

Primer ve Metastatik Meme Kanserlerinde GCDFP-15, ALA, SK7 ve SK20 Boyanma Özellikleri

Staining Features of GCDFP-15, ALA, CK7, CK20, and in Primary and Metastatic Breast Cancers

Mehtat ÜNLÜ¹, Tülay CANDA¹, Ali SEVİNÇ², Ömer HARMANCIOĞLU², Serdar SAYDAM², Mehmet Ali KOÇDOR², İlknur Bilkay GÖRKEN³

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Patoloji, ²Genel Cerrahi ve ³Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalları, İZMİR, TÜRKİYE
Departments of ¹Pathology, ²General Surgery and ³Radiation Oncology, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İZMİR, TURKEY

ÖZ

Amaç: GCDFP-15, ALA, SK7, SK20'nin primer meme karsinomu ve meme karsinomu metastazlarında tanı ve ayırıcı tanıdaki değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 84 primer kadın meme karsinomu, 36 meme karsinomu metastazı, 11 primer meme karsinomu ve bu tümörlerin metastazları ile 10 primer erkek meme karsinomu olgusuna bu belirleyiciler uygulanarak boyanma özellikleri araştırılmıştır.

Bulgular: GCDFP-15 ile primer kadın meme karsinomu olgularının %75'inde, meme karsinomu metastazlarının %58'sinde, erkek meme kanserlerinin ise %70 inde boyanma izlendi. ALA ile primer kadın meme karsinomu olgularının %87'sinde, meme karsinomu metastazlarının %77'sinde, erkek meme kanserlerinin ise %100'ünde boyanma izlendi. SK7 ile kadınlardaki primer meme kanserlerinin %87'sinde, meme karsinomu metastazlarının %86'sında, erkek meme kanserlerinin ise %80'inde boyanma saptandı. SK20 ile primer kadın meme kanserlerinin %5,4'ünde, erkek meme kanserlerinin %10'unda boyanma görüldü. GCDFP-15 (p=0,08), ALA (p=0,75), SK7 (p=0,99) ve SK20 (p=0,65)'nin primer tümörler ile metastazlar arasındaki boyanma oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma oranları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise SK7-SK20 (p=0,00), SK7-GCDFP-15 (p=0,02), ALA-GCDFP-15 (p=0,02), ALA-SK20 (p=0,00) ve SK20-GCDFP-15 (p=0,00)'in primer ve metastatik tümörlerde boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak; memede farklı morfolojideki bir tümörün ayırıcı tanısında, primeri bilinmeyen karsinom metastazlarında, primer meme karsinomu yönünden hormon reseptörleri yanı sıra GCDFP-15 ve ALA'nın birlikte çalışmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Meme karsinomu, GCDFP-15, SK7, SK20, ALA, Metastaz

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to investigate the value of GCDFP-15, ALA, CK7 and CK20 in the diagnosis and differential diagnosis of primary breast carcinoma and breast carcinoma metastases.

Material and Method: Tissues from 84 primary female breast carcinomas, 36 breast carcinoma metastases, 11 primary breast carcinomas and their metastases, and 10 primary male breast carcinomas were stained for GCDFP-15, ALA, CK7 and CK20 and the staining features were analyzed.

Results: GCDFP-15 was stained in 75%, 70% and 58% of the primary female breast cancer, male breast cancer, and metastatic breast cancer cases, respectively. ALA was stained in 87%, 100% and 77% of the primary female breast cancer, male breast cancer, and metastatic breast cancer cases, respectively. CK7 was stained in 87%, 80% and 86% of the primary female breast cancer, male breast cancer, and metastatic breast cancer cases, respectively. CK20 was stained in 5,4% and 10% of the primary female breast cancer and male breast cancer cases, respectively. When the staining levels of the immunohistochemical markers in all the primary and metastatic cancer cases were compared with each other, association between CK7 and CK20 (p=0.00), CK7 and GCDFP-15 (p=0.02), ALA and GCDFP-15 (p=0.02), ALA and CK20 (p=0.00), and CK20 and GCDFP-15 (p=0.00) were found statistically significant.

Conclusion: We suggest that it is useful to perform GCDFP-15 and ALA in addition to the hormone receptors in diagnosing primary breast carcinoma, metastatic carcinoma of unknown primary, and in differential diagnosis of other tumors that have various morphological appearances in the breast.

Key Words: Breast carcinoma, GCDFP-15, CK7, CK20, ALA, Metastasis

GİRİŞ

Meme kansinoları lokal invaziv ve sistemik yayılım gösteren tümörlerdir. İzlemede meme dokusu dışındaki bir organ ya da dokuda tümör geliştiğinde; meme tümörü metastazı?/primeri bilinmeyen metastazı?/primer tümör? ayırımında morfolojik bulgular en önemli tanısal kriteri oluşturmaktadır. Ancak sadece morfolojik değerlendirmeler ile tanı/ayırıcı tanı her zaman mümkün olmamakta ve immün doku kimyasal (İDK) belirleyicilerden yararlanılmaktadır.

