

Memede Nadir Görülen Malignite Sebebi Nöroendokrin Tümör

118

Yunus UZMAY¹

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET), vücudun nöroendokrin hücre içeren tüm organlarından köken alan, nadir görülen malignitelerdir. Akciğer, mide, ince bağırsak, appendiks, rektum, pankreas en sık görüldüğü lokalizasyonlardır.¹ Meme kaynaklı NET'lerin görülme sıklığı, tüm meme kanserlerinin <1-5%'lik kısmını oluşturur.^{2,3} Ancak her meme kanseri piyesinde nöroendokrin belirteçler için boyama yapılmadığından, gerçek insidans için rakam vermek çok da doğru değildir.⁴ Genellikle postmenapozal dönemde, 60-70 yaş aralığında, kadın hastalarda görülür. Literatürde nadir de olsa erkek hastalarda da görüldüğüne dair vaka sunumları mevcuttur.^{3,5,6}

Nöroendokrin hücrelerin normal meme dokusu içerisinde var olup olmadığı tartışmaya açık bir konudur. Normal meme dokusu içerisinde nöroendokrin hücreler saptadığını bildiren yayarlar olsa da^{7,8}, bu tez genel kabul görmemiştir.

Neoplastik kök hücrelerin erken karsinogenez esnasında, hem epitelyal hem de endokrin neoplastik hücrelere dönüşmesi ve NET'e differansiye olması, daha kabul edilebilir bir teoridir. Memede benign NET görülmemesi ve de nöroendokrin hücrelerin malign epitel hücre klonlarıyla bağlantılı olması bu teoriyi destekler.^{9,10}

Memede nöroendokrin tümör ilk defa, Feyrter ve ark. tarafınca 1963 yılında, müsinöz meme tümöründe, gümüş ile boyama yöntemi kullanılarak tanımlanmıştır.¹¹ 1977 yılında Cubilla ve ark. sekiz vakadan oluşan, memede karsinoid tümör serisi bildirmişlerdir.¹² 1982'de Azzopardi ve ark. bu tümörlerde, modifiye gümüş boyama ile elektron mikroskopunda nöroendokrin sekretuar granülleri saptamışlardır. 1985'de ise Bussolati ve ark. boyama ile koromogranin A pozitifliğini göstererek, bu tümörlerin hormon üretimine dair kesin kanıtı ortaya koymuşlardır.^{7,13} 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Sapino ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya dayanarak, kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçlerle >50% boyanan meme tümörlerini, primer nöroendokrin meme tümörü olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada meme nöroendokrin tümörleri, solid nöroen-

¹ Op. Dr., Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği, yunusuzmay@gmail.com

adjuvan tedavide kullanılabilecek kombinasyonlardır.^{10,39} Yukarıda da belirttiğimiz gibi Her2-neu pozitifliği nadiren, sporadik vakalarda görüldüğü için prognostik değeri net anlaşılamamıştır. Ancak pozitifliğinde anti-Her2 tedavi açısından değerlendirmeye yapılmalıdır.

Bu tümörler primer tümörün tedavisinden uzun yıllar sonra metastatik lezyon olarak ortaya çıkabileceği için, hastaların takiplerine uzun süre devam edilmelidir. Metastatik hastalığın tedavisi tümörün ortaya çıkış yeri veya yerleri, hastanın komorbiditeleri ve genel durumu göz önüne alınarak yapılmalıdır. Nüks dokudan yapılabilirse mutlaka doku örnekleme yapılmalı ve tümörün biyolojik davranışının değişikliğe uğrayıp uğramadığı belirlenmelidir. İzole karaciğer metastazlarında yapılabilirse R0 rezeksiyon olacak şekilde hepatektomi yapılmalıdır. Bu işlemin prognozu uzattığı bildirilmiştir.^{40,41} Kemik metastazları RT ile kontrol altına alınabilir. Çoklu metastazlı olan hastalarda (karaciğer ve kemik dışında), sistemik tedavi tek seçenektir. Somatostatin reseptörü bulunan tümörlerde peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) kullanımı da bir seçenektir. Everolimus (mTOR inhibitörü) 2012 yılından beri eksemestan ile kombine edilerek, postmenapozal hastaların aromataz inhibitörleri ile tedavisini takiben tedavide (hormon reseptörü pozitif/Her2-neu negatif tümörlerde)^{42,43} kullanılmaktadır.

