

Primary Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: A Report of Three Cases

Memenin Primer Nöroendokrin Karsinomu: Üç Olgu Sunumu

Faruk Aksoy¹, Ebubekir Gündeş¹, Celalettin Varansev¹, Murat Çakır¹, Hatice Toy², Ganime Dilek Emlik³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Primary neuroendocrine carcinoma of the breast is extremely rare. More than 97% of neuroendocrine tumors occur in the gastrointestinal and respiratory tracts. Three cases that have been operated in our clinic and had a diagnosis of primary neuroendocrine carcinoma of the breast were assessed, along with literature data. Histopathological diagnoses were obtained by preoperative core needle biopsy. Breast-conserving surgery was performed in two cases, and modified radical mastectomy in one. In all cases, immunohistochemical studies were positive for neuron-specific enolase and synaptophysin. All patients received adjuvant chemotherapy (CT) and one patient received additional radiotherapy (RT). Recurrence or distant metastasis was not detected during long-term follow-up after surgery.

Key words: Mastectomy, breast cancer, carcinoma, neuroendocrine

ÖZET

Memenin primer nöroendokrin karsinomları oldukça nadirdir. Nöroendokrin tümörlerin %97'den fazlası gastrointestinal ve solunum sisteminde ortaya çıkar. Kliniğimizde memenin primer nöroendokrin karsinomu nedeniyle opere edilen üç olgu literatür eşliğinde değerlendirildi. Ameliyat öncesi histopatolojik tanıları kalın iğne biyopsisi ile kondu. İki olguya meme koruyucu cerrahi, birine de modifiye radikal mastektomi işlemi uygulandı. Tüm olgularda immünohistokimyasal çalışmalarda nöron spesifik enolaz ve sinaptofizin pozitifliği görüldü. Olguların tümüne adjuvan tedavide kemoterapi (KT) verilmiş olup bir olguda ayrıca radyoterapi (RT) uygulandı. Ameliyat sonrası uzun dönem takiplerinde nüks ya da uzak metastaz saptanmadı.

Anahtar sözcükler: Mastektomi, meme kanseri, karsinom, nöroendokrin

Giriş

Memenin nadir görülen primer nöroendokrin tümörleri histopatolojik incelemenin yanı sıra tümörün metastatik olmadığına ortaya konması ile tanımlanabilir. Memenin primer nöroendokrin karsinomları oldukça nadir olup agresif olarak bilinen neoplazilerdir (1, 2). İlk olarak 1977'de Cubilla ve Woodruff (1, 3) tarafından tarif edilmiş ve o zamandan beri literatürde çok az sayıda vaka bildirilmiş olup bunlarda olgu sunumu şeklindedir. Yeterli eksizyon ve adjuvan kemoterapi ile memnuniyet verici prognoza sahiptirler (2). Bu hastalığa özgü klinik ve radyolojik bulgu yoktur (4). Kesin tanı histopatolojik olarak konur. Kliniğimizde meme kanseri nedeniyle opere edilen ve patolojik tanısı memenin primer nöroendokrin karsinomu olan üç olguyu sunmak istedik.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Otuz yedi yaşında kadın hasta, yaklaşık 1 yıldır sağ memesinde kitle şikâyeti mevcuttu. Özgeçmişinde ve soy geçmişiyle özelliikle saptanmadı. Muayenesinde sağ meme üst dış kadranda yaklaşık 4x4 cm boyutlarında, hareketli, sert kitle palpe edildi. Sol meme ve her iki aksilla normal olarak değerlendirildi. Mamografi ve ultrasonografide sağ meme üst dış kadranda periferik yerleşimli 4x3 cm ebadında lobüle kontürlü çevre glandüle dokudan keskin olarak ayrılan nodüler opasite izlendi. BIRADS 3 olarak yorumlandı ve biyopsi önerildi. Hastanın akciğer grafisi, batin ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Kalın iğne biyopsi sonucu nöroendokrin karsinom gelmesi üzerine hastaya meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandı. Sentinel lenf nodu pozitifliği nedeniyle aksiller diseksiyon yapıldı. Postoperatif dönemi sorunsuz geçen hasta dreni beşinci günde çekilerek taburcu edildi.

Materyalin histopatolojik incelemesinde tümör boyutu 4x4x3,5 cm olarak tespit edildi. Mikroskopik kesitlerde tümör: oval ya da yuvarlak, hiperkromatik pleomorfik nüveli, dar pembe sitoplazmalı atipik hücrelerin yuvalanmalar ve solid adalar yapmasından meydana gelmiş olduğu görüldü. Ayrıca tümör hücreleri yer yer rozet benzeri dizilenmeler yapmış olup atipik mitozlar ve nekroz sahaları dikkati çekti. İmmünohistokimyasal çalışmalarda nöron spesifik enolaz (NSE) ve sinaptofizin pozitif boyanmış olup östrojen, progesteron, Cerb B2 ve kromogronin negatif olarak saptandı. Aksiller diseksiyonda 16 adet lenf nodundan 3'ünde metastaz saptandı. Hastaya ameliyat sonrası

This case was presented as a poster at the 11th National Breast Diseases Congress, 5-9 October 2011, Antalya, Turkey.

Bu olgu, 11. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur, 5-9 Ekim 2011, Antalya, Türkiye.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Ebubekir Gündeş, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Phone / Tel.: +90 332 223 61 23 e-mail / e-posta: ebubekir82@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 12.10.2012

Accepted / Kabul Tarihi: 23.11.2012

adjuvan tedavi olarak kemoterapi ve radyoterapi verildi. Operasyon sonrası 56 aylık takiplerinde nüks ya da uzak metastaz saptanmadı.

Olgu 2

Otuz yaşında kadın hasta yaklaşık 6 aydır sağ memesinde ağrısız şişlik fark etmesi üzerine kliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde sağ meme alt dış kadranda ağrısız yaklaşık 5x4 cm boyutlarında, hareketli, ağrısız, sert kitle palpe edildi. Sağ aksiller lenf adenopati mevcuttu. Sol meme ve aksilla normal olarak değerlendirildi. Ultrasonografide sağ meme üst dış kadranda yaklaşık 44x40 mm lobüle konturlu hipoeoik heterojen kitle lezyonu izlendi. Meme manyetik rezonans görüntüleme sağ meme alt dış kadranda aksiyel yerleşimli T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen hipointens, T1 ağırlıklı sekanslarda glandüler dokuya göre hafif hipointens kitle olduğu görüldü (Resim 1). BIRADS-4 olarak yorumlandı ve biyopsi önerildi. Hastanın akciğer grafisi, batın ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi normal olarak değerlendirildi.

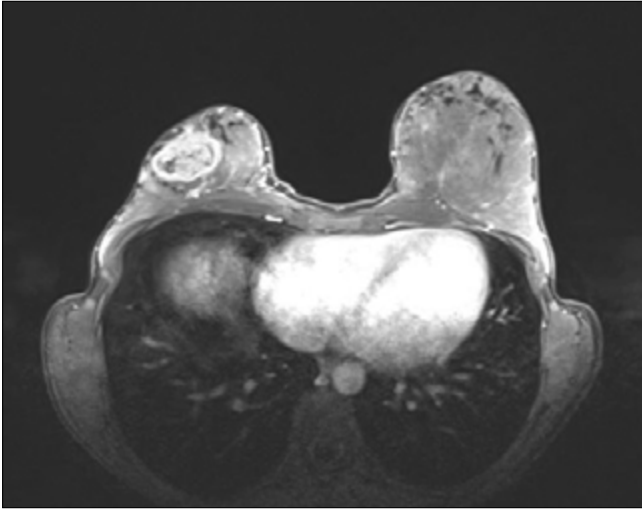
Kalın iğne biyopsi sonucunun karsinom gelmesi üzerine hastaya modifiye radikal mastektomi işlemi uygulandı (Resim 2a, b). Patolojik inceleme sonrasında 4,5x3 ve 2x2 ölçülerinde iki adet tümöral yapı izlendi. Tümör oval yuvarlak hiperkromatik ya da veziküle nüveli belirgin nükleollü pembe granüler sitoplazmalı hücrelerin fibrovasküler septalarla ayrılan solid adalar ve rozet benzeri yapılar oluşturmasından meydana gelmişti (Resim 3). İmmünohistokimyasal çalışmalarda NSE,

