliniğimize gönderilmişti. Mikroskopik olarak tümörün tamamına yakınının apokrin differensiasyon gösteren malign hücrelerden oluştuğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Apokrin karsinom, meme

SUMMARY

40 years old female with a solid mass at the upper-lateral quadrant of the right breast. Radical mastectomy specimen revealed a nodular mass with even borders. Microscopically tumor was consisted almost 100% from malignant cells with apocrine differentiation.

Key Words: Apocrine carcinoma, breast

GİRİŞ

Apokrin karsinom (AK), nadir görülen bir meme tümörü olarak bildirilmektedir (1-7). Aynı bir antite olarak kabul edilip edilmeyeceği çok tartışmalı bir konudur. Prognozunun klasik invaziv duktal karsinom ile benzer ya da daha iyi olduğu kabul edilmektedir (1). Çok sayıda olgunun uzun dönem takibi ile yapılan bir çalışmada ise, nodal tutulum, histolojik grade, anatomik tümör boyutu ve yaş ilişkisi incelenmiş ve invaziv duktal karsinom, NOS ile fark gözlenmemiştir (1). Tüm tartışmalara rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından meme tümörleri sınıflamasında AK, özel bir meme karsinomu tipi olarak kabul edilmiştir (7,8).

OLGU SUNUMU

Sağ memesinde 2 aydır şişlik farkedilen 40 yaşındaki kadın hasta genel cerrahi polikliniğine başvurmuştu. Fizik muayenesinde sağ meme saat 11 hizasında 5x3 cm boyutlarında palpabl kitle tespit edilmişti. Aksiller lenf nodu yoktu.Yapılan meme ultrasonografisinde sağ meme üst dış kadranda 49x27 mm solid kitle görülmüştü. Mamografisinde sağ meme üst orta kadranda asimetrik lokalize yoğunluk izlenmişti. Yapılan meme ince iğne aspirasyon biyopsisinde malign hücrelerin

görüldüğü bildirilmişti. Tüm vücut kemik sintigrafisinde ise kemik metastazıyla uyumlu bulgu saptanmamıştı. Hastaya 3 ay neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra hasta operasyona alınarak sağ modifiye radikal mastektomi ve aksiller küraj uygulanmıştı.

Kliniğimize gönderilen piyes, üzerinde 16x6 cm ölçülerinde deri elipsi içeren 17x14x4 cm ölçülerinde mastektomi ve buna bitişik 11x6x2 cm ölçülerinde aksiller küraj materyaliydi. Memeye kesit yapıldığında retroareolar bölgede orta hatta yerleşmiş fasia cerrahi sınıra 0.2 cm uzaklıkta 6x5x3 cm boyutlarında nispeten düzgün sınırlı nodüler, kesiti kahverenkli ve pürtüklü tümöral lezyon izlendi.

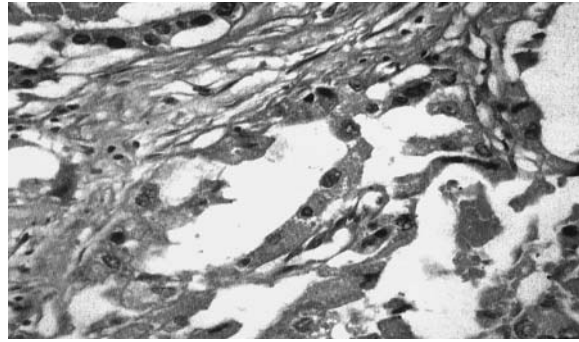
Diğer alanlarda beirgin özellik saptanmadı. Aksiller yağlı dokudan büyüğü 1,3 cm çapında 20 adet lenf nodu çıkarıldı. Mikroskopik incelemede çevreden hafif düzensiz sınırla ayrılmış tümöral gelişme izlendi. Tümör , santral yerleşimli, iri nükleuslu, nükleolü belirgin,orta derecede nükleer atipi gösteren, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktaydı. Mitotik aktivite düşüktü. Tümör hücreleri tübüler yapılar oluşturmakta ya da fibröz stroma içinde kordonlar yaparak ilerlemekteydi.

Tubulus lümenlerinde eozinofilik sekret ve tümör hücrelerinin luminal yüzlerinde sekret çıkıntıları mevcuttu (**Resim 1, 2**).

Resim 1. Lümeninde eozinofilik sekret bulunan tubuler yapılardan oluşan tümöral gelişim.(HEX200)



Resim 2. İri nükleuslu, nükleolü belirgin, geniş eozinofilik granüller sitoplazmalı atipik hücreler (HEX400)



Uygulanan Periodik Asit-Schiff (PAS) boyası ile diastaza rezistan intrasitoplazmik granüller ve globüller saptandı. Aynı oluşumlar alcian blue PH 2.5, müsicarmin ve toluidin blue ile de boyanma göstermekteydi. Gland lümenlerinde uygulanan tüm boyalarla boyanabilen sekret izlendi.

