

Memenin Apokrin Karsinomu*

Dr. Sibel ŞENSU (1), Dr. Sülbiye KOYUTÜRK (2), Dr. Nimet KARADAYI (3)

ÖZET

Apokrin karsinom, görülme sıklığı % 0.30-0.4 olarak bildirilen nadir bir meme tümörüdür. Farklı histopatolojik immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel bulguları mevcuttur. Prognozunun klasik invaziv duktal karsinoma göre daha iyi olduğu söylenmektedir. Yeni tedavi yöntemlerinin başarısını değerlendirebilmek için özel tümör tiplerini de tanımak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apokrin karsinom, meme

SUMMARY

Apocrine Carcinoma of the Breast.

Apocrine carcinoma is a rare and special tumor of the breast. Its incidence is 0.3-0.4%. It has specific histopathologic, immunohistochemical and ultrastructural features. It has a better prognosis than invasive ductal carcinoma, NOS. The success of the new therapeutic modalities depends on the knowledge of the specific tumor types.

Key Words: Apocrine carcinoma, breast.

GİRİŞ

Apokrin karsinom (AK), nadir görülen bir meme tümörü olarak bildirilmektedir (1,2,3,4). Aynı bir antite olarak kabul edilip edilmeyeceği çok tartışılmış 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 grad, anatomik tümör boyutu ve yaş ilişkisi incelenmiş ve invaziv duktal karsinom, NOS ile fark gözlenmemiştir (1). Tüm tartışmalara rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) meme tümörleri sınıflamasında AK, özel bir meme karsinomu tipi olarak kabul edilmiştir (3,4).

1990-1994 yılları arasında incelenen 66 meme tümörü arasında rastlanan bir Apokrin Karsinom olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

85 yaşında bir kadın hasta sağ meme üst iç kaçırandan lokalize 4 cm çapında bir kitle nedeni ile hastanemize başvurdu. Klinik incelemede lezyon solid-kistik özellikte bulundu. Eksizyonel biyopsi uygulandı. Açık kahverengi renkte, kistik görünümde, lümene bakan yüzünde papiller çıkıntılar gözlenen lezyondan alınan örnekler rutin takipten sonra Hematoksilin-Eozin (H-E) boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Histopatolojik incelemede yağ dokusu içinde düzensiz sınırlı tümöral gelişme izlendi. Tümör, santral yerleşimli, iri nükleuslu, nükleolü belirgin, orta derecede nükleer atipi gösteren, geniş eozinofilik granüler stipolazmalı 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).

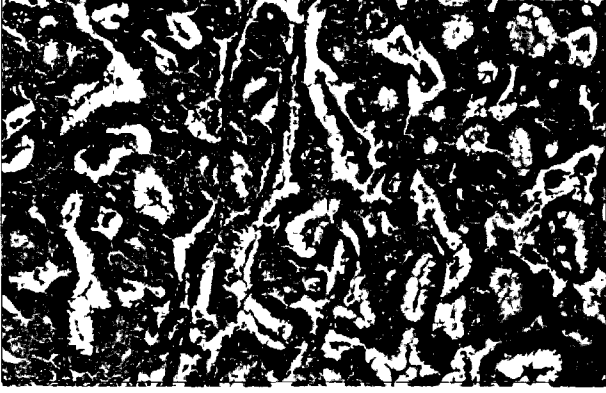
Uygulanan Periodik asit-Schiff (PAS) boyası ile diastaza rezistan intrasitoplazmik granüller ve globüller saptandı (Resim 3). Aynı oluşumlar Alcian blue PH 2.5, Müsicarmin ve Toluidin Blue ile de boyanma göstermekteydi. Gland lümenlerinde uygulanan tüm boyalarla boyanabilen sekret izlendi. Perl's demir boyası ile pozitivite görülemedi.