sinaptofizin, Cerb B2 ve östrojen pozitif boyanmış olup progesteron ve kromogranin negatif olarak tespit edildi. Aksiller uzantıdan ayıklanan 18 adet lenf nodunun tamamı reaktif özellikteydi. Adjuvan tedavi olarak KT uygulandı. Operasyon sonrası 25 aylık takiplerinde nüks ya da uzak metastaz saptanmadı.

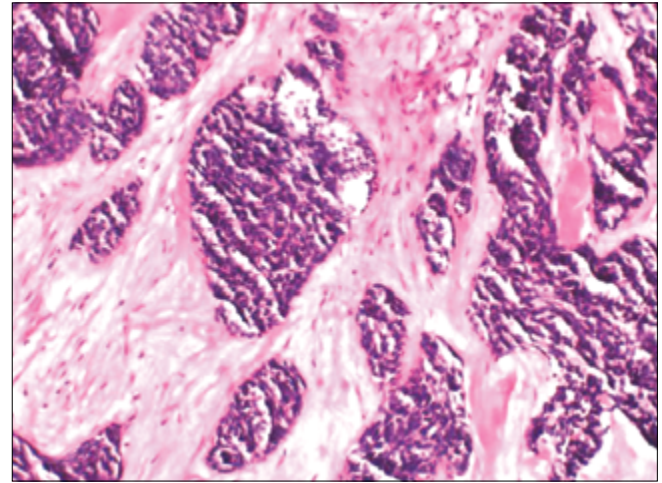
Olgu 3

Altmış bir yaşındaki kadın hasta rutin meme muayeneleri esnasında sol memesinde kitle saptanması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. Soy geçmişinde annesinin meme kanseri olduğu öğrenildi. Yapılan muayenesinde sol meme üst iç kadranda yaklaşık 1x1 cm boyutlu, hareketli, sert kitle palpe edildi. Mamografi ve ultrasonografide sol meme üst iç kadranda 1x1 cm ebadında konturlar silik hipoeoik solid lezyon izlendi (Resim 4). BIRADS 4 olarak değerlendirildi.

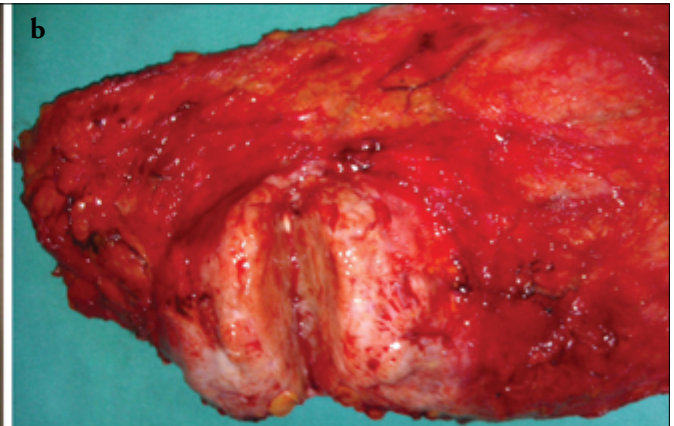
Kalın iğne biyopsi sonucu nöroendokrin karsinom tespit edildi. Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandı. Sentinel lenf nodu negatif bulundu ve aksiller diseksiyon yapılmadı. Tümör 1,5x1x1 cm boyutlarında tespit edildi. Mikroskopik kesitlerde tümör: oval ya da yuvarlak, hiperkromatik pleomorfik nüveli, dar pembe sitoplazmalı atipik hücrelerin yuvalanmalar ve solid adalar yapmasından meydana geldiği görüldü. İmmünohistokimyasal çalışmalarda NSE, sinaptofizin, östrojen, progesteron ve kromogranin pozitif boyanmış olup Cerb B2 negatif olarak saptandı. Adjuvan tedavi olarak



