

# Erkek Memesinde Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Solid Papiller Karsinoma

## Solid Papillary Carcinoma Showing Neuroendocrine Differentiation in Male Breast: Case Report

Serra KAYAÇETİN,<sup>a</sup>  
Gamze ERKİLİNÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Patoloji Kliniği,  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.03.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Serra KAYAÇETİN  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Patoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aetin@gmail.com

**ÖZET** Meme kanseri erkeklerde oldukça nadir görülmektedir. Erkeklerde, kadın meme kanserlerinin tüm histolojik tipleri görülebilmekte olup, invaziv solid papiller karsinoma nadir görülen histolojik tiptir. Erkek meme karsinomları tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. Kadınlardaki meme kanserlerine göre erkeklerde 5-10 yıl kadar daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Nadir görülmesi nedeni ile klinik olarak ayırıcı tanıda düşünülmez. Bu nedenle tanı konulduğunda olgular genellikle ileri evrededir. Bu çalışmada, 76 yaşındaki bir erkek olgu sunulmuştur. Sol memede ağrı ve kitle şikâyetleri ile gelen hastaya kitle eksizyonu yapılmıştır. Mikroskopik olarak geniş alanda solid, yer yer fibrovasküler korlar içeren papiller yapılar izlenmiştir. Sonuç olarak, olguya invaziv solid papiller karsinoma tanısı konulmuştur. Erkek meme kanserlerinde, histopatolojik olarak sık görülen subtiplerin yanında nadir tiplerin de görülebileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme neoplazmaları, erkek; adenokarsinom, papiller

**ABSTRACT** Breast cancer is a rare disease among males. All histopathologic types of women breast cancer can also occur in men. Invasive solid papillary carcinoma is one of the rarest type of histological breast cancer. Breast carcinoma of men constitutes lower than 1% of all breast cancers, and occurs 5 or 10 years later than breast cancers seen among women. Because it is a rare entity it is not considered in clinical differential diagnosis. Therefore, patients often have advanced disease at diagnosis. A 76 years old men admitted with the complaint of pain and mass on the left breast and mass excision procedure was performed. Microscopic examination showed papillary structures which has locally fibrovascular cores and widely solid appearance. The case was diagnosed as invasive solid papillary carcinoma. It can be overlooked while considering differential diagnosis because of being a rare condition. Rare subtypes of male breast carcinoma must also be considered in differential diagnosis beside more frequent types.

**Key Words:** Breast neoplasms, male; adenocarcinoma, papillary

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(3):200-5**

**M**eme kanseri, erkeklerde oldukça nadir görülmektedir. Tüm meme kanserleri içinde erkeklerde görülme sıklığı %0,5-1'dir. Erkeklerde görülen tüm organlara ait kanserlerin %1'inden azını meme kanserleri oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup> Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda yaklaşık 1500 yeni olgu bildirilmekte, Avrupa'da ise prevalansın 1/100 000 olduğu belirtilmektedir.<sup>3,4</sup> Literatürde olgulara en sık 60-70 yaşları arasında tanı konulduğu bildirilmesine rağmen, 30 yaş altında, hatta çocukluk çağında görülen vakalara da rastlanmaktadır. Erkek meme kanserleri, klinik seyir ve patolojik özellikleri açısından kadın meme kanserleri ile benzer özellikler gös-

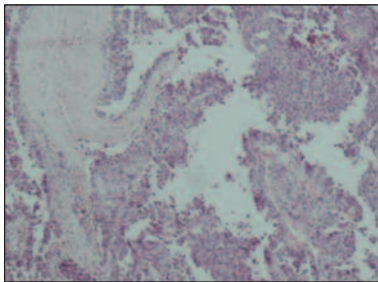
termektedir.<sup>5,6</sup> Sık rastlanan olgular olmaması nedeni ile bazen ayırıcı tanıda düşünülmez. Özellikle ciltte oluşturdukları iyileşmeyen deri lezyonları, benign hastalıklarla karışabilir.

Erkeklerde, kadın meme kanserlerinin tüm histolojik tipleri görülebilmektedir. İnvaziv duktal karsinoma %90 oranında en sık görülen tip olup, %2 oranında görülen invaziv papiller karsinoma ise nadir görülen histolojik tiptir.<sup>7,8</sup> Bu çalışmada, erkekte nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv solid papiller meme karsinomu olgusu nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

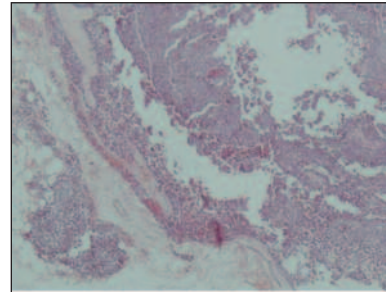
## OLGU SUNUMU

Yetmiş altı yaşındaki erkek hasta, sol memede kitle şikâyeti ile başvurdu. Meme başı çevresinde ödem, meme başında çekilme, saat 1-3 hizasında iki adet kitle lezyonu klinik olarak saptandı. Hastaya sol memeden kitle eksizyonu yapıldı. Patoloji laboratuvarına gelen kitle eksizyon materyali makroskopik olarak, 2x1,5x1 cm boyutlarında kirli beyaz renkli düzensiz doku parçası olarak görüldü. Kesitlerinde, en yakın cerrahi sınıra bitişik 1,4 cm uzun eksene sahip, nispeten düzgün sınırlı, kirli beyaz renkli sert kıvamlı tümöral lezyon izlendi.

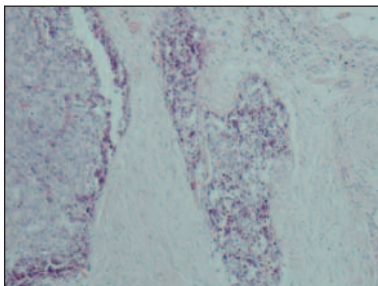
Mikroskopik olarak, tümörde kistik boşlukları dolduran, genellikle solid yapıda, bazı alanlarda lümeneye doğru fibrovasküler korlar çevresinde artmış görünümde papiller yapılar izlendi (Resim 1, 2). Bu yapılar hiperkromatik, hafif derecede düzensiz nükleer kontürlü, atipik duktal epitel hücrelerinden oluşmakta idi. Tümör çevresinde invazyonlar gösteren solid yapılar görüldü (Resim 3). Tümörde invazyonları göstermek için yapılan immünohistokimyasal çalışmada “smooth muscle actin (SMA)”, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (klone 34βE12), CD10 ile invaziv alanlarda miyoepitelyal hücre yönünde boyanma izlenmedi. CK5/6 ile boyanma gözlenmedi (Resim 4). Tümörde “Alcian Blue” pH 2,5 ve müsikarmin ile minimal intrasellüler ve ekstrasellüler münis yönünde boyanma görüldü (Resim 5, 6). İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörü ile %90 oranında kuvvetli nükleer boyanma saptandı (Resim 7, 8). Cerb-B2 negatif bulundu. Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren fokal alanlarda nöron spesifik enolaz ve sinaptofizin ile pozitive gözlendi (Resim 9, 10). Kromogranin negatif idi. Bu histopatolojik bulgularla olguya nöroendokrin diferansiyasyon gösteren



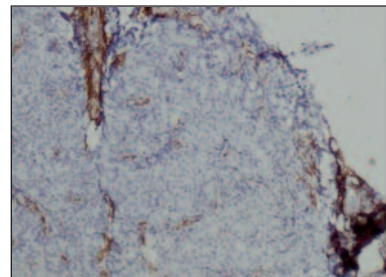
RESİM 1: Fibrovasküler korlar çevresinde papiller yapılar (x100 HE).



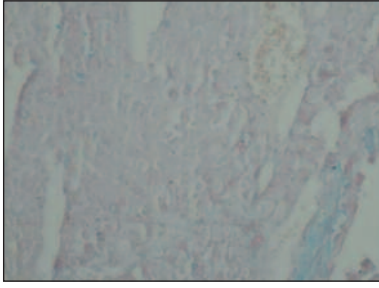
RESİM 2: İnvaziv solid papiller karsinoma (x100 HE).