Günlük uygulamamızda meme kansinomu öyküsü olan metastatik olgularda morfoloji yanı sıra öncelikle östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR) bakılmakta, bunlar birlikte pozitif ise, meme kansinomu metastazı ile uyumlu olarak rapor edilmektedir (1,2). İnvaziv meme kansinomu tanısı alan olgulara C-erbB-2 rutin olarak uygulanmaktadır (1-3). C-erbB-2 çoğunlukla, kuvvetli ÖR, PR pozitifliği ile zıt olarak negatif bulgu vermektedir. Bu olgular tanısal sorun yaratmayan olgulardır. Bu çalışmada amaçlanan; primeri belli olmayan ya da öyküsünde meme kansinomu olan ancak metastazında meme kansinomu morfolojisine uymayan ya da ikinci bir primer kansinom gelişmiş olgularda, metastazın hangi organın primerine ait olduğunu belirlemede; ÖR, PR negatif olduğunda minimal İDK belirleyicilerden hangilerinin yararlı olabileceğini belirlemektir. Bu bağlamda, özellikle ÖR, PR negatifliğinde Gross cystic disease fluid protein-15 (GCDP-15) (4,5), sitokeratin 7 (SK7), sitokeratin 20 (SK20) (6,7) ve alfa-laktalbumin (ALA)'in (8-11) temel histolojik gruplardaki görülme oranlarını, tanıya katkılarını araştırmayı amaçladık.

Gross cystic disease fluid protein-15, 15000-44000 kilodalton ağırlıkta olan bir grup proteindir ve meme kist sıvılarından izole edilmiştir. CD4 ligandı ve T hücre apoptozunda potent inhibitördür. Normal meme epitelinde GCDP-15 pozitifliği fokal birkaç hücrede, vücuttaki tüm apokrin hücrelerde, memedeki apokrin metaplazi gösteren hücrelerde İDK olarak gösterilmiştir ve bu proteini ekspres eden meme kansinolarının apokrin epitel benzeri işlev kazanmış olabileceği ya da metaplastik apokrin hücrelerden gelişmiş olabileceği düşünülmektedir (12,13). GCDP-15 meme kansinolarının %21-55'inde, apokrin histolojik özellikleri olanların %75-56'sında pozitiflik göstermektedir (14-19). Ayrıca memenin nöroendokrin kansinolarında, vulvanın primer Paget hastalığında, tükürük bezi kansinolarında, deri, bronş, prostat, vezikula seminalis dokularında da gösterilmiştir (4,20-22). GCDP-15 pozitifliği meme tümörlerinde düşük derece ile ilişkilidir (1,23).

Sitokeratinler; moleküler ağırlıklarına göre en azından 20 alt sınıfı bulunan, tüm epitelial hücrelerde izlenen intrasellüler fibröz proteinlerdir. Yüksek oranda SK7 pozitifliği meme kansinoları, akciğer kansinoları, mezoteliomalar, müsin salgılamayan over kansinoları, endometriyum kansinoları, tükürük bezi tümörlerinde, safra yolları ve pankreasta (6,24-27), SK20 pozitifliği kolon kansinolarında (6,28) görülür.

ALA; meme epitelial hücrelerinde sentezlenen, laktos sentez reaksiyonlarında rol oynayan bir süt proteindir. Normal ve laktasyondaki meme epitelinde fibrokistik hastalıkta ve fibroadenomda pozitifdir (8-10). Primer meme kansinolarında ve metastazlarında %67-62 oranında boyanma gösterir (11).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1995-2005 yılları arasında yaklaşık 1700 meme kansinomu olgusu içinden farklı tümör tiplerinden benzer sayıda olacak şekilde meme tümörlü olgular seçildi ve çalışmaya alındı. 84'ü kadın, 10'u erkek toplam 94 primer meme kanseri olgusu ile, 36 meme kanseri metastazı olgusu ve 11 hastanın primer meme kansinomu ve bunların metastazları olmak üzere toplam 141 olgu değerlendirildi. 84 primer kadın meme kansinomu 25'i invaziv lobüler, 25'i invaziv duktal, 25'i medüller ve 9'u müsinöz kansinom idi. Meme kanseri metastazlarının 8'i plevra, 5'i endometriyum, 5'i lenf düğümü, 5'i kemik, 3'ü over, 3'ü merkezi sinir sisteminde, birer olgu ise mide, karaciğer, kemik iliği, bronş, mediasten, deri, göğüs duvarında yerleşim göstermekteydi. Meme kanseri metastazı olgularının 35'inde primer meme kansinomu öyküsü vardı. Göğüs duvarı yerleşimli olguda ise önceden meme kanseri tanısı yoktu.

