

Memenin Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinomu: Olgu Sunumu

Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Breast: A Case Report

Ömer Erdinç Top¹, Enver Vardar¹, Ayşe Yağcı¹, Senem Deniz¹, Rafet Öztürk¹, Baha Zengel²

¹İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

²İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Lymphoepithelioma-like carcinoma carries similar histopathological features with lymphoepithelioma typically located in the nasopharynx. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast can be mistaken for breast lymphoma or medullary carcinoma due to the undifferentiated appearance of tumor cells and presence of prominent lymphoid component. Lymphoepithelioma-like carcinoma is rare, and the similarity between medullary carcinoma of the breast makes it difficult to distinguish these two tumors. In the presented case, neither lymph node nor distant metastases were detected. Breast lymphoepithelioma-like carcinoma is extremely rare with only 21 reported cases in the literature. Herein we present a 59-year-old woman with lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast along with the cases previously published in the literature.

Key words: Breast carcinoma, lymphoepithelial like carcinoma, lymphoepithelioma

ÖZET

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, tipik olarak nazofarenks yerleşimli olan lenfoepitelyoma ile benzer histopatolojik özellikleri taşır. Memede lenfoepitelyoma benzeri karsinom, tümör hücrelerinin undiferansiye görünümü ve lenfoid komponentin belirginliği nedeniyle, özellikle memede lenfoma ve medüller karsinom ile karışabilir. lenfo-epitelyoma benzeri karsinom nadir olup, memenin medüller karsinomuna benzerliği iki tümörün ayrımını güçleştirir. Sunulan olguda lenf nodu ve uzak metastaz saptanmamıştır. Meme lenfo-epitelyoma benzeri karsinom son derece nadir olup, literatürde yalnızca 21 olgu bildirilmiştir. Literatürde yayınlanmış olgulara ek olarak, 59 yaşında kadında olan meme lenfo-epitelyoma benzeri karsinom olgusu sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: Meme karsinomu, Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, lenfoepitelyoma

Giriş

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (LEBK) ilk olarak 1921'de Regaud ve Schminke tarafından nazofarenkste, belirgin lenfositik infiltrasyonun da eşlik ettiği bir andiferansiye karsinom olarak tanımlanmıştır (1, 2). Schminke ve Regaud tümörde malign hücrelerin tek tek (Schminke's pattern) veya sinsisyal kitleler, yuvalar ve adalar tarzında dizilim gösterdiği (Regaud's pattern) paternleri tanımlamışlardır (3). Memede LEBK ise, ilk olarak Kumar ve ark. (4) tarafından 1994'te bildirilmiştir. Memede LEBK indiferansiye nazofarenks karsinomuna benzer morfolojik özellikler taşıyan bir tümör olarak tanımlanmıştır (1-5). Literatürde toplam 19 meme LEBK bildirilmiş olup, tanısı konan olgu nadir görülmesi nedeniyle kaynaklar eşliğinde sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Elli dokuz yaşındaki kadın olguda, yaklaşık 2 aydır mevcut olan 3 cm en büyük boyutlu kitleye uygulanan biopsi sonucunun malign olması üzerine sağ modifiye mastektomi (MRM) uygulanmış. Dış merkezde MRM materyalinin makroskopik incelemesinde üst dış kadranda lokalizasyonlu 2,5 cm çaplı solid, gri-beyaz renkte tümör tespit edilmiş. İleri tetkik ve tedavi amaçlı olarak hastanemize başvuran olguya ait parafin bloklara ait kesitlerin incelenmesinde geniş alanlarda abondan lenfositik mononükleer yangı hücreleri ile fibröz stromal bağ dokusu içerisinde, tek tek hücreler veya nadiren küçük gruplar tarzında non-koheziv tümör hücreleri izlenmiştir (Resim 1). Asidofilik sitoplazma ve bazıları ekzantrik yerleşimli, hiperkromatik nükleuslar ile nadiren seçilebilen nükleoluslar izlenmekteydi. Lenfoid natürde non-neoplastik hücreler intratümöral ve peritümöral alanda abondan izlenmekteydi. Kesitlerde tümörde tubul, duktus formasyonu izlenmedi. Çevre meme parankiminde lobüller veya duktal karsinoma in situ ve yanısıra sinsisyal gelişim paterni görülemedi. Tümörde geniş nekroz yanı sıra çevre meme parankiminde sklerozan lenfositik lobülit alanları da izlendi.

