Metaplastic Breast Cancer and EGFR Expression

Metaplastik Meme Kanseri ve EGFR Ekspresyonu

Metaplastik Meme Kanseri ve EGFR Ekspresyonu / Metaplastic Breast Cancer and EGFR Expression

Nilüfer Avcı[1], Arife Ulaş[2], Çetin Ordu[3], Taner Aydın[4], Şahsine Tolunay[5], Bala Başak Ustaalioğlu Oven[6] , Ender Kurt[1], Türkkan Evrensel[1]
[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji, Bursa, [2]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji, Bursa,
[3]Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji, Balıkesir, [4]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Bursa,
[5]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, Bursa, [6]Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Metaplastik meme kanseri kötü prognozlu bir kanser olup sıklıkla triple negatifdir. Ancak triple negatif meme kanserlerine göre morfolojik olarak daha heterojen olmasına rağmen, ekspresyon profili daha homojendir. Bu çalışmada metaplastik meme kanserli olgularımızın patolojik ve klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dört farklı merkezden metaplastik meme kanseri tanılı 16 olgu dahil edildi. Olguların patolojik ve klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. 15 olgunun patolojik preperatları Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümünde yeniden incelendi ve metaplastik meme kanseri tanısı doğrulandı. Bir olgunun patolojik preperatlarına erişilemedi. Bulgular: Olguların tamamı kadın olup ortanca yaş 48 (39-45) idi. Tümör sıklıkla dış kadranda lokalize olup ortalama çap 37.50(15-100) mm idi. Tümör çapı olguların 3'de (%15.8) ≤20mm, 11'de (%57.9) >20-≤50mm ve 3'de (%10.5) >50mm saptandı. Aksiller lenf nodu tutulumu sadece 4 hastada (%16.1) mevcuttu. Histopatolojik alt tipler incelendiğinde; olguların 5'i squamöz hücreli, 5 spindle hücreli, 1 mukoepidermoid olup 5 olguda alt tip belirtilmemişti. Hormon reseptör durumu incelendiğinde; ER %78.9, PR %63.2 oranında negatifti. HER2 protein ekspresyonu immunohistokimyasal olarak 1(%5.3) olguda pozitif saptandı. CK5/6 olguların 7'de (%36.8), CK17 ise 7 (%36.8) olguda pozitifti. EGFR ekspresyonu olguların 4'de (%21.1) pozitif, 5'de (%26.3) negatif iken 7'de (%36.8) belirtilmemişti. Olguların 3'ne neoadjuvan kemoterapi önerilmişti. Neoadjuvan tedavide antrasiklin ve taksan kombinasyonlu rejimler (n:2 TAC, n:1 AC-Paklitaksel) tercih edilmişti. Ortalama takip süresi 41 aydı. EGFR negatif hastalarda ortalama sağ kalım 42.4 ay iken, EGFR pozitif hastalarda sağ kalım 47.5 ay olup istatistiksel olarak fark yoktu. Bu takip süresinde 3 olguda nüks saptandı. Tartışma: Metaplastik meme kanserinde EGFR ekspresyonu mevcuttur. EGFR ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olsada prediktif bir markır değildir. Bu nedenle tedavide yeni yaklaşımlar için prediktif moleküler belirteçlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Metaplastik Meme Kanseri; EGFR

Abstract

Aim: Metaplastic breast cancer has poor prognosis and is usually triple negative. Although it is morphologically more heterogeneous than triple negative breast cancers, expression profile is more homogeneous. In this study, we investigated our metaplastic breast cancer cases regarding their pathology and clinical characteristics. Material and Method: 16 metaplastic breast cancer cases from four different center were included in the study. Pathology and clinical characteristics of the cases were evaluated retrospectively. Results: All the cases are female and median age is 48 (39-45). Tumor is commonly localized to the outer quadrant and mean diameter of the mass is 37.5 (15-100) mm. Tumor diameter is ≤20 mm in 3 (15.8%), >20-≤50 mm in 11 (57.9%) and >50 mm in 3 (10.51%) of the cases. Only 4 (16.1%) patients have axillary lymph node involvement. When considering histological subtypes, five of the cases has squamous cell, five of them has spindle cell, one of them has mucoepidermoid, and in five cases the subtype was not identified. Considering hormone receptor status ER and PR was negative in 78.9%, 63.2% respectively. HER2 protein expression was positive by immunohistochemical staining in 1 (5.3%) case. CK5/6 and CK17 was both positive in 7 (36.8%) cases. EGFR expression was positive in 4 (21.1%) cases, was negative in 5 (26.3%) cases and not identified in 7 (36.8%) cases. Three of the cases were offered neoadjuvant chemotherapy. As neoadjuvant chemotherapy, anthracycline and taxane combination (n:2 TAC, n:1 AC-paclitaxel) was preferred. Mean follow-up was 41 months. Mean survival was 42.4 months in EGFR negative patients and 47.5 months in EGFR positive patients. This difference was not statistically significant. During follow-up 3 cases had recurrence. Discussion: EGFR expression is seen in metaplastic breast cancer. Although EGFR expression is related to poor prognosis, it is not a predictive marker. Therefore, predictive molecular markers are required for new approaches in treatment.