İmmünohistokimyasal (İDK) boyama: İDK boyama için Poli-L-lizin kaplı lamlara hazırlanan 4 µm'lik kesitlere streptavidin-biotin-immünoperoksidaz yöntemi ile GCDP-15 için (DBS, Pleasanton, CA, USA) 1/30 dilüsyon, SK7 için (ImmunoVision, Brisbane, CA, USA) ve SK20 için (ImmunoVision, Brisbane, CA, USA) 1/50 dilüsyon ve ALA için (Novus, Littleton, CO, USA) 1/50 dilüsyon ile hazırlanan primer antikorlar uygulandı.

İmmün reaktivitenin değerlendirilmesi: İDK reaksiyonun skorlanmasında tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve boyanma yoğunluğu ayrı ayrı semikantitatif olarak değerlendirildi. Tümör dokusundaki boyanma yaygınlığı; %25'in altında fokal, %25-50 arası orta, %50-75 belirgin ve %75'in üzeri boyanmalar diffüz olarak gruplandırıldı. Boyanmanın yoğunluğu ise; zayıf boyanmalar için bir pozitif

(+), orta şiddette boyanmalar için iki pozitif (++), şiddetli boyanmalar için üç pozitif (+++) olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı IBM uyumlu bilgisayarda yapıldı. Olasılık sınırı olarak 0.05 ve altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki farklar Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi.

BULGULAR

GCDFP-15: 84 primer kadın meme karsinomu olgusunun 63'ünde (%75) GCDFP-15 ile boyanma izlendi (Tablo I). İnvaziv lobüler karsinomlarda %84, duktal karsinomlarda %68, müsinöz karsinomlarda %100 ve medüller karsinomlarda %64 boyanma oldu. Boyanma yaygınlığı %52 fokal, %20,5 diffüz, boyanma yoğunluğu %46 (+++), %19 (+) idi (Şekil 1). On primer erkek meme karsinomu olgusunun 7'sinde (%70) GCDFP-15 ile boyanma görüldü. Boyanma yaygınlığı fokal-diffüz basamakları arasında eşit dağıldı. Boyanma yoğunluğu %20' sinde (+++), %20'sinde (+) idi (Şekil 2). 36 meme karsinomu metastazı

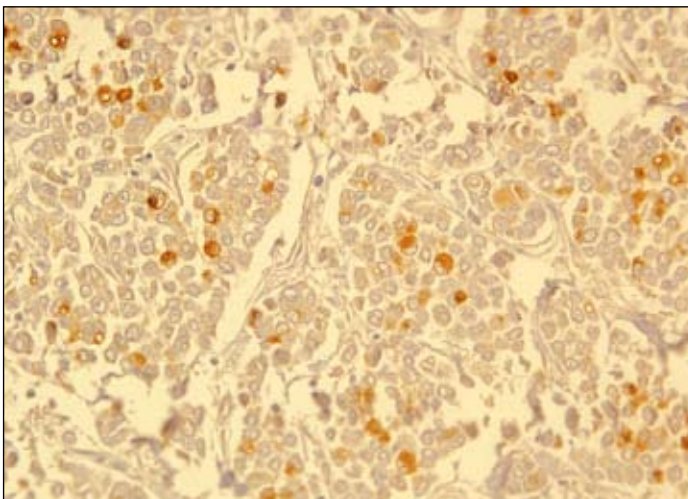
olgusunun 21'inde (%58) GCDFP-15 ile boyanma görüldü. %52'si fokal, %14'ü ise diffüz boyandı. Boyanma yoğunluğu ise %48'inde (+++), %24'ünde (+) idi (Şekil 3). Metastatik tümörlerde boyanma oranı daha düşük görünmekle birlikte istatistiksel analizde anlamlı fark bulunmadı (p=0,08).

11 hastanın memedeki primer karsinomunda ve metastazında GCDFP-15 boyanma özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