Meme kaynaklı NET'ler nadir görülen kanser tipleridir. Bu tarz bir vaka ile karşılaşıldığında, NET'in daha sık görüldüğü akciğer, gastrointestinal sistem, pankreas gibi organlardaki primer bir odaktan metastaz olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu araştırma, torakoabdominal BT, MRG, somatostatin reseptör sintigrafisi, ⁶⁸Galyum işaretli somatostatin analogları kullanılarak çekilen PET/BT ve KD-NEK'lar için 18 FDG-PET/BT ile yapılabilir. Çok nadir de olsa bu tümörler karsinoid sendrom benzeri tabloya yol açabilirler. Piyesin patolojik incelenmesi esnasında kullanılacak spesifik immünohistokimyasal boyamalar ayırıcı tanı için çok kıymetlidir. Literatürde; GATA3, mam-moglobin, GCDP15 proteinlerinin metastatik lezyonlarda negatifliğinden, primer meme NET'le-

rindeki pozitifliğinden bahsedilese de, olgumuzda ameliyat öncesi ve sonrasındaki bir yıl içindeki, görüntüleme ve tetkiklerinde meme dışında bir odak bulunamamıştır.

Bu lezyonların tedavisi aynı invaziv meme karsinomlarında olduğu gibi yapılır. Cerrahi, tedavinin iskeletini oluştururken, adjuvan ve neoadjuvan tedavi modaliteleri, tümörün biyolojik subtipi ve evresine göre uygulanırlar. Günümüzde gelişmekte olan hedeflenmiş tedavi ajanları, tüm kanser tiplerinde olduğu gibi bu kanserin de tedavisinde umut verici bir kapı açmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2003: 32-34.
3. Wang J, Wei B, Albarracín CT, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer* 2014;14:147-156.
4. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2012.
5. Cloyd JM, Yang RL, Allison KH, et al. Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):637-664.
6. Zhang Y, Chen Z, Bao Y, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a prognostic research of 107 Chinese patients. *Neoplasma*. 2013;60(2): 215-222.
7. Bussolati G, Gugliotta P, Sapino A, et al. Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas ("carcinoids") and normal tissue of the breast. *Am J Pathol* 1985 Aug;120(2):186-92.
8. Kimura N, Yoshida R, Shiraishi S, et al. Chromogranin A and chromogranin B in noninvasive and invasive breast carcinoma. *Endocr Pathol* 2002 Summer;13(2):117-22.
9. Wachter DL, Hartmann A, Beckmann MW, et al. Expression of neuroendocrine markers in different molecular subtypes of breast carcinoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:408459.
10. Angarita FA, Rodriguez JL, Meek E, et al. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):128.
11. Feyrter F, Hartmann G. Über die carcinoiden Wuchsform der Carcinoma mammae, insbesondere das Carcinoma Solidum (gelatinosum) mammae. *Frankf Z Pathol*. 1963;73(1):24-39.
12. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumor of the breast. A report of eight patients. *Am. J. Surg. Pathol*. 1977;1:283-92.
13. Azzopardi JG, Mureto P, Goddeeris P, et al. "Carcinoid" tumours of the breast: the morphological spectrum of argyrophil carcinomas. *Histopathology*. 1982;6(5):549-569.
14. Sapino A, Papotti M, Righi L, et al. Clinical significance of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Ann Oncol*. 2001;12(S2): S115-S117.

15. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, et al. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003:32–34. World Health Organization Classification of Tumours; vol 4.
16. Tan PH, Schnitt SJ, van de Vijver MJ, et al. Papillary and neuroendocrine breast lesions: The WHO stance. *Histopathology* 2015;66:761–770.
17. Woodard BH, Eisenbarth G, Wallace NR, et al. Adrenocorticotropin production by a mammary carcinoma. *Cancer* 1981;47:1823–1827.
18. Kaneko H, Hojo H, Ishikawa S, et al. Norepinephrine-producing tumors of bilateral breasts: A case report. *Cancer* 1978;41:2002–2007.
19. Coombes RC, Easty GC, Detre SJ, et al. Secretion of immunoreactive calcitonin by human breast carcinomas. *BMJ* 1975;4:197–199.
20. Yoon YS, Kim SY, Lee JH, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Radiologic and pathologic correlation. *Clin Imaging* 2014;38: 734–738.
21. Zhu Y, Li Q, Gao J, et al. Clinical features and treatment response of solid neuroendocrine breast carcinoma to adjuvant chemotherapy and endocrine therapy. *Breast J* 2013;19:382–387.
22. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, et al. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg* 2006;191:799–805. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.021>
23. Mohanty SK, Kim SA, DeLair DF, et al. Comparison of metastatic neuroendocrine neoplasms to the breast and primary invasive mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Mod Pathol*. 2016;29(8):788–798.
24. Ogawa H, Nishio A, Satake H, et al. Neuroendocrine tumor in the breast. *Radiat Med* 2008;26: 28–32.
25. Yıldırım Y, Elagöz S, Koyuncu A, et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the breast: A rare entity. *Oncol Lett* 2011;2:887–890.
26. Shetty MR. Neuroendocrine primary small cell carcinoma of the breast. *Am J Clin Oncol* 1996;19: 322–323.
27. Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ, eds. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Lyon, France: IARC Press; 2012:62–63. World Health Organization Classification of Tumours; vol 4.
28. Tang F, Wei B, Tian Z, et al. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: histological features and diagnostic challenges. *Histopathology*. 2011;59(1):106–115.
29. Tsang YW, Chan KC. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast: a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(8):921–943.
30. Inno A, Bogina G, Turazza M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. *Oncologist*. 2016;21(1):28–32.
31. Kwon SY, Bae YK, Gu MJ, et al. Neuroendocrine differentiation correlates with hormone receptor expression and decreased survival in patients with invasive breast carcinoma. *Histopathology*. 2014;64(5):647–659.
32. Bogina G, Munari E, Brunelli M, et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology* 2016 Feb;68(3):422–32.
33. Lavigne M, Menet E, Tille JC, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2018 Jan;31(1):68–82.
34. Kelten, T. C., Leblebici, C., Kılıçaslan, O. T, et al. Primary breast carcinomas with neuroendocrine features: Clinicopathological features and analysis of tumor growth patterns in 36 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 34, 122–130.
35. Fujimoto Y, Yagyu R, Murase K, et al. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. *Breast Cancer* 2007;14: 250–253.
36. Jablon LK, Somers RG, Kim PY. Carcinoid tumor of the breast: Treatment with breast conservation in three patients. *Ann Surg Oncol* 1998;5:261–264.
37. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, et al. Small cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1231–1238.
38. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 736–750.
39. Wei X, Chen C, Xi D, et al. A case of primary neuroendocrine breast carcinoma that responded to neo-adjuvant chemotherapy. *Front Med* 2015;9: 112–116.
40. Manes K, Delis S, Papaspyrou N, et al. Neuroendocrine breast carcinoma metastatic to the liver: Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:540–543.
41. Howlader M, Heaton N, Rela M. Resection of liver metastases from breast cancer: Towards a management guideline. *Int J Surg* 2011;9: 285–291.
42. Pagano M, Asensio SN, Zanelli F, et al. Is there a role for hormonal therapy in neuroendocrine carcinoma of the breast? A paradigmatic case report. *Clin Breast Cancer* 2014;14:99–101.
43. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a patient affected by metastatic breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Breast Care (Basel)* 2012;7: 408–410.