Keywords

Metaplastic Breast Cancer; EGFR

DOI: 10.4328/JCAM.2339 Received: 16.02.2014 Accepted: 03.03.2014 Printed: 01.09.2015 J Clin Anal Med 2015;6(5): 616-9
Corresponding Author: Nilüfer Avcı, Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji, Posta kodu:10100, Balıkesir, Türkiye.
GSM: +905052530618 E-Mail:nilavci@uludag.edu.tr

Giriş

İlk olarak 1973 yılında tanımlanan metaplastik meme kanserleri (MMK), glandüler büyüme paternine sahip metaplaziler içeren duktal karsinomlar olarak bilinmektedir. Yıllık tanı konulan meme kanserlerinin %0.25-1'ni oluştursa da, 2000 yılında The World Health Organization (WHO) tarafından patolojik tanımlamanın yeniden yapılması ile birlikte bu sıklık giderek artmaktadır [1-2]

Metaplastik kanserler, Wargotz ve ark. [3] tarafından beş sınıfta gruplandırılmıştır: karsinosarkom, matrix-üreten karsinom, spindle-hücreli karsinom, squamöz hücreli karsinom ve osteoklastik dev hücreli karsinom.

Literatürlerde sıklıkla agresiv seyirli oldukları ve prognozun duktal kanserlere göre daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ancak halen optimal tedavi tartışmalıdır[4].Bu nedenle tedavide araştırmalar hedefe yönelik tedaviler için moleküler belirteçlere yönelmiştir[2].

Biz bu makalede MMK tanısı ile takip ve tedavi edilen olgularımızın immunohistokimyasal özelliklerini ve sağ kalımlarını inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya dört farklı merkezden metaplastik meme kanseri tanılı 16 olgu dahil edildi. Olguların 15'nin patolojik preperatlarına Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümünde yeniden konsültasyon yapıldı. Bir olgunun patolojik preperatlarına erişilemedi. Metaplastik meme kanseri tanısı doğrulanan 16 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait patolojik ve klinik veriler takip edildikleri merkezden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Klinik bulgular

Çalışmamıza MMK tanısı konulan toplam 16 hasta alındı. Tüm hastalar kadın olup 6'ı (%31.6) premenapozal, 9'u (%47.4) postmenapozal ve 1'i (%5.3) perimenapozaldi. Ortanca yaş 48 (39-45) idi. Tümör memede sıklıkla dış kadranda (n:10, %52.6) lokalize olup tanı anında ortalama tümör çapı 37.5mm idi. Tümör çapı olguların 3'de (%15.8) ≤20mm, 11'de (%57.9)>20-≤50mm ve 3'de (%10.5) >50mm saptandı. Aksiller lenf nodu tutulumu sadece 4 hastada (%16.1) mevcuttu. Hastaların 11'i (%57.9) evre 2A , 2'i (%10.5) evre 1A, 2'i (%10.5) evre2B ve 1'i (%5.3) evre 3C idi.

Patolojik özellikler

Hastaların patolojik özellikleri Tablo 2'de verildi. Olguların 5'i squamöz hücreli karsinom, 5'i spindle-hücreli karsinom ve 1'i mukoepidermid tipti. Ancak 5 olguda histolojik alt tip belirtilmemişti. Hormon reseptör durumu incelendiğinde; ER 15 (%78.9) olguda negatif, 1(%5.3) olguda pozitif iken , PR 12 (%63.2) olguda negatif, 4 (%21.1) olguda pozitif saptandı. PR pozitif olgular incelendiğinde sadece 1'ne ER pozitifliği eşlik ederken 3'de ER negatif idi. HER2 protein ekspresyonu immunohistokimyasal olarak 1(%5.3) olguda pozitifdi. CK5/6 olguların 7'de (%36.8) pozitif, 1'de (%5.3) negatif iken 4'de (%21.1) belirtilmemişti. CK17 ise 7 (%36.8) olguda pozitif, 2 olguda (%10.5) negatif ve 3 olguda belirtilmemişti. EGFR ekspresyonu olguların 4'de (%21.1) pozitif, 5'de (%26.3) negatif iken 7'de (%36.8) belirtilmemişti.