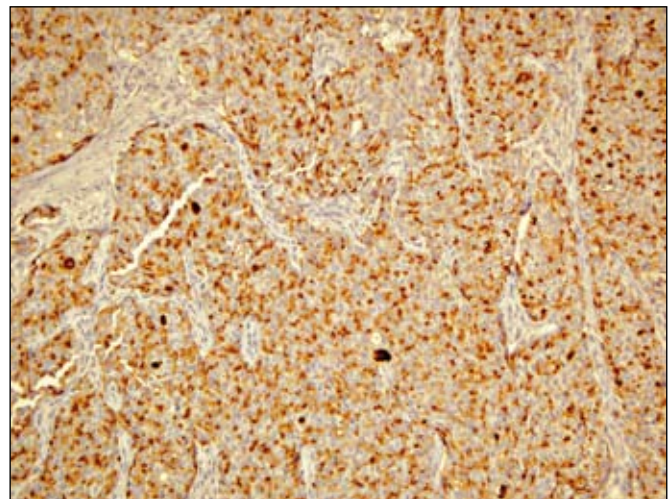
SK7: 84 kadın primer meme karsinomu olgusunun 73'ünde (%87) SK7 ile boyanma izlendi. İnvaziv lobüler karsinomlarda %76, duktal karsinomlarda %88, müsinöz karsinomlarda %88 ve medüller karsinomlarda %96 oranında boyanma saptandı (Şekil 4). Boyanma yaygınlığı %12 fokal, %68 diffüz, boyanma yoğunluğu %58'i (+++) ve %21 (+) idi. On primer erkek meme karsinomu olgusunun 8' inde (%80) SK7 pozitif idi. %70'i diffüz, %80'i de (+++) boyandı. 36 meme karsinomu metastazı olgusunun 31'inde (%86) SK7 ile boyanma görüldü. Boyanma yaygınlığı %11 fokal, %50 diffüz, boyanma yoğunluğu %81 (+++), %6 (+) idi. Primer tümör ve metastazlarında gözlenen çok yakın

Tablo I: Primer meme kanseri ve meme kanseri metastazı olgularında İDK olarak GCDFP-15, SK7 ve SK20 boyanma oranlarının karşılaştırılması

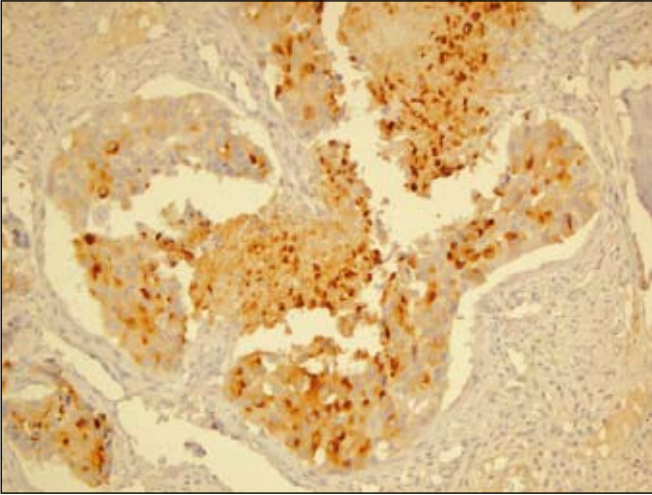
	Primer kadın meme kanserinde (84 olgu)	Primer erkek meme kanserinde (10 olgu)	Meme kanseri metastazlarında (36 olgu)
GCDFP-15	63/84 (%75)	7/10 (%70)	21/36 (%58,3)
ALA	73/84 (%87)	10/10 (%100)	28/36 (%77)
SK 7	73/84 (%87)	8/10 (%80)	31/36 (%86)
SK 20	3/84 (%3,1)	2/10 (%5,4)	2/36 (%5,4)



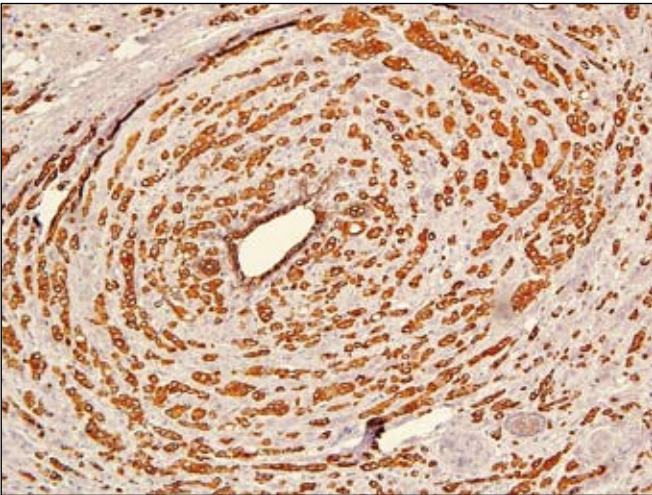
Şekil 1: İnvaziv lobüler meme karsinomunda GCDFP-15 ile fokal (+++) boyanma (x400)



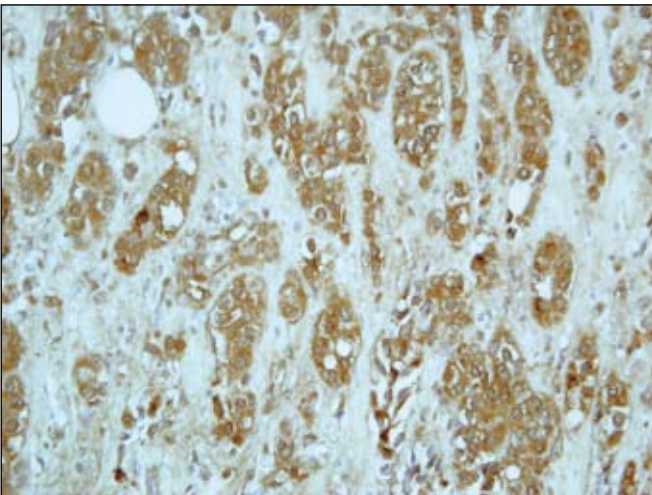
Şekil 2: Erkek meme karsinomunda GCDFP-15 ile diffüz (+++) boyanma (x100).



