



Meme Karsinomlarının Histomorfolojik Özelliklerine ve Prognostik Faktörlerine Doğu Anadolu Bölgesinden Bakış

Overview from Eastern Anatolia Region to Histomorphological Characteristics and Prognostic Factors of Breast Carcinomas

Ayşenur BAŞ ZEYNEL¹, