



# Memenin Lobüler Karsinomunun Sıradışı Metastazi

## Unusual Metastasis of Lobular Carcinoma of the Breast

● Songül Peltek Özer, ● Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

İnvaziv lobüler karsinom memenin invaziv karsinomlarının ikinci en sık görüleni olup; invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Lobüler ve duktal karsinomların metastaz paternleri oldukça farklıdır. Çoğu serilerde lobüler karsinomun gastrointestinal, jinekolojik organlar ve peritona metastaz eğilimi varken; duktal karsinomun sıklıkla karaciğer, akciğer ve beyine metastaz yaptığı raporlanmıştır. Gastrointestinal sistem metastazları %6-18 oranında gözlenmiş olup; en sık etkilenen organ midedir. On yıl önce invaziv lobüler meme karsinomu, üç yıl önce diğer memesinde invaziv duktal meme karsinomu saptanan; şu an batında yaygın asit nedeniyle araştırılırken midesinde metastatik lobüler meme karsinomu saptanan hastayı sizlere sunmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** İmmünohistokimya, invaziv lobüler karsinom, mide, metastaz

### Abstract

Invasive lobular carcinoma is the second most common type of invasive breast cancer accounting for approximately 5-10% of all invasive breast carcinomas. The metastatic patterns of lobular and ductal carcinomas are significantly different. Most series report a greater propensity for lobular carcinoma to metastasize to the gastrointestinal tract, gynecological organs and the peritoneum, while ductal carcinoma most frequently relapses in the liver, lungs and the brain. Gastrointestinal system metastases were observed in 6-18%, the most commonly affected organ is the stomach. We aimed to present a female patient who had been diagnosed with invasive lobular carcinoma of the breast ten years ago and had invasive ductal carcinoma of the other breast three years ago, investigated for excessive ascites and found to have invasive lobular breast carcinoma metastasis to the stomach.

**Keywords:** Immunohistochemistry, invasive lobular carcinoma, stomach, metastasis

### Giriş

İnvaziv lobüler karsinom, memenin invaziv karsinomlarının ikinci en sık görüleni olup; invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (1,2). Tanı anında hastaların %60'ında lenf nodu veya uzak organ metastazı vardır. Hastaların %30-80'inde cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya endokrin tedaviye rağmen metastaz gelişir (1,3). Meme karsinoları hemen her organa metastaz yapabilmekle birlikte lenf nodları, kemikler, akciğer, karaciğer, beyin en sık metastaz alan bölgelerdir (4,5). Lobüler ve duktal karsinomların metastaz paternleri oldukça farklıdır. Çoğu serilerde lobüler karsinomun gastrointestinal, jinekolojik organlar ve peritona metastaz eğilimi varken; duktal karsinomun sıklıkla karaciğer, akciğer ve beyine metastaz yaptığı raporlanmıştır (6-8). Gastrointestinal sistem metastazları %6-18 oranında gözlenmiş olup; en sık etkilenen organ

midedir (1,9-11). Primer gastrik karsinomdan klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak ayırmak oldukça zordur (12,13). Diğer yandan bu ayrımı yapmak metastatik meme karsinomunda cerrahiden ziyade sistemik tedaviler uygulandığı için önemlidir (14-16). Bu çalışmada 10 yıl önce invaziv lobüler meme karsinomu, üç yıl önce diğer memesinde invaziv duktal karsinom saptanan ve şu an yaygın asit nedeniyle ön planda karaciğer sirozu açısından araştırılırken midesinde metastatik invaziv lobüler karsinom bulunan olguyu sizlere sunmaya değer bulduk.

### Olgu

Elli dokuz yaşındaki kadın hasta, bir aydır artan karın ağrısı, karında şişkinlik, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleriyle dahiliye polikliniğine başvurmuş. Hastanın öyküsünde 10 yıl önce invaziv lobüler karsinom nedeniyle sol mastektomi yapıldığı; ameliyat materyalinin patolojik incelemesinde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Songül Peltek Özer  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 544 482 40 92 E-posta: songulpeltek@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7334-219X

**Geliş Tarihi/Received:** 12 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12 Temmuz 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

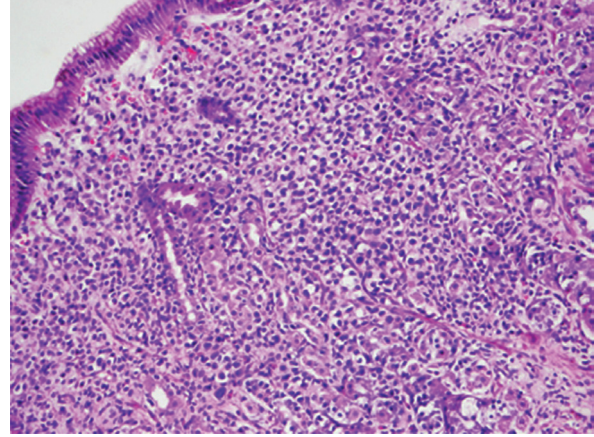
©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

aksiller lenf nodlarında tümör metastazlarının olduğu öğrenildi. Postoperatif dönemde adjuvan kemoradyoterapi alan hastada; üç yıl önce ise sağ aksillada kitle nedeniyle sağ aksiller diseksiyon yapıldığı, ameliyat materyalinin patolojik incelemesinde invaziv duktal karsinom metastazları saptanması ve kemik iliği incelemesinde de invaziv duktal karsinom metastazı görülmesi üzerine sağ mastektomi yapıldığı öğrenildi. Hastadan dış merkezde yapılan bütün bu operasyonlara ait raporları istenerek yeniden gözden geçirildi. 2007 yılında yapılan sol meme modifiye radikal mastektomi materyaline ait patoloji raporunda üst ve alt dış kadranlarda yerleşim gösteren invaziv lobüler karsinom olduğu, tümörün lenfatik, perinöral invazyon yaptığı ve 36 adet aksiler lenf nodunda metastaz saptandığı görüldü. 2014 yılında sağ aksiller bölgede kitle nedeniyle yapılan sağ aksiller diseksiyon materyalinin patoloji raporunda invaziv duktal karsinom ile infiltrate halde altı adet lenf nodu saptandığı; bunun üzerine yapılan sağ mastektomi operasyonuna ait patoloji raporunda üst dış kadran yerleşimli invaziv duktal karsinom olduğu ve immünohistokimyasal inceleme ile tanının desteklendiği görüldü. 2014 yılına ait kemik iliği biyopsi raporunda da saptanan karsinom infiltrasyonunun morfoloji ve immünofenotipleme sonucu invaziv duktal karsinom lehine değerlendirildiği görüldü.

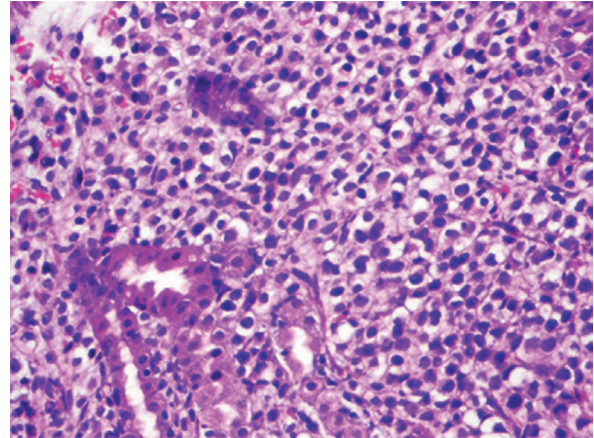
Hastanın fizik muayenesinde batın distansiyonu ve yaygın asit mevcuttu. Tam kan sayımı normaldi. Kan biyokimya testlerinde C-reaktif protein düzeyi: 104,7 mg/L, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi: 61,23 ng/mL, CEA125 düzeyi: 1837,6 U/mL, karbonhidrat antijen (CA) 15-3 düzeyi: 95,5 U/mL, CA 19,9 düzeyi: 157,3 U/mL olup hepsi normal değerlerin üstündeydi.

Hastanın abdominal ultrasonografide manyetik rezonans incelemesinde asit ve karaciğerde hepatosteatoz dışında anormal bulgu görülmedi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde midede antrum korpus bileşkesinde ülser görüldü. Kolonoskopisinde özellik izlenmedi. Endoskopik mide biyopsisinin mikroskopik incelemesinde; mukoza, submukoza ve kas dokusunu yaygın olarak infiltrate eden az diferansiye küçük malign hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon görüldü. Tümöral hücreler dar sitoplazmalı, nispeten uniform görünümdeydi. Yer yer tek hücre infiltrasyonu yer yer ise kordonlar halinde dizilim dikkati çekiyordu. Yüzey epiteli intakt olup displazik değişiklik izlenmedi (Resim 1a, 1b). Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonucu tümör hücrelerinde pansitokeratin (AE1/AE3) (Resim 2a), Gross Kistik Hastalık Sıvısı Proteinin [Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (GCDFP-15)] (Resim 2b), mammoglobulin (MGB1) (Resim 2c), östrojen reseptörü (ER) (Resim 2d), progesteron reseptörü (PR) ile pozitiflik görüldü. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2=cerb-B2) ile %50 hücrede tam membranöz

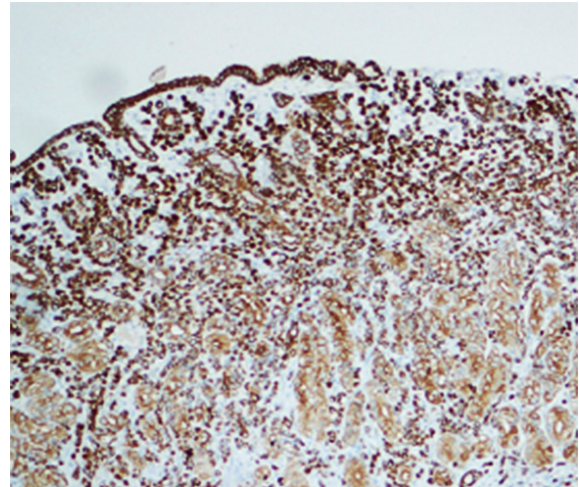
boyanma görüldü. E-kaderin, lökosit common antijen (LCA), sinaptofizin, kromogranin ile pozitiflik saptanmadı.



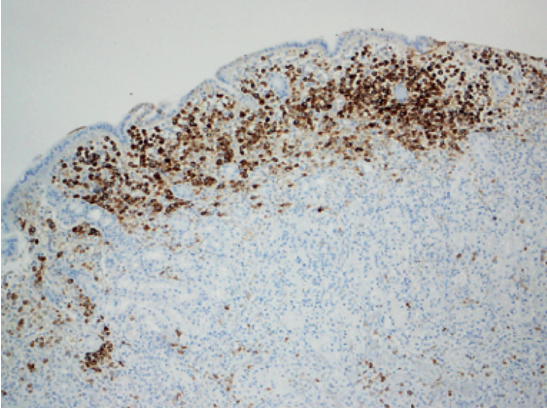
**Resim 1a.** Mideyi submukozal alandan başlayarak infiltrate eden metastatik lobüler karsinom infiltrasyonu (hematoksilen&ezoin X200)



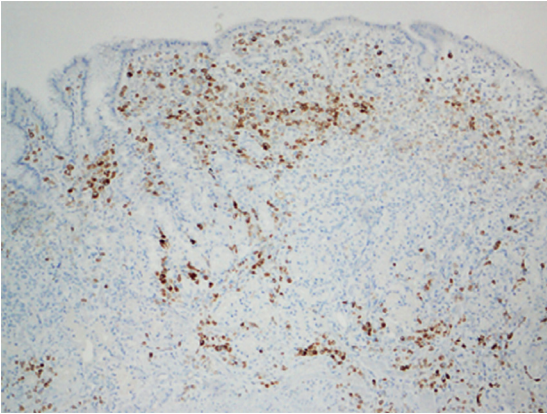
**Resim 1b.** Büyük büyütmede tek hücre infiltrasyonları şeklinde neoplastik hücreler (hematoksilen&ezoin X400)



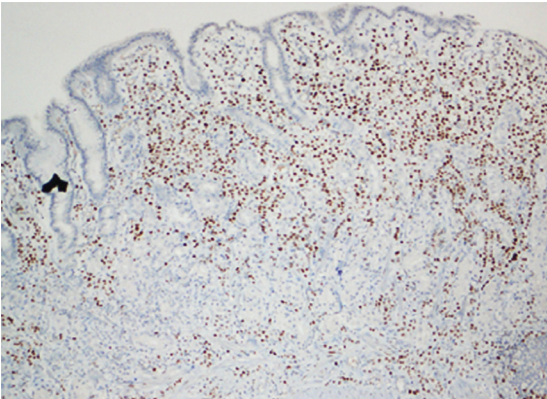
**Resim 2a.** Neoplastik hücreler ve mide yüzey epitelinde pansitokeratin pozitifliği (X100)



**Resim 2b.** Neoplastik hücrelerin Gross Kistik hastalık sıvısı proteini ile pozitifliği (X100)



**Resim 2c.** Neoplastik hücrelerin mammoglobin ile pozitifliği (X100)



**Resim 2d.** Neoplastik hücrelerin östrojen reseptörü ile pozitifliği (X100)

Olgu invaziv lobüler meme karsinomu metastazı olarak değerlendirildi.