Şekil 3: Kemikte meme karsinomu metastazında GCDFP-15 ile belirgin (+++) boyanma (x400).



Şekil 4: İnvaziv lobüler meme karsinomunda SK7 ile diffüz (+++) boyanma (x200).



Şekil 5: Erkekte memenin invaziv duktal karsinomunda belirgin (++) ALA pozitifliği (x400).

boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,99$).

11 hastanın memedeki primer karsinomunda ve metastazında SK7 boyanma özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

SK20: 84 primer kadın meme karsinomunun sadece %3,5'i (3/84) SK20 ile boyanma gösterdi. Bunlardan 1'i invaziv duktal karsinom olup fokal (+++), 2'si medüller karsinom olup biri fokal (+), diğeri fokal (+++) boyandı. İnvaziv lobüler ve müsinöz karsinom olgularının hiçbiri SK20 ile boyanma göstermedi. On primer erkek meme karsinomu olgusunun 1'inde (%10) SK20 ile orta (++) boyanma izlendi. 36 metastatik meme karsinomu olgusunun 2'sinde (%5,4) SK20 ile olumlu boyanma izlendi, bunların biri memenin endometriyuma metastazı olup orta (++) diğeri kemik metastazı olup belirgin (+) boyanma gösterdi. SK20 primer tümör ve metastazlarında çok yakın boyanma oranları gösterdi. Yapılan istatistiksel analizde de anlamlı fark bulunmadı ($p=0,65$). Hem primeri hem de metastazlarına SK20 uygulanan olguların hiç birinde boyanma izlenmedi.

ALA: 84 primer kadın meme karsinomu olgusunun 73'ünde (%87) ALA ile boyanma izlendi. İnvaziv lobüler, duktal ve müsinöz karsinomlarda %88, medüller karsinomlarda %84 boyanma oldu. Boyanma yaygınlığı %31 difüz, %4 fokal, boyanma yoğunluğu %20 (+++) %17 (+) idi. 10 primer erkek meme karsinomu olgusunun 10'unda (%100) ALA ile boyanma oldu. Olguların %90'ı belirgin ve (+++) yoğunlukta boyandı (Şekil 5). 36 meme karsinomu metastazı olgusunun 28'inde (%77) ALA ile boyanma görüldü. Bu olguların %64'ü (++) yoğunlukta boyanırken yalnızca %19'u difüz boyanma gösterdi. İstatistiksel olarak primer ve metastatik olguların boyanma oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,75$).

İDK belirleyicilerin boyanma oranları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise SK7-SK20 ($p=0,00$), SK7-GCDFP-15 ($p=0,02$), ALA-GCDFP-15 ($p=0,02$), ALA-SK20 ($p=0,00$) ve SK20-GCDFP-15 ($p=0,00$)'in primer ve metastatik tüm tümörlerde boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SK7-ALA boyanma oranları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,99$).

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sırayı almaktadır. Metastazlar öncelikle aksiller lenf düğümlerine, daha sonra sistemik olarak sıklıkla kemik, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sistemine olur. İnvaziv lobüler karsinomlar duktal karsinomlardan farklı

Tablo II: Aynı hastaya ait primer meme tümörü ve metastazında GCDFP-15, SK7 ve ALA boyanma yaygınlığı

OLGU	GCDFP-15		SK 7		ALA	
	Meme	Metastaz	Meme	Metastaz	Meme	Metastaz
1	Orta	Orta	Diffüz	Diffüz	Diffüz	Diffüz
2	-	Fokal	Diffüz	Diffüz	Belirgin	Belirgin
3	-	-	-	Diffüz	-	-
4	-	Fokal	Diffüz	Orta	Diffüz	Belirgin
5	Fokal	Fokal	Diffüz	Diffüz	Diffüz	Diffüz
6	-	Belirgin	Diffüz	Diffüz	Diffüz	Diffüz
7	Fokal	Orta	Diffüz	Diffüz	Fokal	Belirgin
8	-	Fokal	-	Fokal	Belirgin	Belirgin
9	Fokal	-	Diffüz	-	Diffüz	Diffüz
10	-	Fokal	Belirgin	Diffüz	-	-
11	Diffüz	Belirgin	Diffüz	Diffüz	Diffüz	Belirgin

olarak iskelet sistemi, GİS (gastrointestinal sistem), uterus, overler, meninksler, GÜS (genitouriner sistem), deri, serozal yüzeylerle retroperitona daha sık metastaz yapar. Az sayıda olgu primer tümör tanımlanmadan metastaz ile tanı alır. Bu olguların bir kısmında memede tümör sonradan saptanmakta kimi olgularda ise belirlenmemektedir (1,2).