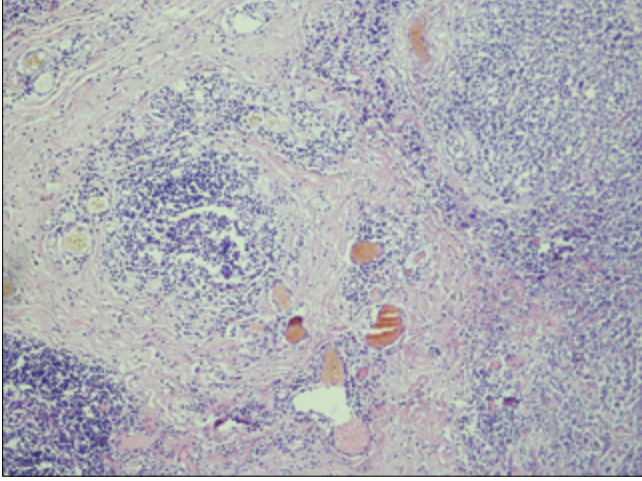
Bu olgu, 22. Ulusal Patoloji Kongresi'nde sunulmuştur, 07 Kasım-11 Kasım 2012, Antalya, Türkiye.

This case was presented at the 22nd National Pathology Congress, 07 November-11 November 2012, Antalya, Turkey.

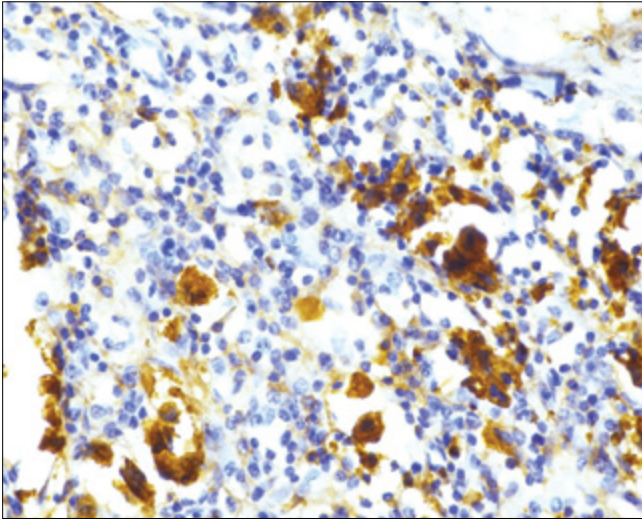
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ömer Erdinç Top, İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
Tel. / Phone:+90 505 231 75 21 e-mail / e posta: apt13@mynet.com

Geliş Tarihi / Received:13.02.2013
Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2013



Resim 1. Abundan lenfositik komponent içerisinde tek tek, asidofilik sitoplazmalı tümör hücreleri (x200-HE)



Resim 2. Lenfoid karakterdeki hücreler arasında güçlükle seçilebilen epitelyal komponenti belirginleştiren sitokeratin İHK boyası (x200-pansitokeratin)

