Mikropapiller Karsinomda Patogenez, Histolojik ve Klinik Özellikler

Micropapillary Carcinoma: Pathogenesis, Histological and Clinical Features

Kemal BEHZATOĞLU, Ezgi HACIHASANOĞLU

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

İnvaziv mikropapiller karsinom, ilk defa 1993 yılında tanımlanan, meme, mesane, akciğer, tükürük bezleri, over gibi pek çok anatomik bölgede görülen nadir bir karsinom tipidir. Histolojisi, fibrovasküler koru olmayan hücre kümeleri ve onları çevreleyen, lenfatik kanalları andıran boşluklar ile karakterizedir. Mikropapiller karsinom, genellikle bulunduğu organın konvansiyonel karsinomu veya diğer karsinom varyantları ile bir arada görülmektedir. Saf mikropapiller karsinom oldukça nadirdir. Odaksal da olsa mikropapiller büyüme paterni gösteren tümörlerin lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapma eğilimi konvansiyonel karsinomlardan yüksektir. Tümöründe invaziv mikropapiller komponent bulunan hastalar ileri evrede prezente olmakta ve aynı organın konvansiyonel karsinomlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük oranda sağkalım göstermektedir. Agresif seyir gösteren bu karsinom tipinin tanınması hasta takibi ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemede mikropapiller karsinomun patogenezi değerlendirilmiş, farklı organ ve bölgelerdeki mikropapiller karsinomların klinik, histolojik ve immunohistokimyasal özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mikropapiller karsinom, Patogenez, İmmunhistokimya, Klinik, Tedavi

ABSTRACT

Invasive micropapillary carcinoma is a rare variant of carcinoma which was first described in 1993. It has been recognized in various anatomic sites including breast, urinary bladder, lung, salivary glands and ovary, since then. Histologically, it is characterized by tight clusters of neoplastic cells and clear spaces around them resembling lymphatic vessels. Micropapillary growth pattern is usually mixed with conventional carcinoma or other variants of carcinoma. Pure micropapillary carcinoma is very rare. Tumors with micropapillary growth pattern tend to make lymphovascular invasion, lymph node metastasis more frequently than conventional carcinomas. Furthermore, patients present with high-stage disease and have poor prognosis compared to patients with conventional carcinoma of the same organ. Recognition of this aggressive type of carcinoma is important for treatment choice and clinical follow-up of the patient. This review discusses the pathogenesis, clinical, morphological, and immunohistochemical features of micropapillary carcinoma of various organs/sites.

Key Words: Micropapillary carcinoma, Pathogenesis, Immunohistochemistry, Clinical features, Treatment

GİRİŞ

İnvaziv mikropapiller karsinom (İMPK), özellikle son 20 yılda oldukça ilgi çeken agresif bir özel karsinom tipidir. Özellikle ileri evrede saptanması, yüksek lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz oranları ile dikkat çeken mikropapiller karsinom, ilk kez 1993 yılında Siriaunkgul ve Tavassoli tarafından memede tarif edilmiştir (1). Memede farklı bir antite olarak tanımlanmasından sonra mesane, akciğer, tükürük bezi, gastrointestinal sistem gibi birçok anatomik bölgede çok sayıda olgu bildirilmiştir (1-21). Bu yazıda genelde İMPK ifadesini daha çok kullanacağız. Çünkü meme ve tükürük bezi duktal karsinomlarında ve

mesane ürotelyal karsinomlarında in situ karsinom olarak da görülebilmektedir.

Mikropapiller karsinom; morfolojik olarak, çevresinde stromal yarıklar bulunan, gerçek fibrovasküler çatısı olmayan neoplastik hücre kümeleri ile karakterizedir (13). Bu farklı morfolojinin tümör hücrelerinde görülen ters hücre polarizasyondan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Konvansiyonel karsinomlardan farklı olarak, mikropapiller karsinom hücrelerinin stromaya bakan yüzlerinde membranöz MUC1 ekspresyonu izlenmektedir (14). Bu özelliklerin; mikropapiller karsinom hücrelerinin stromadan kolaylıkla ayrılarak yayılmalarında, yaygın lenfovasküler invazyon

ve erken lenf nodu metastazı yapmalarında etkili olduğu düşünülmektedir (14,21). Lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz kapasitesi yüksek olduğundan invaziv mikropapiller karsinomun tümördeki oranına bakmaksızın patoloji raporlarında bildirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