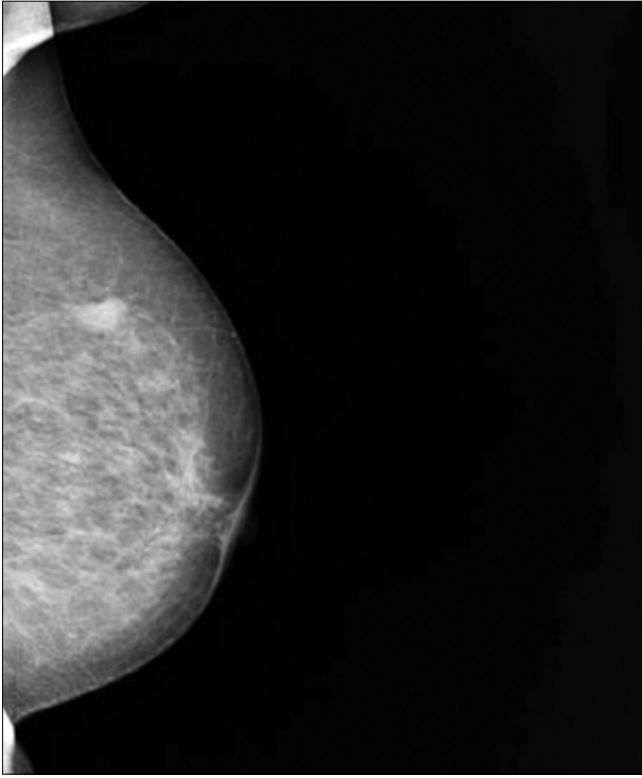
Resim 1. Olgu 2'ye ait memedeki kitlenin magnetik rezonans incelemede görünümü



Resim 3. Fibrovasküler stroma ile ayrılmış periferinde palizadik dizilim bulunan solid adalar ve trabeküler yapılardan oluşan nöroenkrin karsinoma (HEX10)



Resim 2. (a) Olgu 2'ye ait operasyon öncesi memenin görünümü. (b) Piyesin açılmış hali



Resim 4. Olgu 3'e ait mamografide sol meme üst iç kadranda 1x1 cm ebadında konturlar silik hipoekoik solid lezyon görünümü

KT uygulandı. Operasyon sonrası 12 aylık takiplerinde nüks ya da uzak metastaz saptanmadı.

Tartışma ve Sonuçlar

Memenin primer nöroendokrin karsinomları oldukça nadirdir (1). İlk olarak 1977'de Cubilla ve Woodruff (3) tarafından tanımlanmıştır. Nöroendokrin tümörlerin %97'den fazlası gastrointestinal ve solunum sisteminde ortaya çıkar (1, 2). Nöroendokrin tümörler nadir olarak serviks, prostat, pankreas, mide, barsak, trakea, deri ve larenkste de tarif edilmiştir (5, 6). Çeşitli araştırmacılar memede nöroendokrin neoplazmları tanımlamalarına rağmen histogenezi halen belirsizdir, çünkü nöroendokrin hücrelerin normal memede olduğu kanıtlanmış değildir (1-5). Endokrin farklılaşma meme karsinomlarının %5-8'inde görülür (6).

Memenin primer nöroendokrin karsinom tanısı tümörün meme dışı dokulardan kaynaklanmadığının gösterilmesi ya da in situ bileşenin bulunması ile konur (2-4). Dünya sağlık örgütü (WHO) 2003 yılında bu tümörleri 3 histolojik tip olarak tanımladı; solid, küçük hücreli, büyük hücreli nöroendokrin karsinom (2).