Özellikle primer meme kanseri öyküsü bulunan olgularda; supraklaviküler, servikal lenf düğümü, plevra, akciğer, karaciğer, uterus, over, beyin ve daha farklı pek çok organda tümör saptandığında, bu tümörün metastaz-primer ayırıcı tanısının yapılması, metastaz ise primerinin belirlenmesi, sağaltımın yönlendirilmesi ve prognozun saptanmasında büyük önem taşımaktadır. Ayrıca klinik ya da radyolojik olarak saptanabilen meme tümörü bulunmaksızın aksiller kitle ile ortaya çıkan okült karsinomlar da vardır.

ÖR pozitifliği meme karsinomunu destekler bir bulgudur, ancak meme kanserleri dışında birçok organ tümöründe ve daha düşük yoğunluklarda olmak üzere normal dokularda da pozitifdir (29-33). Ayrıca ÖR ve PR meme kanserlerinde negatif de olabildiğinden, metastatik bir tümörde ÖR ve PR negatifliği meme kanserini bütünüyle dışlayamamaktadır.

Over ve meme karsinomlarının ayırıcı tanısına yönelik yapılan bir çalışmada, ÖR ve PR pozitifliği her iki organ tümöründe yüksek bulunmasına karşın, GCDFP-15 primer over karsinomlarının hiçbirinde olumlu boyanma göstermemiş, meme karsinomlarının overe metastazlarında ise %43 pozitif saptanmıştır (34). Metastatik bir karsinomda GCDFP-15 pozitifliği meme karsinomunu destekleyen önemli bir bulgudur. Son yıllarda Bhargava ve ark.'nın GCDFP-15 ile mammo globulin'i karşılaştırdıkları bir çalışmada 121 meme karsinomu olgusunun %55,4'ünde

mammoglobulin, %23,1'inde GCDFP-15 pozitifliği bildirilmektedir. Mammo globulin sensitivitesinin yüksek bulunmasına karşın GCDFP-15 spesifitesinin daha yüksek oluşu metastatik tümörün ayırıcı tanısındaki değerini arttırmaktadır (14). GCDFP-15 ile primer kadın meme kanserlerinde izlediğimiz boyanma kaynaklarda bildirilen %50-55 oranından yüksektir (15-17). Bunun nedeni boyanma yaygınlığını değerlendirirken kullandığımız yöntemde birkaç hücrelik spesifik boyanma görülen olguları fokal (%25'in altında) pozitif gruba almamız olabilir. Bizim karsinom metastazlarında izlediğimiz %58,4'lük GCDFP-15 pozitifliği primer meme karsinomlarında izlediğimiz %75'lik orandan düşüktür. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte bu fark GCDFP-15'in metastatik karsinomun ayırıcı tanısındaki desteğini biraz düşürmektedir. Ancak ilginç bir sonuç olarak 11 hastanın primer meme karsinomu ve bunların metastazlarında GCDFP-15 boyanma oranları bu yorumla ters düşmektedir. Bu 11 olgunun 5'inde (%45,5) primer tümörde olumlu boyanma olmasına karşın, fokal olmakla birlikte metastazların 9'unda (%81,8) olumlu boyanma saptadık (Tablo2). Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir başka nokta da primer tümörlerde GCDFP-15'in boyanma yaygınlığı ve yoğunluğudur. Kadın primer meme karsinomu olgularımızın GCDFP-15 ile olumlu boyanma gösteren 63 olgunun %52'si fokal, %17,6'sı orta, %9,5'i belirgin ve %20,5'i diffüz boyandı. GCDFP-15 ile olumlu boyanma gösteren 21 metastazın ise %52'si fokal, %14'ü orta, %19'u belirgin ve %14'ü diffüz boyandı. Özellikle metastazlarda fokal boyanmanın yüksek oluşu optimal olmayan doku işlemi ve kesitlerde GCDFP-15'in izlenebilme şansını daha da azaltır. Bu bilgiler ışığında primer meme karsinomlarında

%75, meme karsinomu metastazlarında %58'lik boyanma oranı göz önüne alındığında metastatik bir karsinomda izlenen GCDFP-15 pozitifliğinin morfolojik bulgular ile birlikte primer tümör lokalizasyonu açısından memeyi düşündüreceği, ancak primer tümörlerde dahi %25'lik negatiflik düşünüldüğünde boyanma olmamasının meme karsinomunu ekarte ettirmeyeceği görülmektedir.