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde pansitokeratin, CK7 ile diffüz, e-cadherin ise fokal hafif pozitiflik izlenirken, Ki67 (MIB1) ile proliferasyon indeksi %7 olarak saptandı (Resim 2). Diğer immünohistokimyasal boyalara ilişkin sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir. Lenfoid hücrelerde, CD3 ile yaygın, CD20 ile ise fokal boyanma izlendi (Resim 3). Ayrıca lenfoid hücrelerde CD8 ve CD4 pozitif hücreler benzer oranlardaydı. Kappa ve lambda ile de dengeli boyanma görüldü. Aksilladan diseke edilen toplam 23 lenf düğümünde metastaz izlenmedi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde olgu “Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom” olarak rapor edilmiştir. Olguya öncelikle florourasil, epirubisin, siklofosfamid (FEC) protokolü, ardından da dosetaksel trihidrat tedavisi uygulanarak, toksisite bulguları olmaksızın yaklaşık 9 aydır hali ile izlem altındadır.

Tartışma ve Sonuçlar

Lenfoepitelyoma ilk olarak nazofarenkste tanımlanan ve daha sonra da çok sayıda organda primer olarak varlığı bildirilen indifferansiyel sitomorfolojik özelliklere sahip bir karsinomdur (1, 6). Bilindiği gibi LEBK, lenfoepitelyoma ve lenfoepitelyal karsinom ile sinonim olarak kullanılmaktadır (6). Ancak diğer taraftan, LEBK’un aynı morfolojik

Tablo 1. Literatürde yer alan tüm olguların hormon reseptör ve cerbB-2 sonuçları

	Tüm olgulara ait sonuçlar			Toplam
	Pozitif	Negatif	Belirsiz	
Östrojen	10	8	1	19
Progesteron	12	5	2	19
cerbB-2	11	2	5	19

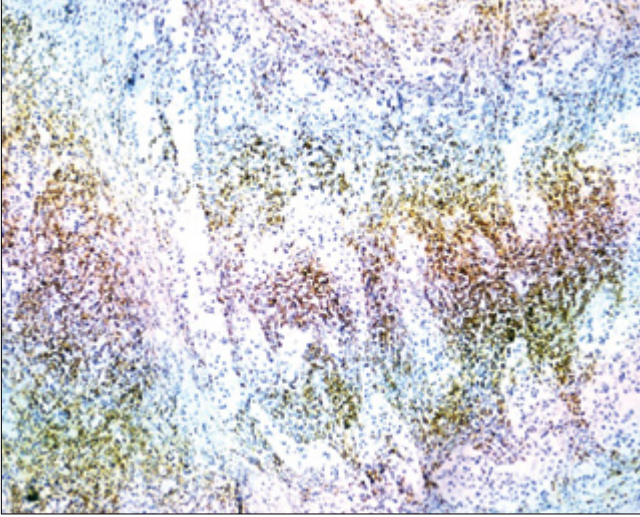
özelliklerde ve nazofarinks dışı yerleşimdeki tümörlerde kullanılması gerektiğini bildiren araştırmacılar da vardır (7). Deri, lakrimal gland ve tükürük bezlerin, tiroid, timus, akciğer, özofagus, mide, kolon, hepatobilyer sistem, renal pelvis, üreter, böbrek, mesane, prostat, serviks, vulva ve vajina yerleşimli olgular da bildirilmiştir (1).

İlk kez 1994’te Kumar ve ark. (4) tarafından bildirilen meme LEBK’unda temel morfolojik özellikler, belirgin lenfositin eşlik ettiği küçük kümeler halinde veya minimal atipiye sahip dağınık halde tek tek dizilim gösteren, eozinofilik sitoplazmalı, neoplastik epitel hücrelerin varlığıdır. Bu tümör için temelde iki histolojik patern mevcut olup, bunlar “Regaud paterni”, “Schminke paterni”dir ve bu iki paterni birbirinden ayırt etmenin gerçekte prognostik bir önemi olmadığı bildirilmektedir. Ancak, bu paternleri tanımak, yoğun lenfositik infiltrat içeren meme karsinomlarından ve lenfomadan ayırma önemlidir (1, 6, 8). Sunulan olguda hemen tüm alanlarda “Schminke paterni” izlenmiştir.