### Tartışma

İnvaziv lobüler karsinomlu hastaların tanı anında %60'ında lenf nodu veya uzak organ metastazı vardır. Hastaların %30-80'inde cerrahi, RT, KT veya endokrin

tedaviye rağmen metastaz gelişir (1,3). Otopsi serilerinde lobüler karsinomların ekstrahepatik gastrointestinal trakt metastazları %6-18 olarak gözlenmiş olup en sık etkilenen organ midedir. Bunu kolon ve rektum izler. Gastrik lezyonlar kolorektal lezyonlara göre daha sık görülür (%6-18'e kıyasla %8-12) (1,11). Mideye metastatik yayılım meme kanserinin başlangıcından yıllar sonra bile gelişebilir. Primer gastrik karsinomdan klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak ayırmak oldukça zordur. Diğer yandan bu ayrımı yapmak metastatik meme karsinomunda cerrahiden ziyade sistemik tedaviler uygulandığı için önemlidir (12-16). Klinik bulgular nonspesifik bulgulardan gastrointestinal kanama bulgularına dek değişkenlik gösterebilir. En sık epigastrik bölgede şişkinlik, ağrı, erken doyma, kilo kaybı, kusma ve kanama şikayeti ile başvururlar (12,17). Bizim olgumuz karın ağrısı, karında şişkinlik, halsizlik, iştahsızlık ile başvurmuştu. Endoskopik bulgular her zaman tanıya yardımcı olmayabilir. Çünkü memenin lobüler karsinomunun mideye metastazı karakteristik olarak diffüz şekildedir, lezyon submukoza ve seromusküler tabakada yerleşir. Yüzey epiteli tamamen normal görülebileceği gibi (olguların %50'sinde) erozyon veya ülser de görülebilir (6,12,16,17). Bizim olgumuzda endoskopik olarak ülser görülmüş olmasına rağmen tümör ile infiltre biyopsi örneklerinde yüzey epiteli intakt görünümdeydi. Endoskopik biyopsilerde örneklem sorunları nedeniyle, olguların yaklaşık yarısında tümör saptanamamaktadır (6,12,18). Buradan hareketle endoskopik biyopsilerin derin olması ve geniş alanlardan çok sayıda örneklem yapılması gerektiğini söyleyebiliriz. Histopatolojik incelemede de midenin primer tümörlerini metastatik lezyonlardan ayırmak oldukça zordur. Özellikle meme karsinomu öyküsü bilinmeyen olgularda yanlışlıkla primer mide karsinomu tanısı koyulabilmektedir. Lobüler karsinomlarda taşlı yüzük karakterinde hücrelerin varlığı ve tümör hücrelerinin diffüz infiltrasyonu primer mide karsinomlarından ayırmasını olanaksız hale getirmektedir. Bu noktada yüzeyel mukoza ve gland epitellerinde displazi, atipi yokluğu; tümör-normal mukoza geçişlerinin olmayışı metastatik karsinom yönünde düşündürür. İmmünohistokimyasal inceleme metastatik ve primer gastrik karsinom ayırmada en tutarlı metoddur (1,4,6,12). İmmünohistokimyasal incelemede mutlaka GCDFP-15 ve MGB1 bakılmalıdır. GCDFP-15 malign bir lezyonu metastatik meme karsinomu olarak tanımlamada %55-76 sensitif; %95-100 spesifiktir. GCDFP-15 metastatik meme karsinomu tanısında önemli rol üstlenmektedir; ancak tükrük bezi, ter bezi, prostat gibi organların tümörlerinde de kısmen pozitif olabileceği akıldan tutulmalıdır (4,6,12,17). MGB1 metastatik meme karsinomu belirteci olarak GCDFP-15'ten daha sensitiftir (19). Eğer bu iki belirteç de pozitif ise midedeki lezyonun meme kanseri metastazından kaynaklandığı gösterilmiş

olur. ER ve PR pozitifliği meme kanserini düşündürmekle birlikte mide kanserli hastalarda %12-32 oranında ER ve PR pozitifliği olabileceği unutulmamalıdır (17). Bu oran birinci jenerasyon antikolar ERβ içindir ve bunlar artık kullanılmamaktadır. İkinci jenerasyon antikolar ERα içindir. Van Velthuysen ve ark. (20) çalışmalarında ERα pozitif mide karsinomu bulamadıklarını ve ERα'nın memenin gastrik metastazını göstermede güvenilir bir belirteç olduğunu bulmuşlardır (6,12). Bizim olgumuzda da tümör hücreleri GCDFP-15, MGB1, ER, PR pozitif. E-kaderin negatifliği hem meme karsinomunu midenin primer tümöründen ayırmada yardımcı oldu; hem de hastanın diğer memesinde ortaya çıkan invaziv duktal karsinomun metastazı olmadığını göstermede katkı sağladı. Hastanın bilateral total mastektomili olması ikinci bir primer tümör tanısından uzaklaştırdı. LCA negatifliği lenfomalar ile; sinaptofizin, kromogranin negatifliği midenin nöroendokrin tümörleriyle ayırıcı tanı sağladı.