MORFOLOJİ

İnvaziv mikropapiller patern, fibrovasküler koru olmayan sıkı paketlenmiş hücre kümeleri ve onları çevreleyen, küçük ve dilate lenfatik kanalları andıran boşluklar ile karakterizedir (Şekil 1,2) (1,2,12). Bu boşlukların vasküler kökenli olmadığı immünohistokimyasal olarak endotelial belirteçler (CD31 ve FaktörVIII) ile boyanmamaları ile kanıtlanmıştır (17). IMPK için tanımlayıcı bir özellik olan bu boşluklar fiksasyon artefaktıdır ve frozen kesitlerde bu

boşluklar izlenmemektedir (18). Stroma genellikle “köpüksü” (spongy) olarak tanımlanmakta, çevre dokuda desmoplazi çok nadiren görülmektedir (19). Neoplastik hücrelerde sitoplazma eozinofilik, nükleus/sitoplazma oranı yüksek olup pleomorfizm ve atipi orta derecededir. Mitotik aktivite ise değişkenlik göstermektedir. Memenin invaziv mikropapiller karsinomlarının %42-62’sinde izlenen psammom cisimleri, akciğerin invaziv mikropapiller karsinomlarında nadir olarak görülmekte, mesane ve tükürük bezindeki olgularda ise görülmemektedir (2-4,8,11,12).

Saf IMPK oldukça nadirdir. Mikropapiller karsinom genellikle akciğerde adenokarsinom, memede ve tükürük bezinde duktal karsinom, mesanede ürotelyal karsinom gibi bulunduğu organın konvansiyonel karsinomları ile birlikte görülmektedir (2-4,6,7,20). Ayrıca lokalize olduğu organda in situ

Şekil 1: Parotiste duktuslar içinde in situ mikropapiller karsinom alanı.

Şekil 2: Parotiste invaziv ve in situ mikropapiller karsinom alanları yan yana.

Şekil 3: Stromada artifisial boşluklar içinde, fibrovasküler koru içermeyen mikropapilla yapıları oluşturan malign hücreler.

Şekil 4: Geniş nekroz alanları içeren mikropapiller paternde malign hücre grupları.

mikropapiller karsinom şeklinde de karşımıza çıkabilir (Şekil 3,4). Bu olgularda mikropapiller komponent ile tümörün diğer komponenti arasında keskin bir geçiş izlenmektedir ve IMPK odağı tümörün merkezinden çok çevresinde gözlenmektedir (3,6). Mikropapiller büyüme paterni içeren karsinomlarda, vasküler boşluklar ve metastatik alanlarda sıklıkla mikropapiller morfoloji izlenmektedir (2,3,6,7).

PATOGENEZ

İnvaziv mikropapiller karsinomun kendine özel morfolojisini oluşturan önemli faktörlerden biri neoplastik hücrelerin ters polarizasyon göstermesidir. Ters polarizasyon, tümör hücrelerinin stromaya bakan yüzlerinde apikal sekretuar özelliklerin görülmesidir (14,21). Hücre polarizasyonundaki bu değişiklik, elektron mikroskopik olarak hücrelerin stromal yüzlerinde çok sayıda mikrovillus varlığının gösterilmesi ile ortaya konmuştur (19). Ayrıca, normal epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde eksprese edilen bir glikoprotein olan MUC1 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada mikropapiller karsinom hücrelerinin stromaya bakan yüzlerinde boyanma görülmüştür (14,21). Konvansiyonel karsinomların ise hiçbirinde MUC1 ile stromal boyanma görülmemiştir (14,21). Bu bulgular da ters polarizasyonun IMPK'un karakteristik bir özelliği olduğunu doğrulamaktadır. Ters polarizasyon özelliğinin aynı zamanda hücrelerin stromadan ayrılmasını kolaylaştırdığı ve bu yolla lenfovasküler invazyonu ve lenf nodu metastazını artırdığı öne sürülmektedir (14,21). Bu düşünce, invaziv mikropapiller komponentin genellikle tümörün invaziv ucunda yer alması ile de desteklenmektedir. Ayrıca, küçük bir alanda da olsa invaziv mikropapiller morfoloji gösteren tümörlerin, aynı boyutlardaki konvansiyonel karsinomlardan daha yüksek oranda lenf nodu metastazı göstermesi de bu özellikler ile açıklanmaktadır (22). Patogenezde rol oynayabilecek ve prognostik önemi olabilecek ERBB2 (HER2) amplifikasyonu ve klinik önem gösterebilecek vasküler endotelyal büyüme faktörü-C, p53 ve N-kadherin gibi moleküllerin patogenezdeki etkileri organlara ait bölümlerde ayrıca tartışılacaktır.