Tümöre komşu alanlarda fibrokistik değişiklikler (apokrin metaplazi, fibrozis, kist formasyonu, adenozis) görüldü. Başka tip bir karsinoma ait odak bulunamadı. Histopatolojik ve histokimyasal değerlendirme sonucu olgunun apokrin karsinom olduğuna karar verildi. Aksiller yirmi adet lenf nodundan ikisinde ise karsinom metastazı mevcuttu.

TARTIŞMA

Apokrin karsinom ilk kez 1968 de Mc Divitt ve arkadaşları tarafından 'nispeten nadir karsinomlar' başlığı altında tanımlanmıştır (2). Aynı dönemde Frable ve Kay, meme karsinomları içinde AK'ın %1 oranında görüldüğünü bildirmiştir (2). Azzopardi ancak, bir tümörün geniş alanları apokrin tipte epitelden oluşuyorsa, o tümörü apokrin karsinom kabul etmiş ve kendi serisinde %0.3-0.4 oranında rastlamıştır (2). Fisher ve

arkadaşları ise, 1000 meme karsinomu içinde AK denebilecek bir olguya rastlamamıştır. Sadece %2.2 olguda değişik oranda 'oksifilik granüler sitoplazmaya sahip hücreler' bulabilmişlerdir (2). Daha sonraları Haagensen, AK ile ilgili ana kriterleri açıklamıştır. Bu kriterler 1) Sitoplazmik asidofili, 2) İri neoplastik hücreler, 3) Epitel hücrelerinin luminal kenarlarında sekret çıkıntılarıdır. Bu kriterler dikkate alındığında karsinomların %60'ında apokrin hücreler bulunduğu görülmüştür (3). AK tanısı tümörün tümüyle bu hücrelerden oluştuğu olgular için geçerlidir.

Daha sonra yapılan ultrastrüktürel (US) çalışmalarda apokrin tümör hücrelerinde yoğun kaba endoplazmik retikulum ve çok sayıda (400-600 mikron) osmofilik, membrana bağlı granül saptanmıştır (2,6). Apokrin metaplazi ve diğer apokrin glandlarda görülen US değişiklikler de bu şekildedir. İyi diferansiye duktal karsinom hücrelerinden, mitokondrilerde daha sade kristaller bulunması ve apikal sitoplazmalarındaki karakteristik tomurcuklanma ile ayrılırlar (6).

Gross Kistik Hastalık Sıvısı Proteinin (GCDFP-15) bulunuşu, AK tanısında yeni ve güvenilir bir dönem açmıştır (4). Bu, memeden salgılanan ve birkaç glikoproteinden oluşan bir patolojik sekresyondur. İmmün-histokimyasal (İHK) olarak, meme kistlerini döşeyen apokrin metaplastik epitelde saptanabilir. Ayrıca apokrin özellikler gösteren karsinomlarda da gösterilmiştir (5). Nonapokrin dokular içinde GCDFP-15 içeren diğer hücreler, submandibüler gland, lakrimal gland ve bronşial mukozal glandlardır. Bu dokular da filogenetik olarak apokrin glandlara benzerler (4).

Çalışmalar sonucunda GCDFP-15'in apokrin epitelin ortak bir embriyolojik ve filogenetik özelliği olduğu saptanmıştır. Şimdilik apokrin epitele ait en güvenilir indikatör durumundadır (4). Varlığı, prognostik yönden önem taşımamaktadır. Sadece metastaz odaklarındaki tümör hücrelerinin GCDFP-15 üretme kapasiteleri sürüyorsa, bazı hormonal terapi yöntemlerine yanıt verebilecekleri varsayılmaktadır (5). AK ileri yaş hastalığı kabul edilmekte ve en sık 60-70 yaşlar arasında rastlandığı buna rağmen yaş aralığının 19-86 yaşlar arasında herhangi bir yaşta görülebileceği bildirilmiştir (9). Olgumuz 40 yaşında idi.

Apokrin karsinomlar, solid ya da kistik bir kitle şeklinde olabilir. Ortalama boyut 0.5-5 cm.dir. İyi sınırlı kahverengi bir kitle olarak görülür (8). Olgumuz da solid, 6x5x3 cm ölçülerinde iyi sınırlı ve kahverenkli kitleydi.