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (LEBK) ayırıcı tanısında öncelikle medüller karsinom, daha az olasılıkla ise belirgin lenfoid komponentin eşlik ettiği duktal veya lobüler karsinomlar göz önünde bulundurulmalıdır (5, 7). Yoğun lenfoid hücre infiltrasyonuna eşlik eden baskın Regaud paterni varlığı, yani belirgin sinsiyal büyüme paterni baskın olan meme LEBK, özellikle medüller karsinom ile karışabilir. Ayırıcıda, medüller karsinomun makroskobik olarak periferel sınırlarının tipik olarak düzgün olması, mikroskobik olarak da sınırların infiltratif olmaması önemlidir. Olgumuzda, diseksiyonun birimimizde yapılmamış olması nedeniyle makroskobik sınırlar değerlendirilememekle birlikte, mikroskobik olarak belirgin infiltratif patern izlenmiştir. Yine medüller karsinomda, sınırlı görünümüne ek olarak, yüksek mitotik aktiviteye sahip hücrelerden oluşan sinsiyal büyüme paterni %75’ten daha fazla alanda görülmelidir (9). Sunulan olguda sinsiyal patern izlenmemiştir. İnvaziv duktal veya lobüler meme karsinomunda da bazen stromada lenfoid komponent belirgin olabilir. Fakat bu tümördeki lenfoid komponent LEBK’dakinden daha azdır. Aynı zamanda duktal ve lobüler karsinomda infiltrasyonun geniş adalar, tübüller veya kribriform, komedokarsinom büyüme paterni göstermesi ve belirgin stromal desmoplazi varlığı, bu tümörleri LEBK’dan ayırmada oldukça yardımcı özelliklerdir (1-3). Olgumuzda, tümörde duktus yapısı ve in situ duktal karsinom benzeri alanlar görülmemiştir.

Ayırıcı tanıda ek olarak non-Hodgkin lenfoma da düşünülmelidir (8). Lenfomada epitelyal komponent bulunmaması gerektiği ve epitelyal hücreler ve mononükleer lenfoid hücreler arasındaki ayrımın güç olduğu olgularda immünohistokimyasal olarak EMA ve sitokeratin ile yoğun lenfoid hücreler arasında bulunan epitelyal natürdeki tümör hücrelerini ortaya konabilir (1-3, 5, 8, 9).

Bilindiği gibi nazofarinks yerleşimli lenfoepitelyoma etyopatogenezinde önemli bir yer tutan Epstein-Barr virus (EBV) ile LEBK ara-



Resim 3. Arada belli belirsiz epitelyal komponenti bulunduran, yer yer gruplar oluşturan CD3 pozitif T lenfositler (x100-CD3)

Tablo 2. Olguya uygulanan immunohistokimyasal boyama sonuçları

Antikor	Klon/Marka	Sonuç
ER	ID5/Thermo	(-)
PR	PgR636/Dako	(-)
cerbB-2	Poliklonal/Dako	(-)
e-cadherin	NCH-38/Dako	Fokal zayıf (+)
Ki67	MIB1/Dako	%7
p53	DO-7/Thermo	Fokal zayıf (+)
EBV	CS.1-4/Dako	(-)
HMWK	34Be12/Genemed	(-)
CD117	Poliklonal/Dako	(-)
GCDFP15	23A3/Thermo	(-)
CK5/6	D5/16 B4/Dako	(-)
EGFR	EGFR.25/Novocastra	(-)
HMB45	HMB45/Dako	(-)
CD10	56C6/Novocastra	(-)
Vimentin	Vim3B4/Dako	(-)