MEMENİN İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOMU

Memede invaziv mikropapiller karsinom terimi ilk defa 1993 yılında Siriaunkgul ve Tavassoli tarafından kullanılmıştır (1). Stromal boşluklar içinde yer alan, gerçek fibrovasküler koru olmayan küçük papiller yapılar ile karakterize olan bu karsinom türü yüksek oranda lenf nodu metastazı, nüks ve uzak metastaz görülmesi nedeniyle önem taşımaktadır (19,23).

İnvaziv meme karsinomu tiplerinin %3-6'sına mikropapiller büyüme paterni eşlik etmektedir (24). Saf IMPK sıklığı ise bir çalışmada % 0,9 olarak bildirilmektedir (25). IMPK görülen olguların çoğunluğu invaziv duktal karsinom (IDK) NOS, daha azı ise IDK'un tubuler, papiller, müsinöz varyantları ile birliktelik göstermekte olup nadiren, invaziv lobüler

karsinomda da mikropapiller komponent izlenmektedir (6,7,11,20).

Mikropapiller karsinom komponentinin nükleer özellikleri genellikle eşlik eden duktal komponente benzer ve yüksek derecelidir (6-11). Duktal karsinoma in situ (DKIS) %53-80 oranında görülmekte olup çoğunlukla mikropapiller, kribriiform veya papiller tiptedir (1,7,8,18,20). Komedonekroz sıklıkla mevcuttur (1,7,8). DKIS varlığının saptanması, overin seröz papiller karsinomundan ve diğer organlardan metastaz olasılığını dışlamak açısından da önemlidir.

IMPK'un agresif davranışına uygun olarak, bu olguların yarısından fazlasında yüksek oranda p53 protein ekspresyonu görüldüğü bildirilmiştir (8-10). IMPK'un agresifliğinin başka bir kanıtı ise bir adezyon molekülü olan N-kadherin'in aşırı ekspresyonudur (26).

İnvaziv mikropapiller büyüme paterni gösteren tümörlerin yüksek derecede lenfotropik olduğu bilinmektedir (14). Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IMPK hücrelerinin yeni lenfatik damar yapımını indükleyen vasküler endotelyal büyüme faktörü-C sentezi yaptığı ortaya konmuştur; yeni yapılan lenfatik damarların tümör invazyonuna daha duyarlı olduğu ve bu yolla lenf nodu metastazını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (27). Lenfovasküler invazyon sıklığı, çeşitli çalışmalarda farklı bulunmuş olup %15-80 arasında değişmektedir (1,6-9,11,20). Ayrıca, IMPK komponenti içeren meme karsinomu olgularında aksiller lenf nodu metastazının %95 oranında görüldüğünü bildiren bir çalışma da mevcuttur (28). Tipik olarak çoklu lenf nodu metastazı görülmektedir (ortalama sayı>4) (1,6,7,9,18,20,28). Chen ve ark. (29) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise IMPK komponenti içeren meme karsinomu olguları ile IDK NOS tanısı alan olguların klinikopatolojik özellikleri ve prognozları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, IMPK komponenti içeren tümörlerde, diğer grubu göre, tümör çapının daha büyük olduğu (3,38 cm-2,39 cm), lenf nodu metastazının daha sık görüldüğü (%84,45-%50) ve lenfovasküler invazyonun daha belirgin olduğu (%69-%26) ortaya konmuştur. Ayrıca iki grup arasında metastaz görülen lenf nodu sayısı açısından da anlamlı fark tespit edilmiştir (14-3). Ayrıca IMPK komponenti içeren meme karsinomu olgularının, IDK NOS olgularına göre daha düşük sağkalım oranına sahip olduğu bildirilmiştir (29). Farklı çalışmalarda, lokal nüks oranının %71, deri ve göğüs duvarı nüksü oranının ise %90 olduğu ortaya konmuştur (8,11).

Dünya Sağlık Örgütü 2012 meme tümörleri histolojik sınıflamasında IMPK tanısı koymak için gereken invaziv mikropapiller komponent oranı %50 olarak belirlenmiştir (24). Yarıdan fazla oranda mikropapiller komponent içeren olgular mikst invaziv tümör olarak raporlanmaktadır. Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tümördeki IMPK miktarı ile lenf nodu metastazı, rekürrens ve uzak metastaz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamasına

rağmen, IMPK oranı arttıkça bu parametrelerin oranının da arttığı gözlenmiştir (29). IMPK komponenti içeren tümörlerin IDK NOS tümörlere göre daha agresif seyretmesi ve tümördeki IMPK miktarının klinik davranışta az da olsa rolü olduğunun gösterilmesi nedeniyle meme karsinomlarında invaziv mikropapiller patern varlığının ve oranının raporda belirtilmesi önerilmiştir (29).