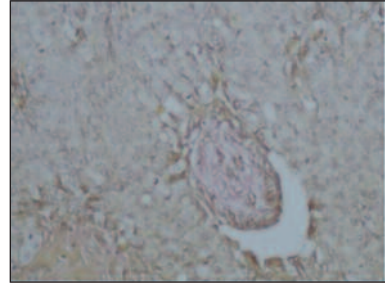
RESİM 3: İnvaziv solid yuvalar (x100 HE).



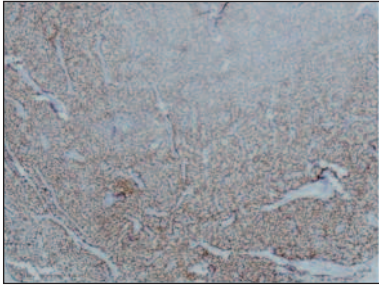
RESİM 4: İnvaziv alanda miyoepitelyal tabaka negatif (SMAx400).



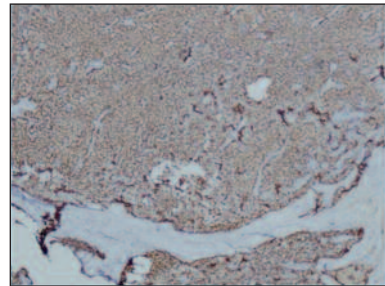
**RESİM 5:** Sitoplazmik müsin pozitif (Alcian Blue pH2.5 x400).



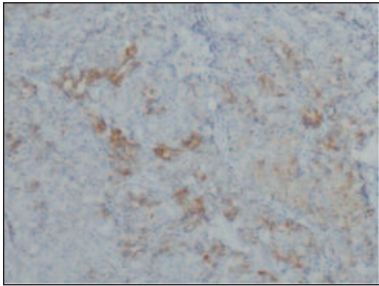
**RESİM 6:** İnvaziv alanda miyoepitelyal tabaka negatif (SMAx400).



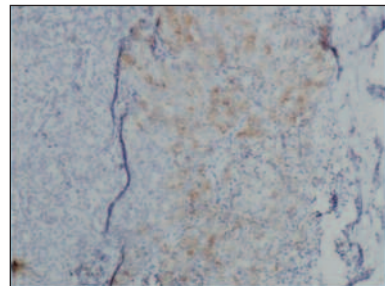
**RESİM 7:** Östrojen nükleer boyanma (x400).



**RESİM 8:** Progesteron nükleer boyanma (x400).



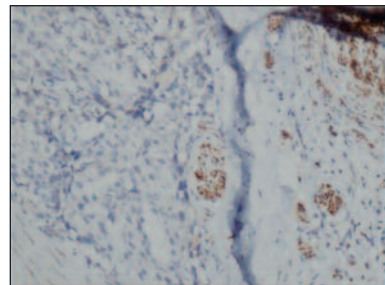
**RESİM 9:** Nöron spesifik enolaz ile fokal pozitif boyanma (x400).



**RESİM 10:** Sinaptofizin ile fokal pozitif boyanma (x400).

ren invaziv solid papiller karsinoma tanısı konuldu. Vasküler boşluk invazyonları ve perinöral invazyonlar mevcuttu (Resim 11). Modifiye Bloom Richardson'a göre, skor:8 [tübül formasyonu:3, nükleer pleomorfizm:3, mitoz:3 (10 BBA'da 39 mitoz görülmüştür)], grade:3, yüksek grade'li olarak rapor edilmiştir. Tümör, eksizyon cerrahi sınırlarında yer yer devam etmektedir.

İnvaziv karsinom tanısı ve eksizyon cerrahi sınırlarında tümör devamlılığı nedeni ile hastamıza mastektomi planlandı. Operasyon esnasında frozen section çalışmasında sentinal lenf nodu, tümör negatif, reaktif lenfoid hiperplazi olarak bildirildi.