Çalışmamızda izlenen primer kadın meme karsinomlarında SK7 boyanma oranı (%87) literatür ile uyumludur (6,7,35). SK7 ile boyanma gösteren olguların %62'sinde diffüz boyanma gözlenmiştir ki bu GCDFP-15 ile izlenen diffüz boyanma (%20,5) oranından yüksektir. Ancak SK7 birçok tümörde yüksek oranda pozitif izlendiğinden metastatik bir karsinomun ayırıcı tanısında tek başına yeterli olmamaktadır. SK20; kolon karsinomlarında, pankreas ve safra yolları karsinomlarında yüksek oranda pozitiflik gösterir (6,23-26). Buna karşın mezotelyomalar, akciğerin adenokarsinomları ve meme karsinomlarında negatiftir (6,24,27). Tot, 3500'den fazla olguyu içeren 29 çalışmanın sitokeratin 7 ve 20 ile ilgili sonuçlarını bildirmiştir (6). SK20+/SK7- boyanma profili özellikle kolorektal karsinomlarda; SK20+/SK7+ boyanma müsinöz over karsinomlarında; SK7+/SK20- boyanma ise meme kanserleri, non-müsinöz over kanserleri, akciğer kanserleri ve safra yolları kanserlerinde izlenmektedir. Prostat kanserlerinde sıklıkla iki belirleyici de negatiftir (6,7,23-28,35). Sonuçlarımızı literatürle birlikte değerlendirdiğimizde SK7 pozitifliğinden çok SK7 ya da SK20 negatifliğinin ayırıcı tanı sırasında daha değerli bir yol gösterici olduğu sonucuna vardık.

ALA; meme epitelial diferansiyasyonunu göstermede yararlı bir belirleyici olmakla birlikte meme tümörlerinde spesifite, sensitivite ve prediktif değerinin %50, %50 ve %23 olduğu bildirilmektedir (11). Olgularımızda primer ve metastazlarda oldukça yüksek boyanma oranı (%87-77) gösteren ALA'nın primeri bilinmeyen metastatik karsinomların ayırıcı tanısında primer tümör lokalizasyonu açısından memeyi destekleyeceği düşünülmekle birlikte erkek meme karsinomlarında %100 oranında boyanma göstermiş olmasını oldukça kuşkuyla karşıladık. Ancak literatürde konu ile ilgili kaynağa ulaşamadık.

Sonuç; primer meme karsinom öyküsü bulunsun ya da bulunmasın metastatik bir tümörün ayırıcı tanısında, morfolojik bulgular temel tanısal değeri oluşturmakla birlikte genelde İDK desteğe ihtiyaç duyulmaktadır. ÖR, PR ve C-erbB-2 rutin uygulamada en sık kullanılan belirleyicilerdir, ancak bilindiği gibi c-erbB-2 tedaviyi belirlemek amacı ile de kullanılmaktadır. Reseptör pozitifliği göstermeyen olgularda GCDFP-15 ve ALA uygulanması, özellikle GCDFP-15 pozitif olduğunda

meme karsinomunu desteklemek açısından yararlıdır. Tek başına SK7 pozitifliğinin tanı ve ayırıcı tanıda önemli bir katkısı olmamakla birlikte, SK7 pozitifliği ile birlikte SK20 negatifliğinin meme karsinomu metastazlarında görülmesi, ayırıcı tanıda katkı sağlamakta ve SK7 negatifliği ile birlikte SK20 pozitifliği ya da ikisinin birlikte pozitifliği metastatik tümörün meme karsinomu dışındaki bir organ tümörüne ait olabileceğini düşündürür.

Metastatik karsinomlarda primer tümör lokalizasyonunun morfolojik olarak meme olabileceğini düşünüyorsak ÖR, PR pozitifliği tanıda yeterli olabilmektedir. Morfolojinin tipik olmadığı ve reseptörlerin negatif olduğu durumlarda GCDFP-15 ve ALA'nın değerlendirilmesi yanısıra bu panele SK7 ve SK20'nin eklenmesi, ayırıcı tanı açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Rosai J:** Breast. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Vol: 2, Philadelphia, Mosby, 2004: 1763-1876
2. **Tavassoli FA:** Pathology of the Breast, 2nd ed, Stamford, CT, Appleton&Lange, 1999: 124-450
3. **Ross JS, Fletcher JA:** The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. Stem Cells 1998, 16:413-428
4. **Sato H, Umemura S, Osamura RY:** Immunohistochemical analysis of GCDFP-15 and GCDFP-24 in mammary and non-mammary tissue. Breast Cancer 2000, 7:49-55
5. **Ormsby AH, Snow JL, Su WP, Goellner JR:** Diagnostic immunohistochemistry of cutaneous metastatic breast carcinoma: A statistical analysis of the utility of gross cystic disease fluid protein-15 and estrogen receptor protein. J Am Acad Dermatol 1995, 32:711-716
6. **Tot T:** Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur J Cancer 2002, 38:758-763
7. **Tot T:** Patterns of distribution of cytokeratins 20 and 7 in special types of invasive breast carcinoma: a study of 123 cases. Ann Diagn Pathol 1999, 3:350-356
8. **Lee AK, DeLellis RA, Rosen PP, Herbert-Stanton T, Tallberg K, Garcia C, Wolfe HJ:** Alpha-lactalbumin as an immunohistochemical marker for metastatic breast carcinomas. Am J Surg Pathol 1984, 8:93-100
9. **Simickova M, Lang BA, Rejthar A, Cernoch M, Sakalova J, Pacovsky Z:** Immunohistochemical localization of alpha-lactalbumin in human breast cancer tissue. Neoplasma 1989, 36:11-20
10. **Le Doussal V, Zangerle PF, Collette J, Spyrtos F, Hacene K, Briere M, Gest J, Franchimont P:** Immunohistochemical detection of alphas-lactalbumin in breast lesions. Eur J Cancer Clin Oncol 1984, 20:1069-1078
11. **Wick MR, Lillemoe TJ, Copland GT, Swanson PE, Manivel JC, Kiang DT:** Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. Hum Pathol 1989, 20:281-289