Thor ve ark. IMPK da görülen genetik değişiklikleri araştırdıkları bir çalışmada, 16 olgunun tümünde kromozom 8'in kısa kolunda kayıp gözlemlenmişler ve bu bölgedeki gen kaybının IMPK fenotipinden veya agresif davranıştan sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (30).

MIKROPAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM

Mikropapiller ürotelyal karsinom (MPÜK) ilk kez 1994 yılında Amin ve ark. tarafından tarif edilen, nadir fakat klinik olarak önemli bir ürotelyal karsinom varyantıdır (2,31). Literatürde bugüne kadar mesane, üreter ve renal pelviste 400'den fazla MPÜK olgusu bildirilmiş olup MPÜK sıklığı %0,7-8 arasında bildirilmektedir (12,32-41). Erkeklerde daha sık görülmekte olup (E/K: 6/1), ortalama yaş 67,6 dır (2,12,32-41). MPÜK da dahil olmak üzere mesane kanserinin en sık semptomu hematuridir (2).

MPÜK genellikle ileri evrede görülmektedir, tanı anında olguların %50'sinden fazlası evre pT3 veya pT4'tür (12,34-36). Lenf nodu metastazı sıklığı fazladır, sistektomi yapılan olguların %27,3'ünde lenf nodunda tümör infiltrasyonu bildirilmiştir ve mikropapiller komponentin odaksal olarak izlendiği tümörlerde bile metastatik lenf nodlarında genellikle mikropapiller morfoloji izlenmiştir (39). MPÜK'un prognozu oldukça kötüdür. Kamat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %54 ve %27 oranında bulunmuştur (39). Bu özellikler MPÜK'un agresif davranışını göz önüne sermektedir.

MPÜK diğer organlarda görülen mikropapiller karsinomlara benzer şekilde, sıkıca paketlenmiş, çevrelerinde belirgin retraksiyon artefaktı bulunan neoplastik hücre kümeleri şeklinde tanımlanmaktadır (2). Tümör hücrelerinin sitoplazmaları eozinofilik-berrak görünümündedir ve overin papiller seröz karsinomunda sık görülen psammom cisimleri MPÜK'da izlenmemektedir (2). Anjiolenfatik invazyon olguların çoğunda mevcut olup özellikle de tümör kitlesinin çevresinde saptanmaktadır (2).

MPÜK'un saf halde görülmesi oldukça nadirdir, en sık konvansiyonel ürotelyal karsinom ile birliktelik göstermektedir. Bunun dışında adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom ve andiferansiye karsinoma da eşlik edebilmektedir (12,35,36,42). Tümördeki MPÜK oranının prognoza etkisinin araştırıldığı 38 olguluk bir çalışmada, MPÜK'un tümörün %50'sinden fazlasını oluşturduğu hastaların görece mortalite riskinin, MPÜK komponenti %50'den az olan hastalarla

karşılaştırıldığında 2,4 kat fazla olduğu ortaya konmuştur (35).

İdrar sitolojisinde; MPÜK, papiller kümeler halinde düşmüş, pleomorfik nükleus ve artmış nükleus/sitoplazma oranına sahip malign ürotelyal hücreler şeklinde görülmektedir (43). Bununla birlikte, MPÜK'un lamina propriaya yayılma eğilimi ve her zaman yüzeyde lezyon yapmaması nedeniyle idrar sitolojisi ile çok sayıda MPÜK olgusunun atlanacağı düşünülmektedir (40).

Mikropapiller karsinomların immünohistokimyasal profilinin araştırıldığı bir çalışmada, MPÜK için en duyarlı belirteçin, olguların %92'sinde membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma gösteren pan-üroplakin olduğu ortaya konmuştur (13). Meme, akciğer ve over gibi diğer organlara ait invaziv mikropapiller karsinomlar üroplakin ile boyanmamakta ve bu özelliği ile MPÜK için özgün bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (13). Konvansiyonel ürotelyal karsinomlarda olduğu gibi MPÜK'larda da sitokeratin 7, sitokeratin 20, EMA ve Leu-M1 ile boyanma izlenmektedir (12,13,34,37,44). Bunun yanında, bazı çalışmalarda MPÜK'ların genellikle adenokarsinomlarla ilişkili olan CA125 ile boyanma gösterdiği bildirilmiştir (34,45). Bazı yazarlar bu bulguları ve 34BE12'nin genellikle pozitif boyanmasını göz önüne alarak, MPÜK'un, glanduler diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinomun özel bir formu olduğunu öne sürmüşlerdir (34, 44). MPÜK olgularının %40'ından fazlasında ERBB2 (HER2) amplifikasyonu olduğu bildirilmektedir (46-48). Schneider ve ark. tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, HER2 amplifikasyonu gösteren MPÜK olgularının 5 yıllık sağkalımı %0 iken, HER2 amplifikasyonu göstermeyen MPÜK olgularında 5 yıllık sağkalımın %40 olduğu ortaya konmuştur (49). Bu son çalışmalar, HER2'nin MPÜK'un hedefe yönelik tedavisinde aday olabileceğini göstermektedir.