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, (1) Başasistanı, (2) Uzmanı, (3) Şefi

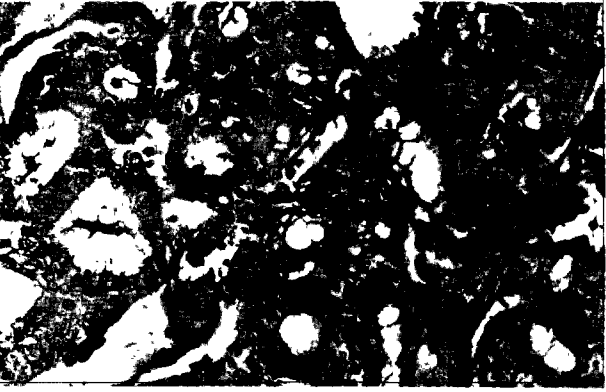
** 5-9 Ekim 1994'de, Kuşadası'nda yapılan XI. Ulusal Patoloji Kongresinde Poster olarak sunulmuştur.*

Tümöre komşu alanlarda epitellerinde apokrin metaplazi gözlenen duktal yapılar mevcuttu. Başka tip bir karsinoma ait odak bulunamadı. Histopatolojik değerlendirme sonucu olgunun saf apokrin karsinom olduğuna karar verildi.

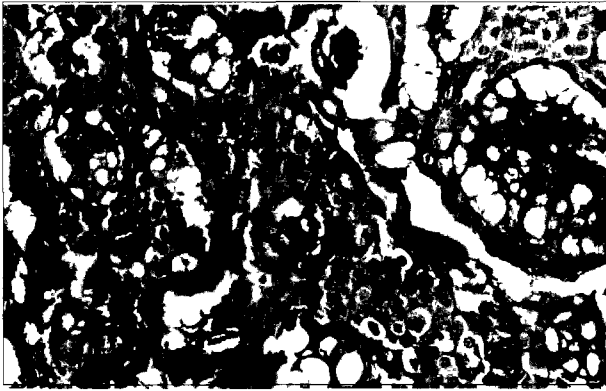
RESİMLER



Resim 1; Glanduler patern oluşturan apokrin tipte epitelin oluşturduğu neoplazi. HEX200.



Resim 2; Geniş sitoplazmalı, pleomorfik nükleuslu tümör hücreleri ve eozinofilik luminal sekret. HEX 400.



Resim 3; Luminal sekret ve bazı tümör hücre sitoplazmalarında PAS pozitivitesi. PASX400.

TARTIŞMA

Apokrin karsinom ilk kez 1968 de McDivitt ve ark. tarafından 'nispeten nadir karsinomlar' başlığı altında tanımlanmıştır (2). Aynı dönemde Frable ve Kay, meme karsinomları içinde AK'un %1 oranında görüldüğünü bildirmiştir (2). Azzopardi ancak, bir tümörün geniş alanları apokrin tipte epiteliden oluşuyorsa, o tümörü apokrin karsinom kabul etmiş ve kendi serisinde % 0.3-0.4 oranında rastlamıştır (2). Fisher ve ark. 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 asido-fili, 2) İri neoplastik hücreler, 3) Epitel hücrelerinin luminal kenarlarında sekret çıkıntılarıdır. Bu kriterler dikkate alındığında karsinomların % 60'ında apokrin hücreler bulunduğu görülmüştür (5). AK tanısı tümörün tümüyle bu hücrelerden oluştuğu olgular için geçerlidir.

Daha sonra yapılan ultrastrüktüel (US) çalışmalarda apokrin tümör hücrelerinde yoğun kaba endoplazmik retikulum ve çok sayıda (400-600 mikron) osmiofilik, membrana bağlı granül saptanmıştır. (2,6). Apokrin metaplazi ve diğer apokrin glandlarda görülen ultrasonografik 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 (7). Bu, memeden salgılanan ve birkaç glikoproteinden oluşan bir patolojik sekresyondur. İmmünohistokimyasal (İHK) olarak, meme kistlerini döşeyen apokrin metaplastik epitelde saptanabilir. Ayrıca apokrin özellikler gösteren karsinomlarda da gösterilmiştir (8). Non apokrin dokular içinde GCCDFP-15 içeren diğer hücreler, submandibüler gland, lakrimal gland ve bronşial mukozal glandlardır. Bu dokular da filogenetik olarak apokrin glandlara benzerler (7).