**RESİM 11:** Perinöral invazyon (x400).

Hastaya basit mastektomi yapıldı. Mastektomi sonucunda invaziv papiller tümörün cerrahi sınıra uzaklığı 0,2 cm idi. Vasküler boşluk invazyonu sap-

tandı. Meme başına ait örneklerde tümör saptandı, ancak epidermal tutulum gözlenmedi. Meme derisi ve fasiyada tümöral invazyon izlenmedi. Tümör fasiyaya en yakın olduğu yerde 0,2 cm uzaklıkta olup, fasiyaya yakın lokalizasyonda olduğu için hastaya radyoterapi endikasyonu konulmadı. Hasta, T2N0M0 evresinde görülerek kemoterapi verildi.

## TARTIŞMA

Erkeklerde meme kanseri ilk kez 1907 yılında Aderna tarafından tanımlanmıştır. Erkeklerde görülme olasılığının yaşla birlikte arttığı ve genellikle 60-70 yaşları arasında görüldüğü meme kanseri, kadınlar arasında en sık 40-50 yaş aralığında görülmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, erkek meme kanseri insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir.<sup>9,10</sup> Tümör genellikle tek taraflıdır. Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de sol memede daha sık görülmektedir. Bilateral görülen olgu oranı %3'ün altındadır.<sup>11</sup> Bizim olgumuz 76 yaşında idi ve tümör sol meme yerleşimliydi.

Tümör, çoğunlukla meme başı altında, santral yerleşimli, sert, genellikle mobil olmayan, düzensiz sınırlıdır. Cilt yüzeyi bazen ülser lezyonlar şeklinde, ödemli olup, meme başında çekilme olabilir. Nadir olarak seroanjinoz ya da kanlı meme başı akıntısı görülebilir. Erkek meme tümörü tanısı jinekoma ve cilt lezyonları ile karıştırılabildiğinden dolayı, fark edildiğinde metastaz gerçekleşmiş olabilir. En sık aksiller bölge lenf nodlarına, akciğer, karaciğer ve kemik gibi uzak organlara metastaz yapabilir.<sup>12-16</sup> Olgumuzda da tek taraflı olup sol memede, santral yerleşimli iki adet kitle mevcuttu. İnce iğne aspirasyon sitolojisi, genellikle ilk uygulanan patolojik tanı yöntemidir. Negatif sonuç vermesi, erkek meme kanseri tanısını dışlamaz. İnce iğne aspirasyon biyopsisi uygun değilse açık biyopsi yapılmalıdır. Yeterli doku alınması, tanının konması ve hormon reseptörlerinin belirlenmesi için önemlidir.<sup>17</sup>

Papiller kanser ve diğer meme kanserleri ile arasındaki esas farklılık, mikroskop altında hücrelerin görünümüdür. Bu hücreler, fibrovasküler korlar içeren küçük parmak benzeri papiller çıkıntılar oluşturur.

İnvaziv papiller karsinom ve benign papiller lezyonların ayırımında miyoepitelyal hücreler ve bazal membranın değerlendirilmesi önemlidir. Miyoepitelyal hücreleri değerlendirmek için birçok immünohistokimyasal belirteç vardır. Bunlar S-100, SMA, "smooth muscle myosin" ağır zincir, "calponin", maspin, CD10, p63 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratindir. En spesifik olanlar "smooth muscle myosin" ağır zincir ve p63'tür.<sup>18</sup> Olgumuzda miyoepitelyal hücreleri değerlendirmek için SMA, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (klone 34βe12), CD10 boyaları kullanılmıştır. Memenin papiller karsinomları genellikle düşük dereceli, yavaş büyüyen, iyi seyirli kanserlerdir. Memenin invaziv papiller karsinomu, memenin diğer invaziv karsinomlarına oranla daha iyi prognostik seyir gösteren nadir bir tipidir. Diğer invaziv karsinomların kötü prognoz belirtisi olan morfolojik özelliklerini gösterebilir. Bu bulgular olmasına rağmen daha iyi seyirli olduğunun raporlanırken belirtilmesi önemlidir.<sup>19</sup> Olgumuz, Modifiye Bloom Richardson'a göre skor:8 ile yüksek gradeli (Grade 3) olarak rapor edilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak, erkek meme kanserlerindeki östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği %75-93 oranında gösterilmiştir. Olgumuzda östrojen ve progesteron reseptör ile %90 nükleer pozitif boyanma izlenmiştir. Cerb-B2 ile sitoplazmik boyanma görülmektedir (skor:0), membranöz boyanma görülmemektedir. Erkek meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı sıklığı %55 olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup> Olgumuzda nöroendokrin diferansiyasyon gösteren odaklar görüldü. Memenin saf nöroendokrin tümörleri olabileceği gibi, bazı meme tümörlerinde nöroendokrin diferansiyasyon gösteren odaklar olarak da görülebilir. Kromogranin ve sinaptofizin nöroendokrin farklılaşmanın en çok kabul gören özgül belirteçleridir.<sup>21</sup>