MPÜK'un ayırıcı tanısında en zorlayıcı olgu retraksiyon artefaktı gösteren konvansiyonel ürotelyal karsinomdur. Konvansiyonel ürotelyal karsinom tipik olarak nükleusların gelişigüzel dağıldığı, değişik boyut ve şekillerde, çok katmanlı yuva (nest) yapıları ile karakterizedir. MPÜK'da ise hücre kümeleri çok daha küçüktür, genellikle papiller görüntü hakimdir ve nükleuslar yuva yapılarının dış kısmına polarizedir. Retraksiyon artefaktı MPÜK'da çok daha belirgindir. Olguların çoğunda MPÜK diğer mesane kanseri formları ile birliktelik göstermektedir fakat odaksal bile olsa mikropapiller komponentin varlığı raporda bildirilmelidir. Mesanede ikincil olarak gelişen mikropapiller karsinomlar nadir de olsa görülmektedir. Metastaz kuşkusu varsa immünohistokimyasal boyalar tanıda yardımcı olabilir.

Son yıllardaki çalışmalarda, mesane kanserinin agresif bir formu olan MPÜK'un tedavisine erken başlanmasının hastalarda sağkalımı artırdığı ortaya konmuştur. Günümüzde kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinom için uygulanan tedavi protokolü intravezikal BCG tedavisi veya kemoterapi

sonrası takiptir. Fakat MPÜK'un bu ajanlara yanıtı zayıf olmaktadır, bu nedenle bu tedavi protokolü cerrahi tedaviyi geciktirmekte ve sağkalımı azaltmaktadır (31). Kamat ve ark. yaptıkları çalışmalarda, tanıdan hemen sonra sistektomi uygulanan kas invazyonu göstermeyen MPÜK olgularının 10 yıllık sağkalımının %72 olduğunu göstermiştir (39,50). Bu oran, intravezikal BCG tedavisi sonrası sistektomi yapılan hastalarda %0'dır (39,50). Sonuç olarak Kamat ve ark. bu bulguları göz önüne alarak, kas invazyonu olup olmadığına bakılmaksızın tüm MPÜK olgularına hemen radikal sistektomi uygulanması gerektiğini önermektedir (39,50). Bu noktada patoloğlar, MPÜK tanısının etkileri ve önemi konusunda bilinçli olmalıdır.

AKCİĞERİN İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOMU

Akciğerde invaziv mikropapiller karsinom ilk defa Amin ve ark. tarafından, değişik oranlarda mikropapiller komponent içeren 35 primer akciğer adenokarsinomu olgusu sunulan bir çalışmada tanımlandı (3). Tüm olgularda mikropapiller komponent değişik histolojik tiplerdeki (asiner, papiller, solid, bronkoalveolar) adenokarsinoma komşuluk göstermekteydi. İmmünohistokimyasal çalışma uygulanan 15 olguda TTF-1 %80, sitokeratin 7 %93 ve sitokeratin 20 %13 oranında olumlu bulundu. Sitokeratin 20 ile boyanan olgular aynı zamanda sitokeratin 7 ve TTF-1 ile de boyanmaktaydı. Lotan ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise akciğer İMPK olgularının %100'ünün TTF-1 ile boyandığı, diğer organlara ait İMPK'ların ise hiçbirinde boyanmadığı bulunmuş ve bu nedenle akciğer İMPK'u için en duyarlı ve özgün belirteç olarak değerlendirilmiştir (13). Amin ve ark.nın çalışmasında olguların %75'i metastatik hastalık ile saptanmış ve bu metastazların çoğunda mikropapiller morfoloji baskın olarak izlenmiştir (3). Ortalama takip süresinin 25 ay olduğu bu çalışmada, operasyona ek olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan hastaların sadece %28'inde hastalık belirtisi göstermeksizin sağkalım görüldüğü bildirilmiştir. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada, akciğer adenokarsinomunun solid ve mikropapiller varyantları karşılaştırıldığında mikropapiller karsinomun daha kötü sağkalım gösterdiği ve nüksün daha fazla olduğu bildirilmiştir (51,52).