Klinik seyir

Olguların 14'ne cerrahi uygulanırken 2'ne neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanmıştı. Neoadjuvan tedavide uygulanan 2 olguda da TAC kombinasyon tedavisi kullanılmıştı. Cerrahi uygulanan bir hastaya aslında neoadjuvan kemoterapi önerilmiş olmasına rağmen, hasta bir kür neoadjuvan kemoterapi (AC-Paklitaksel) sonrası tedaviye kendi isteği ile ara vererek alternatif tedavi kullanmıştır. Bu olgunun iki aylık alternatif tedavi sırasında kitlede hızlı büyüme olması üzerine yine kendi isteği ile total mestektomi ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Ancak cerrahi sırasında göğüs duvarına invazyon saptanmıştır.

Cerrahi sonrası 3 olguda patolojik N1 saptanırken, 1olguda N2 saptandı. Cerrahi sonrası 14 olguya adjuvan kemoterapi uygulandı. Adjuvan tedavide 8 olguya antrasiklinli rejim, 4 olguya ise antrasiklin-taksan kombinasyonu uygulanmıştır. Lenf nodu metastastazı olan 4 olgunun 3'ne antrasiklin-taksan kombinasyo-

Tablo 1. Metaplastik meme kanserli olguların patolojik özellikleri ve sağ kalım

Vaka/histoloji	TNM	EGFR	Her-2	ER	PR	grade	CK5/6	CK17	PFS (ay)	OS (ay)
1.skuamöz	2B	+	-	-	-	2	+	+	85	85
2.alt sınıflama yapılamayan	2A	+	-	-	-	2	+		49	49
3.mukoepidermoid	2A		3+	-	+	2			120	120
4.spindle cell	2A		-	-	-	3			10	13
5.skuamöz	2A		-	-	-	3		-	37	37
6.spindle cell	2A	+	-	-	-	3	+	+	24	24
7.spindle cell	2A	+	-	-	-	3	+	+	32	32
8.spindle cell	2A	-	-	-	-	3	-	-	20	20
9.skuamöz	1A	-	-	-	-	2			60	60
10.alt sınıflama yapılamayan	3C		-	-	-	3			16	16
11.skuamöz	1A	-	-	-	-	3	+	+	74	90
12.alt sınıflama yapılamayan	2B		-	-	-	3			12	12
13.alt sınıflama yapılamayan	2B		-	-	-	3	+	+	2	9
14.alt sınıflama yapılamayan	2B		-	-	-	3	+	+	45	45
15.skuamöz	2A	-	-	-	-	3	+	+	27	27
16.spindle cell	2A	-	-	-	-	3	+	+	15	15

TNM:Tümör-Nod-Metastaz, EGFR: epidermal growth faktör reseptör, ER:östrojen reseptör, PR:progesteron reseptör, PFS:progresyonsuz sağ kalım, OS:genel sağ kalım

Tablo 2. Nüks gelişen hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Klinik ve patolojik özellikler	Nüks gelişen 1.olgu	Nüks gelişen 2.olgu	Nüks gelişen 3.olgu
Yaş	54	47	44
Tümör çapı	40mm	50mm	15mm
Nodal tutulum	Yok	Yok	Yok
Histoloji	Spindle cell	Spindle cell	Skuamöz
ER	Negatif	Negatif	Negatif
PR	Negatif	Negatif	Negatif
HER2	Negatif	Negatif	Negatif
EGFR	Bilinmiyor	Pozitif	Negatif
CK17	Negatif	Pozitif	Pozitif
CK5-6	Bilinmiyor	Pozitif	Pozitif
P53	Negatif	Pozitif	Pozitif
Kİ67	24%	50%	70%
Grade	3	Bilinmiyor	3
Cerrahi tipi	MKC+AD	MKC+AD	MKC
Kemoterapi (adjuvan)	FEC-Paklitaksel	AC	FEC
RT	Yok	Yok	Yok
Progresyon bölgesi	Lokal nüks ve akciğer-kemik metastazı	Kemik metastazı	Lokal nüks
PFS	10ay	24ay	44ay

ER:östrojen reseptör, PR:progesteron reseptör, RT:radyoterapi,RT:radyoterapi
PFS:progresyonsuz sağ kalım, MKC:Meme koruyucu cerrahi, AD:aksiller diseksiyon, FEC:5-fluourasil/epirubisin(siklofosfamit
AC:doksorubisin/siklofosfamit

nu uygulanırken (ET, TAC, AC-Paklitaksel), sadece 1 olguya antrasiklinli (FEC) kombinasyon uygulanmıştı. Adjuvan tedavide 13 olguya radyoterapi, 3 olguya hormonoterapi uygulandı.