Erkek meme kanserlerinde birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bu faktörlerden testis ile ilgili olanları inmemiş testis, orşit ve testiküler travmadır. Obezite, siroz, Klinefelter's sendromu gibi östrojen seviyesini artıran nedenler önemli etiyolojik faktörlerdir. Mısır ve Zambia gibi tropikal iklimlerde yaygın olan şistozomiyazis enfeksiyonlarının kara-



ciğeri tutması nedeni ile östrojen metabolizması etkilenir. Bu durum, erkek meme kanserlerinin bu bölgelerde genel popülasyondan farklı olarak daha yüksek görülmesine neden olur. Göğüs bölgesine radyasyon uygulanması ve göğüs travmaları sonucu ile meme dokusunun tahrip olması yıllar sonra meme kanseri gelişimine neden olabilir. Erkek meme kanserlerinde histolojik olarak değişen oranlarda jinekomasti izlense de, bu durumun meme kanserine yol açtığı ile ilgili yeterli kanıtlar bulunamamıştır.<sup>22</sup> Literatürde bu risk faktörlerine ek olarak, *BRCA2* gen mutasyonlarının erkek meme kanseri gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir.<sup>23</sup> Olgumuzda belirgin bir risk faktörü mevcut değildir.

Erkek meme karsinomu olgularında tanıda öykü, fizik muayene, mamografi, ultrasonografi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Mamografi tanıda sınırlı yöntem gibi görülse de, özellikle şişman bireylerde faydalıdır. Olguların patolojik açıdan değerlendirilmesinde ilk uygulanan yöntem genellikle ince iğne aspirasyon sitolojisidir. İnce iğne aspirasyon sonucunun malignite açısından negatif olarak değerlendirilmesi, malign tümör varlığını hiçbir zaman ekarte ettirmez.<sup>24,25</sup> Olgumuzda ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılmamıştır.

Erkek meme karsinomlu olgularda, genel popülasyondaki erkeklere göre %16 oranında ikincil primer kanser gelişme riski söz konusudur. Bu risk özellikle genç bireylerde daha yüksektir.<sup>23</sup> Erkek

meme karsinomlu olgularda sekonder malignitelerin yüksek olması nedeni ile özellikle genç olguların sık takibinin yararlı olacağı kanaatindeyiz. Olgumuzda ikincil kanser mevcut değildir.

Uygulanan tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapidir. Tümörün histopatolojik tanı ve evresine göre tedavi yöntemi değişmektedir; bir veya birkaç yöntem uygulanabilir. Olgumuzda cerrahi ve kemoterapi uygulandı.

Giordano ve ark., tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumunun prognozu etkileyen en belirgin faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Tümör boyutu 2-5 cm arasında olan erkek meme kanseri olgularında, tümör boyutu 2 cm'nin altındaki hastalara oranla ölüm riskinin %40 arttığı saptanmıştır.<sup>26</sup> Olgumuzda iki adet tümöral kitle mevcut olup, 2,5x2,3x1,2 cm boyutlarında ve 1,4 cm uzun eksene sahip olarak rapor edilmiştir. Kadınlarda olduğu gibi artmış aksiller lenf nodu tutulumu prognozu kötü yönde etkilemektedir. Olgumuzda kontroller sonrasında genel durum iyi olarak izlenmiştir.