İnvaziv lobüler meme karsinomu öyküsü olan hastalarda, nonspesifik bulgulardan yaygın asite kadar değişen her türlü gastrointestinal sistem yakınmasında, üzerinden kaç yıl geçmiş olursa olsun invaziv lobüler karsinom metastazı mutlaka akla getirilmelidir. Bu olguların endoskopik biyopsi örneklerinin mümkün olduğunca derin dokular içermesine özen gösterilmelidir. Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal tetkiklerin yeni büyük önem arz etmektedir.

### Etik

**Hasta Onayı:** Hasta onayı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.PÖ. Konsept: S.PÖ. Dizayn: S.PÖ. Veri Toplama veya İşleme: S.PÖ. Analiz veya Yorumlama: S.PÖ., S.G.B. Literatür Arama: S.PÖ. Yazan: S.PÖ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- Rodrigo A, Pavlos P, Holly D, Jeffrey MF. Case report and literature review: Metastatic lobular carcinoma of the breast an unusual presentation. *Int J Surg Case Rep* 2011;2:301-5.
- Rakka EA, El-Sayed ME, Menon S, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:121-7.
- Bamias A, Baltayiannis G, Kaminam S, Fatouros M, Lymperopoulos E, Agnanti N. Rectal metastases from lobular carcinoma of the breast: report of a case and literature review. *Ann Oncol* 2001;12:715-8.
- Kemal D, Tahir EP. Memenin lobüler karsinomunun diffüz gastrik metastazı: Olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi* 2006;22:108-11.
- Pera M, Riera E, Lopez R, Vinolas N, Romagosa C, Miquel R. Metastatic carcinoma of the breast resembling early gastric carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2001;76:205-7.
- Pectasides D, Psyri A, Pliarchopoulou K, et al. Gastric metastases originating from breast cancer: report of 8 cases and review of the literature. *Anticancer Res* 2009;29:4759-63.
- Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114:637-41.
- Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;50:23-30.
- Ayantunde AA, Agrawal A, Parsons SL, Welch NT. Esophagogastric cancers secondary to a breast primary tumor do not require resection. *World J Surg* 2007;31:1597-601.
- Fondrinier E, Guerin O, Lorimier G. A comparative study of metastatic patterns of ductal and lobular carcinoma of the breast from two matched series (376 patients). *Bull Cancer* 1997;84:1101-7.
- Cervi G, Vettoreto N, Vinco A, Cervi E, Villanacci V, Grigolato P. Rectal localization of metastatic lobular breast cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:453-5.
- Gregory EJ, Dirk CS, Matthew JF, Harriet D, Ula M, Robert C. M. Breast cancer metastasis to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol* 2007;5:75-6.
- Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull ADM. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol* 1998;93:111-4.
- Yim H, Jin YM, Shim C, Park HB. Gastric metastasis of mammary signet ring cell carcinoma: a differential diagnosis with primary gastric signet ring cell carcinoma. *JKMS* 1997;12:256-61.
- Taal BG, den Hartog Jager FC, Steinmetz R, Peterse H. The spectrum of gastrointestinal metastases of breast carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1992;38:130-5.
- Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2214-21.
- Erdinç N, Tolga K, Ali A. Bilateral meme kanseri ve mide metastazı: Olgu sunumu. *Acta Oncol Tur* 2016;49:232-4.
- Lorimier G, Binelli C, Burtin P, et al. Metastatic gastric cancer arising from breast carcinoma: endoscopic ultrasonographic aspects. *Endoscopy* 1998;30:800-4.
- Yan Z, Gidley J, Horton D, Roberson J, Eltoun IE, Chheng DC. Diagnostic utility of mammoglobin and GCDFP-15 in the identification of metastatic breast carcinoma in fluid specimens. *Diagn Cytopathol* 2009;37:475-8.
- Van Velthuysen ML, Taal BG, van der Hoeven JJ, Peterse JL. Expression of oestrogen receptor and loss of E-cadherin are diagnostic for gastric metastasis of breast carcinoma. *Histopathology* 2005;46:153-7.