Ortalama takip süresi 41 (9-120) aydı. EGFR negatif hastalarda ortalama sağ kalım 42.4 ay iken, EGFR pozitif hastalarda sağ kalım 47.5 ay olup istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.368). Bu takip süresinde 1 olguda lokal nüks, bir olguda lokal nüks ve ardından akciğer-kemik metastazı, bir olguda da sadece kemik metastazı saptandı. Bu olguların özellikleri Tablo 2'de verildi.

Tartışma

MMK, malign epitelyal ve mezenkimal doku komponentlerinden oluşan heterojen bir gurup neoplazmdır[1]. Sıklıkla 50 yaş üzeri kadınlarda görülmekte olup literatürde bildirilen en genç olgu 16 yaşındadır[5,6].

Klinikte hızlı büyüyen kitleler şeklinde görülür. Tümör çapı 1-20cm (ortalama 5cm) arasındadır [7]. Aksiller lenf nodu tutulumu, invaziv duktal karsinomlara göre daha düşük olup lenf nodu tutulumunda karsinomatöz komponent daha baskındır [5]. Bizim çalışmamızda ortalama tümör çapı 37.5 mm olup aksiller lenf nodu tutulumu düşüktü. Tanı anında ortalama tümör çapı invaziv duktal kanserlere (İDK) göre daha büyük olsada cerrahi tedavi, aksiller lenf nodu diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi İDK'lere benzemektedir[8].

MMK, tipik olarak grade yüksek veya kötü diferensiyedir[5]. Lokal nüks oranları ilk 2-5 yıl içinde %35-62 arasındadır[9]. Erken hematojen yayılım ile metastaz sıklıkla akciğer ve kemiklerdedir. Özellikle sarkomatoid spektrumların baskın olduğu tiplerde hematojen yayılım daha fazladır [7]. Bizde nüks olan olgularımızı incelendiğimizde; iki olguda ilk 2 yılda sistemik metastaz gelişirken, bir olguda 4 yılda lokal nüks olduğunu gördük. Metastaz gelişen olgularımızda tipik olarak sarkamotoid spekturum baskındı. MMK'de hormon reseptörleri, glandüler epitelyal komponentlerin yokluğuna bağlı olarak sıklıkla negatifdir. Her2 overekspresyon oranı ise değişken olup Yanni Song ve ark.'larının [7] yaptığı çalışmada %26 oranında bildirilmiştir. Bizim olgularımızda ise HER2 pozitiflik oranı düşük (%5.3) olup literatür ile uyumluydu. Metaplastik meme kanserlerinin %64-96'ı triple negatifdir. Ancak MMK'de triple negatif meme kanserlerine göre bazal markırlardan CK14 (%61.7 vs %26.7), CK17 (%58.3 vs %30.0) ve EGFR (%93.3 vs %65) ekspresyonu daha yüksektir. Ayrıca MMK'de c-kit (%53.3), caveolin-1 (68.3) ve VEGF ekspresyonu da (%75) görülmektedir[8]. Bizde olgularımızı incelediğimizde sadece 16 olgunun 9'da EGFR ekspresyonu bakıldığını gördük. Bu nedenlede EGFR ekspresyon oranının literatürde bildirilen oranlardan daha düşük (%21.1) olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca literatürde EGFR ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmişsede; biz çalışmamızda vaka sayısının az olmasına bağlı olarak EGFR pozitif ve negatif hastalar arasında sağ kalım farkı gösteremedik.

