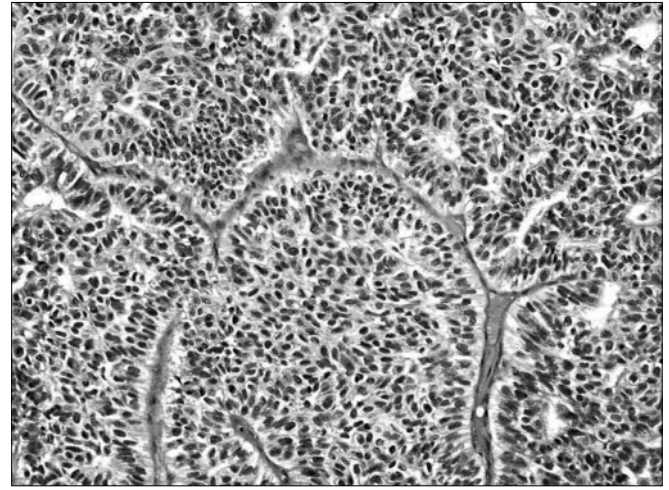


Şekil 1. Memedeki Kitlenin Magnetik rezonans incelemede görünümü.



Şekil 2. Fibrovasküler stroma ile ayrılmış periferinde palizadik dizilim bulunan solid adalar ve trabeküler yapılardan oluşan nöroenkrin karsinoma (Hematoksile-Eozinx200).

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

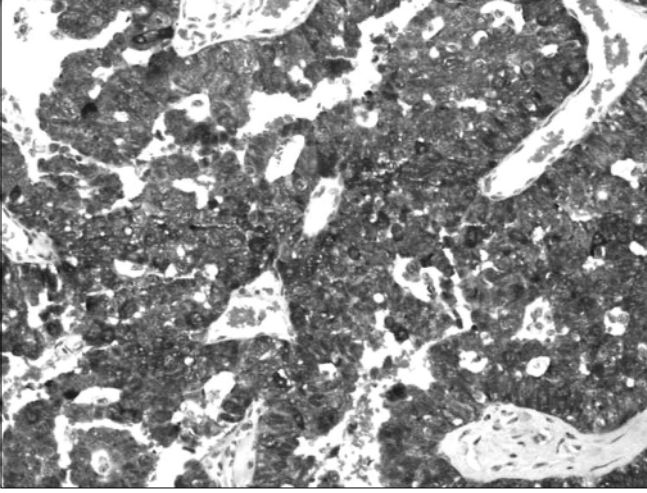
Memenin nöroendokrin tümörleri tanımı ilk olarak 1977 yılında memenin karsinoid tümörlerinden oluşan 8 vakalık bir seride hücrelerdeki argirofili ve dens sitoplazmik granüller nedeniyle kullanıldı (6). Argirofilik meme kanserlerinde kromogranin, sekretogranin varlığı 1988 yılında ortaya kondu (7). Sapino 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

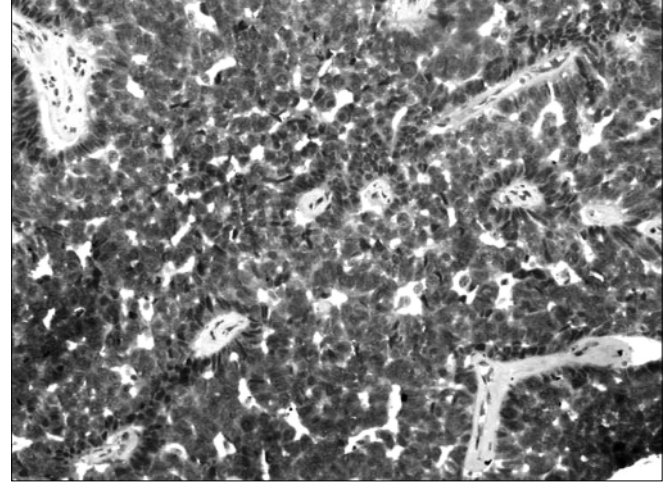
belirtmiştir (5). Meme tümörlerinde nöroendokrin farklılaşma iyi tanımlanmış, bununla birlikte klinik anlamı ile ilgili tartışmalarda henüz kesin yargılara ulaşılmamıştır. Bu tümörler sıklıkla memede solid kitle şeklinde kendini gösterirler ve histolojik yapıları gastrointestinal sistem nöroendokrin 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 görünümleri 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.

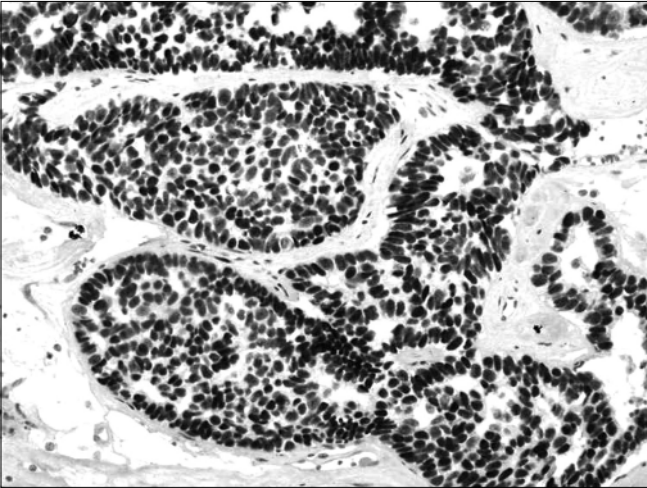
Sunulan olguda tümör morfolojisinin solid nöroendokrin karsinoma ile uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. Neoplastik hücrelerin yarıdan fazlasında NSE ve sinaptofizin varlığının saptanması ve başka bir primer odak olmadığının ortaya konması ile memenin primer saf nöroendokrin tümörü olduğuna karar verilmiştir. 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