12. **Caputo E, Manco G, Mandrich L, Guardiola J:** A novel aspartyl proteinase from apocrine epithelia and breast tumors. *J Biol Chem* 2000, 275:7935-7941
13. **Tavassoli FA:** Pathology of the Breast, 2nd ed, Stamford Connecticut, Appleton&Lange, 1999, 124
14. **Rosen PP:** Rosen's Breast Pathology. 2nd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 493
15. **Honma N, Takubo K, Arai T, Younes M, Kasumi F, Akiyama F, Sakamoto G:** Comparative study of monoclonal antibody B72.3 and gross cystic disease fluid protein-15 as markers of apocrine carcinoma of the breast. *APMIS* 2006, 114:712-719
16. **Honma N, Takubo K, Akiyama F, Sawabe M, Arai T, Younes M, Kasumi F, Sakamoto G:** Expression of GCDFP-15 and AR decreases in larger or node-positive apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2005, 47:195-201
17. **Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ:** Mammaglobin vs GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 2007, 127:103-113
18. **Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP:** Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Mod Pathol* 2002, 15:1044-1050
19. **Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr, Haagensen CD:** Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas: relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989, 63:2156-2161
20. **Brown HM, Wilkinson EJ:** Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2002, 33:545-548
21. **Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G:** Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* 2001, 14:768-776
22. **Kapadia SB, Barnes L:** Expression of androgen receptor, gross cystic disease fluid protein, and CD44 in salivary duct carcinoma. *Mod Pathol* 1998, 11:1033-1038
23. **Selim AA, El-Ayat G, Wells CA:** Immunohistochemical localization of gross cystic disease fluid protein-15, -24 and -44 in ductal carcinoma in situ of the breast: relationship to the degree of differentiation. *Histopathology* 2001, 39:198-202
24. **Tot T:** The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *Cancer* 2001, 92:2727-2732
25. **Meer S, Altini M:** CK7+/CK20- immunoexpression profile is typical of salivary gland neoplasia. *Histopathology* 2007, 51:26-32
26. **Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, Rizk M, Salgia R:** Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001, 10:77-82
27. **Tsao SC, Su YC, Wang SL, Chai CY:** Use of caveolin-1, thyroid transcription factor-1, and cytokeratins 7 and 20 in discriminating between primary and secondary pulmonary adenocarcinoma from breast or colonic origin. *Kaohsiung J Med Sci* 2007, 23:325-331
28. **Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM:** Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 2006, 30:1130-1139
29. **Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Kuhn C, Kriegel S, Kupka MS, Friese K:** Normal and malignant human endometrium express immunohistochemically estrogen receptor alpha (ER-alpha), estrogen receptor beta (ER-beta) and progesterone receptor (PR). *Anticancer Res* 2005, 25:1679-1686
30. **Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M:** Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg* 2006, 105:163-173
31. **Rosai J:** Gallbladder and extrahepatic bile ducts. In Rosai J (Ed): *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed., Vol 1, Philadelphia, Mosby, 2004, 1044
32. **Rosai J:** Liver. In Rosai J (Ed): *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 9th ed., Vol 1, Philadelphia, Mosby, 2004, 994
33. **Torbenson M, Lee JH, Choti M, Gage W, Abraham SC, Montgomery E, Boitnott J, Wu TT:** Hepatic adenomas: Analysis of sex steroid receptor status and the Wnt signaling pathway. *Mod Pathol* 2002, 15:189-196
34. **Tornos C, Soslow R, Chen S, Akram M, Hummer AJ, Abu-Rustum N, Norton L, Tan LK:** Expression of WT1, CA 125, and GCDFP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 2005, 29:1482-1489
35. **Tot T:** The cytokeratin profile of medullary carcinoma of the breast. *Histopathology* 2000, 37:175-181