Nöron spesifik enolaz, kromogranin A, sinaptofizin nöroendokrin belirteçler olarak kabul edilir ve nöroendokrin farklılaşmanın varlığının göstergesidirler (2, 6). Nöroendokrin belirteçler malign hücrelerin %50'sinden fazlasında görülürse saf nöroendokrin tümör olarak kabul edilir (1, 7). Bununla birlikte östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği tümörün primer meme kaynaklı olduğuna ek kanıttır (1). Ancak akciğer başta olmak üzere meme dışı bazı nöroendokrin tümörlerde de östrojen ve progesteron pozitifliği rapor edilmiştir (5, 8). Olgularımızın üçünde de NSE ve sinaptofizin pozitifliği ve primer odak meme olarak saptandı.

Tablo 1. Hastalara ait demografik özellikler

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş	37	30	61
Lokalizsyon	Sağ meme	Sağ meme	Sol meme
Boyut (cm)	4	4.5	1.5
Tedavi	MKC + KT + RT	MRM + KT	MKC + KT
Lenf nod durumu	Pozitif	Negatif	Negatif
Hastaliksız takip (ay)	56	25	12
Nüks ya da metastaz	Yok	Yok	Yok

MKC: Meme koruyucu cerrahi; KT: kemoterapi; RT: radyoterapi; MRM: modifiye radikal mastektomi

Tablo 2. Tümörlere ait immünohistokimyasal özellikler

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
NSE	+	+	+
Sinaptofizin	+	+	+
Kromogranin A	-	-	+
ER	-	+	+
PR	-	-	+
Cerb B2	-	+	-

NSE: Nöron spesifik enolaz; ER: östrojen reseptörü; PR: progesteron reseptörü

Bu tümörler genellikle hayatın 6. ve 7. dekatında kadınlarda görülürler (1, 2, 5) Literatürde sadece 52 yaşında bir erkek hasta olgu sunumu olarak bildirilmiştir (9). Spesifik klinik ve görüntüleme bulguları yoktur (1). Olgularımızın yaş ortalaması 42 (37-61) idi. Klinik ve radyolojik bulgular malignite yönündeydi ancak nöroendokrin karsinom için spesifik değildi. Ameliyat öncesi kesin tanı için kalın iğne biyopsisi ile kondu. Östrojen ve progesteron reseptörleri açısından bir olguda her ikisi pozitif, bir olguda progesteron pozitif, bir olgu da ise her ikisi de negatif olarak tespit edildi. Hastalara ait demografik özellikler ve tümöre ait immünohistokimyasal özellikler Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Başka bir primer odak olmadığına ortaya konması ile memedeki bu tümörün memenin primer saf nöroendokrin tümörü olduğuna karar verilir. Torakoabdominal tomografi ve tüm vücut kemik sintigrafisi ile başka bir tümör veya metastaz hakkında yeterli fikir edinilebilir (4, 5, 8). Her üç olguda da tanı aşamasında tüm vücut taraması yapıldı ve başka odak saptanmadı.

Nöroendokrin karsinom prognozu az sayıda vaka olmasından dolayı tartışma konusudur. Histoloji grade en önemli prognoz belirleyicisidir (1). Yeterli ekzisyon ve adjuvan kemoterapi ile prognozunun iyi olduğu düşünülmektedir (2). Meme karsinomunda nöroendokrin farklılaşmanın prognoz ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir (5). Son bildirilere göre tümör erken evrede ve lenf nodu metastazı olmadan tespit edilirse prognoz daha iyi olabileceği düşünülmektedir (5, 6, 10, 11). Müsinöz farklılaşma, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği olumlu prognostik faktörlerdir (1). Hastalar ile cerrahi tedavi seçeneği tartışılarak iki olguya meme koruyucu cerrahi, birine de modifiye radikal mastektomi işlemi uygulandı. Sadece bir olguda aksiller lenf nodu metastazı saptandı. Adjuvan tedavi olarak tüm olgular KT almış olup aksiller lenf

nodu metastazı olan hastaya ek olarak RT'de verildi. Hastaların ortalaması 33 (12-56) aylık takiplerinde nüks ya da metastaz saptanmadı.