Çalışmalar sonucunda 'GCDFP-15'in apokrin epitelin ortak bir embriyolojik ve filogenetik özelliği olduğu' saptanmıştır. Şimdilik apokrin epitele ait en güvenilir indikatör durumdadır (7). Varlığı, prognostik yönden önem taşımamaktadır. Sadece metastaz odaklarındaki tümör hücrelerinin, GCDFP-15 üretme kapasiteleri sürüyorsa, bazı hormonal terapi yöntemlerine yanıt verebilecekleri varsayılmaktadır (8).

AK ileri yaş hastalığı kabul edilmekte ve en sık 60-70 yaşlar arasında rastlandığı bildirilmektedir. Solid ya da kistik bir kitle şeklinde olabilir. Ortalama boyut 0.5-5 cm.dir. İyi sınırlı kahverengi bir kitle olarak görülür (4). İleri yaşta bir hastada kistik bir lezyonla karşımıza gelen olgumuz, klasik bulgularla uyumludur.

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 olduğu bildirilmiştir (5). Bu çalışmalar benign metaplastik apokrin epitel ile AK arasında histogenetik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Mazoujian çalışmasında, GCDFP-15 in apokrin metaplastik epitelde ve apokrin özellikler gösteren meme karsinomunda varolduğunu ama normal meme epitelinde olmadığını göstermiştir. Bu bulguyu histogenetik sekansı destekleyen bir biokimyasal bulgu olarak sunmaktadır (7).

Östrojen-progesteron reseptör düzeyleri ile yapılan çalışmalarda diğer meme karsinomları ile benzer sonuçlar alınmıştır (4, 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 (4).

WHO, meme tümörleri sınıflaması, AK'ü yaygın olarak geniş eozinofilik sitoplazmalı, metaplastik apokrin hücelere benzer hücrelerden oluşan tümör olarak tanımlamıştır (4). 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 hücelere 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. Demir boyası ile ise boyanma görülmemiştir. Sudan Black B ve alfa laktalbumin uygulanmamıştır.

Olgumuza Ultrasonografik inceleme, GCDFP-15, östrojen ve progesteron reseptör çalışmaları yapılamamış ve bu nedenle literatür ile uyumu incelenememiştir.

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. AK'un aksine intrasitoplazmik lümen ve müsün içerir. Lipidden zengin karsinom, geniş köpüklü ya da vakuollü sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Yağ boyaları sadece taze dokuda anlamlı sonuç verdiği için 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.

AK prognozu diferansiasyon, 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 grupları 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) **Page DL, Anderson TJ, Rogers LW:** Diagnostic Histopathology of the Breast. Edinburg, Churchill Livingstone, 1988; 120-156.
 - 4) **Tavasoli FA:** Infiltrating carcinoma common and special types. In; *Pathology of the Breast*. Norwalk, Connecticut, Appleton Lange, 1992; 293-414.
 - 5) **Haagensen CD:** Apocrine epithelium. In; *Diseases of the Breast*. Third ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1976; 83-101.
 - 6) **Mossler JA et al:** Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2463-2471.
 - 7) **Mazoujian G et al:** Immunohistochemistry of a Gross Cystic Disease Fluid Protein (GCDFP-15) of the breast. *Am J Pathol* 1983; 110: 105-112.
 - 8) **Mazoujian G et al:** Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to Pathologic and Clinical Factors. *Cancer* 1989; 63: 2156-2161.
-