Sıklıkla solid ve sellüler bir tümör olmakla birlikte içinde kistik alanlar da bulunabilir. Apokrin kistlerden de kaynaklanabildiği söylenmektedir. Memenin kistik ve proliferatif hastalıkları ile ilişkisi oldukça incelenmiştir. Haagensen, Gross Kistik hastalığı olan kadınlarda 2-4 kat fazla meme karsinomu riski bildirmiştir. Eğer bu kist içinde apokrin metaplazi odakları varsa olmayanlara göre 10 kat fazla karsinom riski olduğunu bildirmiştir (3). Bu çalışmalar benign metaplastik apokrin epitel ile AK arasında histogenetik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Mazourjian çalışmasında, GCDFP-15 in apokrin metaplastik epitelde ve apokrin özellikler gösteren meme karsinomunda var olduğunu ama normal meme epitelinde olmadığını göstermiştir. Bu bulguyu histogenetik sekansı destekleyen bir biokimyasal bulgu olarak sunmaktadır (4). Östrojen-progesteron reseptör düzeyleri ile yapılan çalışmalarda diğer meme karsinomları ile benzer sonuçlar alınmıştır (5,8). Bir çalışmada, Grad I ve II meme kanserinde ve benign kistik meme lezyonlarında benzer şekilde, orta derecede östrojen-progesteron bağlayan protein afinitesi saptanmıştır (6).120 meme karsinomu üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise GCDFP-15 oranı ile androjen reseptör düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. (8). Son serilerde benign lezyonların %94' nde, apokrin differansiyasyon içeren karsinomların ise %72'nde androjen reseptörlerinin bulunduğu belirtilmiştir.(9).

WHO, meme tümörleri sınıflaması, AK u yaygın olarak geniş eozinofilik sitoplazmalı, metaplastik apokrin hücrelere benzer hücrelerden oluşan tümör olarak tanımlamıştır. (8). İntrasellüler granüller sudan black B ve diastaz rezistan PAS pozitifdir. Trikrom ile kırmızı boyanırlar. Müsakarmin negatif ama toluidin blue ve özellikle alfa laktalbumin pozitifdir. Normal apokrin hücreler demir granülleri içerse de, AK da demir pozitifitesi düşük olarak bildirilmiştir (1). İncelediğimiz olguda, intrasitoplazmik granüller ve globüller, PAS, diastaz PAS, alcian blue, müsakarmin ve toluidin blue ile pozitif boyanma göstermiştir.

Sudan lack B ve alfa laktalbumin uygulanmamıştır. Olgumuzda GCDFP-15 reseptör çalışması yapılamamış ve bu nedenle literatür ile uyumu incelenememiştir. Östrojen reseptörü ile fokal pozitif boyanma saptanırken c-erb-b2 ve progesteron reseptörü ile boyanma görülmemiştir.

Ayrırcı tanıda histiositoid karsinom, lipidden zengin karsinom ve granüler hücreli karsinom dikkate alınmıştır. Histiositoid karsinom daha az granüler, hatta agranülerdir. Bazen vakuollü ya da soluk eozinofilik sitoplazması bulunur. Lipidden zengin karsinom, geniş köpüklü ya da vakuollü sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Yağ boyaları sadece taze dokuda anlamlı sonuç verdiğiinden ayrırcı tanıda yararlı olmayabilir. Sitoplazmik özellikler, daha üniform bir nükleus yapısı ve multipl nükleollerin olmaması ile ayrılabilir. Granüler hücreli tümörde ise küçük nükleuslar, yoğun kromatin ve nükleol yokluğu ayırdedici özelliklerdir (8,9)

1990-2004 yılları arasında hastanemiz patoloji kliniğinde olgumuz dışında bir apokrin karsinom olgusu bildirilmiştir. Söz konusu olgu da 85 yaşında bir kadın hasta olup benzer morfolojik özellikler taşımaktaydı (10).

AK prognozu diferansiyasyon, tümör boyutu ve nodal durum ile yakından ilişkilidir. Tümörün apokrin özelliğinin prognoz ve tedavi üzerinde etkisi bulunmadığı kabul edilmektedir. Mazoujian'ın da dediği gibi, özel tümör tiplerini ayırdedebilmek, yeni hormonal terapilere yanıt verebilecek subgrupları tanımak açısından yararlıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol* 1990; 94;371-377.
- 2) Eusebi V,et al; Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol* 1986; 123;532-541.
- 3) Haagensen DE Jr. Is cystic disease related to breast cancer? *Am J Surg Pathol* 1991 Jul; 15(7):687-94.
- 4) Mazoujian Get al. Immunohistochemistry of a Gross Cystic Disease Fluid Protein (GCDFP-15) of the breast. *Am J Pahol* 1983; 110;105-112.

- 5) Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989 Jun 1; 63(11): 2156-2161.
- 6) Mossler JA, et al. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980; 46;2463-2471.
- 7) Page DL, Anderson TJ, Rogers LW; *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburg, Churchill Livingstone , 1988; 120-156.
- 8) Tavasoli FA; *Pathology of the Breast. Infiltrating carcinoma common and special types*. 293- 414. Appleton Lange, Norwalk, Connecticut, 1992.
- 9) Rosen PT; Apocrine Carcinoma. Chapter 21, in *Rosen's Breast Pathology*, 2nd ed .Rosen Paul Peter. Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 483-495
- 10) Şensu S, Koyutürk S, Gül A, Erdoğan Ö, Karadayı N. Memenin Apokrin Karsinomu. II. Ulusal Patoloji kongresi, 5-9 Ekim 1994 te sunulmuştur.