ER: Östrojen reseptör; PR: Progesteron reseptör; EBV: Epstein-Barr virüs
HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı keratin; GCDFP15: Gross cystic disease fluid protein-15; CK5/6: Sitokeratin 5/6; EGFR: Epidermal growth factor receptor; HMB45: Human Melanoma Black45

sında kuvvetli bir ilişki tanımlanmakla birlikte, literatürdeki meme LEBK'ları ile EBV arasında ilişki gösterilememiştir (2-5, 9, 10). Sunulan olguda da EBV negatif olarak saptanmıştır. Kaynaklarda sadece bir olguda tanımlanmış olan sklerozan lenfositik lobulit morfolojisi, olgumuzda da tümör çevresi alanlarda izlenmiştir. Sklerozan lenfositik lobulit ve LEBK birlikteliğine ilişkin olarak, her iki sürecin aynı immünolojik faktör tarafından tetiklenmiş olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak, diğer taraftan sklerozan lenfositik lobülitin, tümöre karşı bir yanıt olabileceği de bildirilmektedir (2). Naidoo ve ark.'nın (2) olgu sunumunda tümörde dominant lenfoid komponentin B lenfositler iken, sklerozan lenfositik lobülit alanlarında T lenfositler olduğu bildirilmiştir. Olgumuzda ise gerek tümör, gerekse de lobülit alanında

T lenfositler ağırlıkta idi.

Literatürde bildirilen 21 olgunun 5'inde aksiller lenf nodu metastazı saptanmış olup, olgumuzda aksilladan diseke edilen toplam 23 lenf düğümünde metastaz izlenmemiştir (1, 11-14). Literatürde bildirilen toplam 21 olgunun 19'una ait immunohistokimyasal boyanma sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. HER2 uygulanan 13 olgunun 11'inde (-), 2 sinde (+) tir. Bizim olgumuzda da olduğu gibi ER (-), PR (-) ve cerbB-2 belirteçlerinin tümü negatif (triple-negatif) olan toplam 7 olgu bildirilmiştir (1, 13, 14). Meme LEBK'unda ince iğne aspirasyon biopsisi ile tanı konulan bir olgu da bildirilmiştir (12).

Sonuç olarak, literatürde bildirilen 21 meme yerleşimli LEBK olgusunun 19'una ait hormon reseptör ve cerbB-2 immunreaktivitesi sonuçlarının meta analizinde, toplam 7 olguda triple-negatiflik izlenmiş olup, cerbB-2 uygulanan 13 olgunun 11'i (%84,6) negatif olarak bildirilmiştir (1, 13, 14). Olguların 1'inde hormon reseptör pozitiflik kriteri olarak, hücrelerin asgari %10'unda boyanma varlığı koşulu bildirilmiştir (10). Bu nedenle, meme LEBK'larda hormon reseptör durumuna ilişkin oranların, genel meme tümörlerindeki pozitiflik oranları ile karşılaştırmalı analizlerinin sağlıklı yapılamayacağı düşünülebilir. Literatürde bildirilen olguların farklı zamanlarda, farklı kişiler tarafından değerlendirilmesi ve kullanılan immunohistokimyasal boyama teknikleri ve değerlendirme yöntemlerinin de farklılıklar içerebilmesi ve subjektif unsurların da var olması nedeniyle; söz konusu hormon reseptör durumlarına ilişkin oranlar, bildirilen olguların sayısının artımı ve olgu serileri bildirilmesi ile daha doğru hale gelebilecektir. Meme tümörlerinin moleküler sınıflaması açısından incelendiğinde, bu tümörün hemen tümü ile cerbB-2 negatif olduğu ve yine nazofarinkste görülenlerin tersine EBV negatif olduğu belirtilebilir.