Evre 1-2 MMK'de adjuvan kemoterapi ile hastalıksız ve genel sağ kalımda fayda gösterilmişse de, sağ kalım sonuçları benzer evre IDK göre daha kötüdür [11-12-13]. Ancak intratumoral heterojenite ve fenotipik olarak subklon farklılıklarına bağlı nedenlerle optimal bir rejim belirlenememiştir [11]. Bu nedenle de çalışmalar yeni kemoterapi seçenekleri için reseptör araştırmalarına yönelmiştir. Bu hedef reseptörlerden biriside Her ailesinden EGFR (Her-1)'dir. EGFR ekspresyonu MMK'de diğer meme kanseri tiplerine göre daha fazla görülür. Bu yüksek ekspresyon oranı MMK'nin EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine sensitif olabileceğini düşündürmektedir [14-15-16]. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde EGFR tirozin kinaz inhibitörleri için prediktif bir markır oduğu gösterilen EGFR mutasyon oranı triple negatif meme kanserinde %11.4 olarak bildirilsede, MMK'de bu oran çok daha düşüktür.[17,18,19]. Reis-Filho ve arkadaşları [19] 47 MMK'li olgunun olduğu bir seride EGFR'nin ekson 18,19, 20 ve 21'de aktif bir mutasyon saptayamamışlardır.

Sonuç olarak, nadir görülen bir tümör tipidir. Patolojik tanıda immunohistokimyasal boyama önemlidir. Tedavisi invaziv duktal adenokanserlere benzerlik göstersede lokal nüks ve metastaz oranının daha yüksek olması nedeniyle tedavi de yeni yaklaşımlar için moleküler belirteçlere ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Huvos AG, Lucas JC, Foote FW. Metaplastic breast carcinoma: Rare form of mammary cancer. NY State J Med 1973;73:1078-82.
2. Dhruvil RS, Warren HT, and Steve RM. Treatment Options for Metaplastic Breast Cancer. ISRN Oncology 2012;11:1291-9.
3. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast I: Matrix-producing carcinoma. Human Pathol 1989;20:628-35.
4. Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brıto J A et al. Metaplastic carcinoma of the breast,an unusual disease with worse prognosis: the experience of the european Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2007;101:349-53.
5. Adher DS, AMR N, El W, Asma MT, Mohamed MR, Adnan AE. Metaplastic carcinoma of the breast Clinical presentation, treatment results and prognostic factors. Acta Oncologica 2006;45:188-95.
6. Karaman N, Yılmaz KB, Kebat T, Hüseyinova S, Özaslan C. 16 yaşında bir bayan

hastada memenin metaplastik karsinomu. Meme Sağlığı Dergisi 2007;3(1):35-7.
7. Yanni S, Xiaolong L, Guoqiang Z, Hongtao S, Yanlv R, Xiaoguang H et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. World J Surg Oncol 2013;11(129):1-9.
8. Beaty J D, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical signifance. Amerıcan Journal of Surgery 2006;191:657-64.
9. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, World LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. Ann Oncol 1999;10:413-9.
10. Kim J Y, Kim T, Yoon Cho E. Comparative study of metaplastic breast carcinoma and triple-negative breast carcinoma using histologic and ımmunohistochemical analyses. Korean J Pathol 2010;44:605-12.
11. Park JM, Han BK, Moon WK, Choe YH, Ahn SH, Gong G. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic and sonographic findings. J Clin Ultrasound 2000;28:179-86
12. Gutman H, Pollock RE, Janjan NA, Johnston DA et al. Biologic distinctions and therapeuticimplications of sarcomatoid metaplasia of epithelial carcinoma of the breast. J Am Coll Surg 1995;180:193-9.
13. Esbah O, Turkoz FP, Turker İ, Durnali A, Ekinci AS, Bal Ö et al. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. Asian Pacific J Cancer Prev 2012;13(9):4645-49.
14. Leibl S, Moinfa F. Metaplastic breast carcinomas are negative for Her-2 but frequently express EGFR (Her-1): potential relevance to adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors? J Clin Pathol 2005;58:700–4.
15. Gilbert JA, Goetz MP, Reynolds CA, Ingle JN, Giordano KF, Suman VJ et al. Molecular analysis of metaplastic breast carcinoma: high EGFR copy number via aneusomy. Mol Cancer Ther 2008;7(4):944-51.
16. Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, Lambros MB Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. Breast Cancer Res 2005;7(6):1028-35.
17. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304:1497-500.
18. Teng YH, Tan W, Thike A, Cheok P, Tse GM, Wong N et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in triple negative breast cancer: possible implications for targeted therapy. Breast Cancer Res 2011;13:1-9.
19. Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, Milanezi F, Carvalho S, Savage K et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. J Pathol 2006;4:445-53.

How to cite this article:
Avcı N, Ulaş A, Ordu Ç, Aydın T, Tolunay Ş, Ustaalioğlu Oven BB, Kurt E, Evrensel T. Metaplastic Breast Cancer and EGFR Expression. J Clin Anal Med 2015;6(5): 616-9.