Sonuç olarak; erkek meme kanseri, memede şişlik ve meme cildi ile ilgili şikâyetlerde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve erken evrede yakalanması için çaba sarf edilmelidir. Histopatolojik olarak sık görülen subtiplerin yanında nadir tiplerin de görülebileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gradishar WJ. Male breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborn CK, eds. *Disease of the Breast*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 661-7.
2. Bitiren M, Özardalı İ, Baba F, Eraslan H. [Male breast carcinoma]. *Anadolu Tıp Derg* 2003;5(1):35-9.
3. Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006;449(5):507-12.
4. Czene K, Bergqvist J, Hall P, Bergh J. How to treat male breast cancer. *Breast* 2007; 16(Suppl 2):S147-54.
5. Alici S, Kösem M, Çalka Ö, Kotan Ç, Mercan R. [Male breast cancer (Case report)]. *Türkderm* 2003;37(2):117-9.
6. Tatar D, Böncü M, Yıldırım Y, Halilçolar H, Yener AG. [Advanced stage breast cancer in male (case report)]. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2002;3(1):37-40.
7. Masood S, Loya A, Khalbuss W. Is core needle biopsy superior to fine-needle aspiration in the diagnosis of papillary breast lesions? *Diagn Cytopathol* 2003;28(6):329-34.
8. Nirmul D, Pegoraro RJ, Jialal I, Naidoo C, Joubert SM. The sex hormone profile of male patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1983;48(3):423-7.
9. Sevinç Aİ, Canda AM, Atila K, Canda T, Harmancıoğlu Ö, Saydam S, et al. [In men, breast cancer: 22 case]. *J Breast Health* 2007;3(1):4-18.
10. Akça T, Altun U, Apaydın D, Polat A, Aydın S. [A rare lesion: Male breast cancer]. *J Breast Health* 2006;2(1):37-9.
11. Bauerschmitz GJ, Karan D, Zwiefel K, Bender HG, Mohrmann S. An unusual case of advanced bilateral male breast cancer. *Onkologie* 2008;31(10):542-4.
12. de Araújo DB, Gomes NH, Renck DV, Silva RB, Oliveira DS, Vieira FE. Pulmonary metastases in men: primary tumor in an unusual location. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):234-7.

13. Bergs EA, Tanis PJ, Steller EP. [Three men with breast cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149(10):534-7.
14. Gu GL, Wang SL, Wei XM, Ren L, Zou FX. Axillary metastasis as the first manifestation of male breast cancer: a case report. *Cases J* 2008;1(1):285. doi: 10.1186/1757-1626-1-285.
15. Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:R10. doi:10.1186/bcr1643
16. Deb S, Jene N; Kconfab Investigators, Fox SB. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. *BMC Cancer* 2012; 12:510. doi: 10.1186/1471-2407-12-510.
17. Taşdemir A, Soyuer I, Karaman H, Öztürk F. A rare case: Invasive papillary carcinoma of breast. Diagnostic clues in fine needle aspiration cytology. *J Breast Health* 2010;6(2):83-6.
18. Bhosale SJ, Kshirsagar AY, Sulhyan SR, Jagtap SV, Nikam YP. Invasive Papillary Breast Carcinoma. *Case Rep Oncol* 2010;3(3):410-5.
19. Arıcı A. [Invasive papillary carcinoma of the breast showing interesting morphological properties]. *J Contemp Med* 2012;2(1):30-2.
20. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Shallenberger RC, van den Blink JW, Peter Z, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993;71(1):154-61.
21. Gündüz M, İşcan Y, Erbil Y, Müslümanoğlu M. [Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: A case report]. *J Breast Health* 2009;5(4):225-7.
22. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101(1): 51-7.
23. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1811-4.
24. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53(4): 538-49.
25. Winer EP, Morrow M, Osborne C, Haris J. Malignant tumors of the breast. In: De vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.1651-717.
26. Daye M, Keleşoğlu Sİ, Aslan F, Kocacan SA. [A male patient who has invasive ductal carcinoma: Case report]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;21(2):100-2.