Bu tümörlerin nadir olmasından dolayı standart tedavileri tartışmalıdır. Meme yerleşimli nöroendokrin tümörlerin, klasik meme kanseri veya ayrı bir klinik tablo olarak tanı konulması, tedavisinde değişiklik gösterir. Küçük hücreli meme nöroendokrin karsinomu morfolojik, klinik ve histolojik olarak akciğer küçük hücreli karsinomuna benzeşmesinden dolayı tedavileri de benzer olmaktadır (6, 10-12).

Meme primer nöroendokrin tümörlerinde histopatolojik inceleme ve metastatik olmadığının ortaya konulması önemlidir. Nöroendokrin farklılaşmanın klinik gidiş üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Her üç olguda memenin invazif tümörlerindeki tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Bu tümörlerde erken tanı, onkolojik prensiplere uygun cerrahi ve adjuvan tedavi ile prognozun yüz güldürücü olduğu kanısındayız. Tedavi yaklaşımlarının netleştirilmesi için, daha geniş serilere ait verilerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

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 patient who participated in this case.

Author Contributions: Concept - F.A.; Design - E.G.; Supervision - C.V.; Funding - H.T., E.G.; Materials - F.A., E.G., G.D.E.; Data Collection and/or Processing - E.G., C.V.; Analysis and/or Interpretation - F.A., E.G.; Literature Review - E.G., C.V.; Writer - F.A., E.G., G.D.E.; Critical Review - F.A., E.G.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Yazar Katkıları: Fikir - F.A.; Tasarım - E.G.; Denetleme - C.V.; Kaynaklar - H.T., E.G.; Malzemeler - F.A., E.G., G.D.E.; Veri toplanması ve/veya işleme - E.G., C.V.; Analiz ve/veya yorum - F.A., E.G.; Literatür taraması - E.G., C.V.; Yazıyı yazan - F.A., E.G., G.D.E.; Eleştirel İnceleme - F.A., E.G.

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

Kaynaklar

1. Sita W, Trabelsi A, Gharbi O, Mokni M, Korbi S. Primary solid neuroendocrine carcinoma of the breast. *Can J Surg* 2009; 52:E289-290. (PMID: 20011167)
2. Kim JW, Woo OH, Cho KR, Seo BK, Yong HS, Kim A, Kang EY. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the breast: radiologic and pathologic findings. *J Korean Med Sci* 2008; 23:1118-1120. (PMID: 19119462) [CrossRef]
3. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumour of the breast: a report of eight patients. *Am J Surg Pathol* 1977; 4:283-292. [CrossRef]
4. Mariscal A, Balliu E, Díaz R, Casas JD, Gallart AM. Primary oat cell carcinoma of the breast: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1169-1171. (PMID: 15385324) [CrossRef]
5. Adebola T, Connolly CE, Mortimer G. Small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: a report of three cases and review of the literature. *J Clin Pathol* 2005; 58:775-778. (PMID: 15976350) [CrossRef]
6. Kinoshita S, Hirano A, Komine K, Kobayashi S, Kyoda S, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T, Nagase J, Sakamoto G.. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the breast: report of a case. *Surg Today* 2008; 38:734-738. (PMID: 18668318) [CrossRef]
7. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17:127-137. (PMID: 10839613)
8. Harlak A, Zeybek N, Mentş Ö, Görgülü Z, Öngürü Ö, Peker Y, Somuncu İ, Tufan T. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Breast Health* 2007; 3:156-159.
9. Jundt G, Schulz A, Heitz PU, Osborn M. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984; 404:213-221. (PMID: 6091325) [CrossRef]
10. Jochems L, Tjalma WA. Primary small cell neuroendocrine tumour of the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:231-233. (PMID: 15262362) [CrossRef]
11. Lütfi D, Niyazi K, Melda B, Cihangir Ö, Mehmet A. Small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *The Journal of Breast Health* 2012; 8:200-203.
12. Salman WD, Harrison JA, Howat AJ. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Clin Pathol* 2006; 59:888. (PMID: 16873572) [CrossRef]