TÜKÜRÜK BEZLERİNİN İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOMU

Tükürük bezlerinde İMPK'a oldukça nadir rastlanmaktadır. Bugüne kadar sayılı olgu bildirilmiştir (4,13,53). Nagao ve ark., tükürük bezinde duktal karsinom ile birliktelik gösteren 14 İMPK olgusu bildirmiştir (4). Bu olguların 12'si parotiste, 2'si submandibuler bezde yer almaktadır. Bu çalışmada invaziv mikropapiller komponenti olan tükürük bezinin duktal karsinomlarının, olmayanlara göre daha agresif seyrettiği ortaya konmuştur. Tüm olgularda lenfovasküler ve perinöral invazyon saptanmıştır; İMPK komponenti olmayan duktal karsinomlarda ise bu oran sırasıyla %33 ve %50'dir.

Ayrıca tüm olgularda tanı anında lenf nodu metastazı mevcut olup, mikropapiller komponenti olmayan olgularda lenf nodu metastazının %60 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Takip edilebilen 13 hastadan 9'u 2 yıl içinde hastalık nedeniyle ölmüş, 1 hastada metastaz görülmüştür. İki hastada 24 ve 26 aylık takip sonrası hastaliksiz sağkalım izlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak, İMPK komponenti içeren duktal karsinom sitokeratin 7 ile boyanmakta, sitokeratin 20 ile boyanmamaktadır. Olguların çoğunda hücreler BRST-2, HER2/neu onkoproteini ve androjen reseptörü ile boyanırken, östrojen ve progesteron reseptörleri ile boyanma izlenmemiştir.

GASTROİNTESTİNAL TRAKTTA İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOM

Literatürde mide ve kolona ait az sayıda İMPK olgusu ile karşılaşmaktadır (54-56). Ayrıca ampullo-pankreatikobilier bölgede de İMPK bildirilmiştir (57). Fakat olgu sayısı gastrointestinal İMPK'un immünohistokimyasal profili ve kliniği hakkında bilgi edinmek için yetersizdir (13). Sitokeratin 7 ile boyanma olmamasının, kolon İMPK'unu diğer organların İMPK'larından ayırmada yararlı olacağı tahmin edilmektedir fakat bu konuda yeterli çalışma yoktur (58). Benzer şekilde, kolonik invaziv mikropapiller adenokarsinomlarda CDX2 ekspresyonu da henüz kapsamlı şekilde araştırılmamıştır. Gastrointestinal İMPK'lar daha çok tanındıkça, bu tümörlerin immünohistokimyasal profili ve kliniği ile ilgili bilgiler de artacaktır.

PRİMERİ BİLİNMEYEN METASTATİK İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOM

Daha önce de belirtildiği gibi, invaziv mikropapiller karsinom komponenti içeren tümörlerin konvansiyonel karsinomlara oranla daha fazla lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yaptığı bildirilmektedir. Primer tümörün sadece küçük bir kısmında mikropapiller morfoloji izlense bile metastazlar saf mikropapiller karsinomdan oluşabilir. Farklı organlara ait İMPK'ların morfolojisinin benzer olması nedeniyle metastatik İMPK olgularında tanıya giderken birçok organ göz önünde bulundurulmalıdır. Primer tümörün orijinini bulmada klinik bilgi yanında immünohistokimyasal çalışma da oldukça fayda sağlamaktadır.

Lotan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, üroplakin, sitokeratin 20, TTF-1, östrojen reseptörü (ER), mammaglobin, WT-1 ve/veya PAX8'den oluşan bir immünohistokimyasal panelin metastatik İMPK'un primerini belirlemek için yeterli olduğu bildirilmiştir (13). Üroplakin, MPÜK'larda %92 oranında boyanma göstermekte olup MPÜK için özgün bir belirteçtir. Akciğer İMPK'u için TTF-1 en özgün ve duyarlı belirteç olarak bulunmuştur. Meme ve over İMPK'larında ER ile boyanma oranları sırasıyla %88 ve %92'dir. Meme için özgün tek belirteç olan mammaglobin ile meme İMPK'larında %56 oranında boyanma izlenmiştir. Over İMPK'larında WT-1 ile %91, PAX8 ile %100 oranında boyanma mevcuttur. Bu

iki belirteç de over IMPK'ı için özgündür. Sitokeratin 20 ile boyanan ürotelyal IMPK'ların tümünün üroplakin ile boyanması ve mammaglobin ile boyanan meme olgularının genellikle ER ile de boyanması nedeniyle immünohistokimyasal panel 4 belirtece indirilebilir (üroplakin, TTF-1, ER, WT-1/PAX8).