Meme LEBK, nadir, karakteristik patolojik özellikleri, lenf nodu ve uzak metastazı yapabilen, uygun olgularda meme koruyucu cerrahinin önerildiği, metastazlar dışında sistemik kemoterapinin ve radyoterapinin rolünün belirsiz olduğu, hormon reseptörlerinin pozitif olması nedeniyle moleküler hedefli tedavinin düşünülebileceği, ancak büyük oranda cerbB-2 negatif olan, prognozu uzun süreli takip sonuçları bulunmamakla birlikte meme LEBK prognozu kısmen iyi, ancak medüller karsinomdan daha kötü prognoza sahip olan ve bu nedenle de ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir tümördür.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Author Contributions: Concept - Ö.E.T.; Design - Ö.E.T.; Supervision - E. V.; Funding - E.V.; Materials - B.Z.; Data Collection and/or Processing - A.Y.; Analysis and/or Interpretation - R.Ö.; Literature Review - S.D.; Writer - Ö.E.T.; Critical Review - E.V.

Financial Disclosure: No financial disclosure was declared by the authors.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.E.T.; Tasarım - Ö.E.T.; Denetleme - E.V.; Kaynaklar - E.V.; Malzemeler - B.Z.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.Y.; Analiz ve/veya yorum - R.Ö.; Literatür taraması - S.D.; Yazıyı yazan - Ö.E.; Eleştirel İnceleme - E.V.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Dinniwel R, Hanna WM, Mashhour M, Saad RS, Czarnota GJ. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: a diagnostic and therapeutic challenge. *Curr Oncol* 2012; 19:177-183. (PMID: 22670107) [\[CrossRef\]](#)
2. Naidoo P, Chetty R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast with associated sclerosing lymphocytic lobulitis. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:669-672. (PMID: 11300942)
3. Peştereli HE, Erdogan O, Kaya R, Karaveli FS. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *APMIS* 2002; 110:447-450. (PMID: 12193205) [\[CrossRef\]](#)
4. Kumar S, Kumar D. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1994; 7:129-131. (PMID: 7512716)
5. Ilvan S, Celik V, Ulker Akyildiz E, Senel Bese N, Ramazanoglu R, Calay Z. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: is it a distinct entity? Clinicopathological evaluation of two cases and review of the literature. *Breast* 2004; 13:522-526. (PMID: 15563863) [\[CrossRef\]](#)
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P. WHO histological classification of tumours of the nasopharynx. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon, France: IARC Press, 2005; 81-106.
7. Kurose A, Ichinohasama R, Kanno H, Kobayashi T, Ishida M, Nishinari N, Sawai T. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. Report of a case with the first electron microscopic study and review of the literature. *Virchows Arch* 2005; 447:653-659. (PMID: 15947950) [\[CrossRef\]](#)
8. Vardar E, Ozkok G, Cetinel M, Postaci H. Primary breast lymphoma cytologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:694-696. (PMID: 15859646)
9. Dadmanesh F, Peterse JL, Sapino A, Fonelli A, Eusebi V. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: lack of evidence of Epstein-Barr virus infection. *Histopathology* 2001; 38:54-61. (PMID: 11135047) [\[CrossRef\]](#)
10. Cristina S, Boldorini R, Brustia F, Monga G. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: an unusual pattern of infiltrating lobular carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 437:198-202. (PMID: 10993283) [\[CrossRef\]](#)
11. Nio Y, Tsuboi K, Tamaoki M, Tamaoki M, Maruyama R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: a case report with a special analysis of an association with human papilloma virus. *Anticancer Res* 2012; 32:1435-1441. (PMID: 22493382)
12. Trihia H, Siatra H, Gklisty H, Diamantopoulos P, Arapantoni-Dadiotis P, Kalogerakos K. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: cytological and histological features and review of the literature. *Acta Cytol* 2012; 56:85-91. (PMID: 22236751) [\[CrossRef\]](#)
13. O'Sullivan-Mejia E, Idowu MO, Davis Massey H, Cardenosa G, Grimes MM. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: diagnosis by core needle biopsy. *Breast J* 2009; 15:658-660. (PMID: 19824996) [\[CrossRef\]](#)
14. Jeong AK, Park SB, Kim YM, Ko BK, Yang MJ, Kwon WJ, Lee JH, Weon YC. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *J Ultrasound Med* 2010; 29:485-488. (PMID: 20194945)