SONUÇ

Mikropapiller karsinom, kötü prognoz gösteren agresif bir karsinom tipidir. Odaksal olsa dahi mikropapiller patern içeren tümörlerde, konvansiyonel karsinoma göre daha fazla lenf nodu metastazı, nüks ve uzak metastaz görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca bu morfolojiyi gösteren tümörlerin sağkalım oranları konvansiyonel karsinomlardan genelde daha düşüktür. Tüm bu nedenlerden ötürü, tümördeki mikropapiller komponentin tanınması ve raporda bildirilmesi hastanın takibi ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 1993;6:660-2.
2. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, Ordóñez NG, Ayala AG. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:1224-32.
3. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordóñez NG, Ro J, Ayala AG, Ro JY. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:358-64.
4. Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, Kay PA, Minato H, Serizawa H, Lewis JE. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct variant with biologic significance. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:319-26.
5. Luna-Moré S, de los Santos F, Bretón JJ, Cañadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53, and Bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. *Pathol Res Pract.* 1996;192:27-32.
6. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V, Visscher D. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;14:836-41.
7. Walsh MM, Bleiweiss JJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an under-recognized entity. *Hum Pathol.* 2001;32:583-9.
8. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, Merino MJ. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 1999;12:499-504.
9. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology.* 2004;44:18-23.
10. De la Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, Oguma M, Sakamoto K, Suzuki T, Hirakawa H, Orita Y, Ohuchi N, Sasano H. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int.* 2004;54:90-6.
11. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:857-66.
12. Johansson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol.* 1999;161:1798-802.
13. Lotan TL, Ye H, Melamed J, Wu XR, Shih IeM, Epstein JI. Immunohistochemical panel to identify the primary site of invasive micropapillary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1037-41.
14. Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R, Grignon D, Sarkar F, Cheng J, Adsay V. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol.* 2004; 17: 1045-50.
15. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1331-45.
16. Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathological analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:725-36.
17. De la Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, Oguma M, Sakamoto K, Suzuki T, Hirakawa H, Orita Y, Ohuchi N, Sasano H. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int.* 2004;54:90-6.
18. Tresserra F, Grases PJ, Fábregas R, Fernández-Cid A, Dexeus S. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20:205-8.
19. Luna-Moré S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract.* 1994;190:668-74.
20. Luna-Moré S, Casquero S, Pérez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol Res Pract.* 2000;196:35-9.
21. Nassar H, Pansare V, Zhang H, et al. The differential expression of surface glycoprotein MUC1 in preinvasive and invasive mammary neoplasia. *Mod Pathol.* 2002;15:44A.
22. Nassar H. Carcinomas with Micropapillary Morphology. *Adv Anat Pathol.* 2004;11:297-303.
23. Fu L, Ikuo M, Fu XY, Liu TH, Shinichi T. Relationship between biologic behaviour and morphologic features of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Chin J Pathol.* 2004;33:21-5.

24. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th. Lyon: IARC Press; 2012.
25. Günhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustün EE, Memis A, Erhan Y. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:927–31.
26. Bleiweiss IJ, Jaffer S, Nagi C, et al. Immunohistochemical evaluation of adhesion molecules in invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 2004;17:24A.
27. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast association of pathologic features with lymph node metastasis. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:740-6.
28. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH 2nd, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol*. 1999;30:1459–63.
29. Chen L, Fan Y, Lang RG, Guo XJ, Sun YL, Cui LF, Liu FF, Wei J, Zhang XM, Fu L. Breast Carcinoma With Micropapillary Features: Clinicopathological Study and Long-Term Follow-Up of 100 Cases. *Int J Surg Pathol*. 2008;16:155-63.
30. Thor AD, Eng C, Devries S, Paterakos M, Watkin WG, Edgerton S, Moore DH 2nd, Etzell J, Waldman FM. Invasive micropapillary carcinoma of the breast is associated with chromosome 8 abnormalities detected by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol*. 2002;33:628–31.
31. Watts KE, Hansel DE. Emerging Concepts in Micropapillary Urothelial Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:182-6.
32. Alkibay T, Sözen S, Gürocak S, Işık Gönül I, Poyraz A, Ure I. Micropapillary pattern in urothelial carcinoma: a clinicopathological analysis. *Urol Int*. 2009;83:300–5.
33. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. *J Urol*. 2000;163:748–51.
34. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2004;45:55–64.
35. Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santesteban FI, Mantilla-Morales A, Hernández-Hernandez DM. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract: a clinicopathologic study of 38 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2005;9:1–5.
36. Holmang S, Thomsen J, Johansson L. Micropapillary carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol*. 2006;175:463–6.
37. Perez-Montiel D, Hes O, Michal M, Suster S. Micropapillary urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Anat Pathol*. 2006;126:86–92.
38. Munakata S, Tahara H, Kojima K, Kishimoto T. Micropapillary urothelial carcinoma of the renal pelvis: report of a case and review of the literature. *Med Sci Monit*. 2007;13:CS47-CS52.
39. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer*. 2007;110:62-7.
40. Guo CC, Tamboli P, Czerniak B. Micropapillary variant of urothelial carcinoma in the upper urinary tract: a clinicopathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:62–6.
41. Heudel P, El Karak F, Ismaili N, Droz JP, Flechon A. Micropapillary bladder cancer: a review of Leon Berard Cancer Center experience. *BMC Urol*. 2009;9:5.
42. Baschinsky DY, Chen JH, Vadmal MS, Lucas JG, Bahnson RR, Niemann TH. Carcinosarcomas of the urinary bladder—an aggressive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1172-8.
43. Ylages LR, Humphrey PA. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A report of three cases with cytologic diagnosis in urine specimen. *Acta Cytol*. 2001;45:599-604.
44. Kuroda N, Tamura M, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, Miyazaki E. Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. *Int J Urol*. 2006;13:1015–8.
45. Sangoi AR, Higgins JP, Rouse RV, Schneider AG, McKenney JK. Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact. *Mod Pathol*. 2009;22:660–7.
46. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, Fergany A, Hansel DE. HER2 gene amplification occurs frequently in micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dualcolor in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2011;24:1111–9.
47. Tschui J, Vassella E, Bandi N, Baumgartner U, Genitsch V, Rotzer D, Seiler R, Thalmann GN, Fleischmann A. Morphological and molecular characteristics of HER2 amplified urothelial bladder cancer. *Virchows Arch*. 2015;466:703-10.
48. Behzatoglu K, Yorukoglu K, Demir H, and Bal N. Human epithelial growth factor 2 reseptor overxpression in micropapillary and other variants of urothelial carcinoma. *Eur Urol Foc*. 2016 (Epub ahead of print)
49. Schneider SA, Sukov WR, Frank I, Boorjian SA, Costello BA, Tarrell RF, Thapa P, Houston Thompson R, Tollefson MK, Jeffrey Karnes R, Cheville JC. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: ERBB2 (HER2) amplification identifies patients with poor outcome. *Mod Pathol*. 2014; 27:758–64
50. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*. 2006;175:881–5.
51. Cha MJ, Lee HY, Lee KS, Jeong JY, Han J, Shim YM, Hwang HS. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:921-8.
52. Sumiyoshi S, Yoshizawa A, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Tsuruyama T, Date H, Haga H. Pulmonary adenocarcinomas with micropapillary component significantly correlate with recurrence, but can be well controlled with EGFR tyrosine kinase inhibitors in the early stages. *Lung Cancer*. 2013;81:53-9.

53. Huq GE, Canberk S, Oznur M, Yildiz P, Bahadır B, Behzatoglu K. Cytologic features of pure micropapillary carcinoma of various organs: a report of eight cases. *Oncol Lett.* 2014;8:705-10
54. Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz C, Honda H, Ise H, Mitsui K, Namiki K, Mikami Y, Moriya T, Sasano H. Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology.* 2005;47:479-84
55. Shimoda M, Okada Y, Hayashi Y, Hatano S, Kawakubo H, Omori T, Ishii S, Sugiura H. Primary invasive micropapillary carcinoma of the stomach. *Pathol Int.* 2008;58:513-7.
56. Khayyata S, Basturk O, Adsay NV. Invasive micropapillary carcinomas of the ampullo-pancreatobiliary region and their association with tumor-infiltrating neutrophils. *Mod Pathol.* 2005;18:1504-11.
57. Ohtsuki Y, Kuroda N, Yunoki S, Murakami S, Mizukami Y, Okada Y, Iguchi M, Lee GH, Furihata M. Immunohistochemical analysis of invasive micropapillary carcinoma pattern in four cases of gastric cancer. *Med Mol Morphol.* 2013;46:114-21.
58. Wen P, Xu Y, Frankel WL, Shen R. Invasive micropapillary carcinoma of the sigmoid colon: distinct morphology and aggressive behaviour. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1:457-60.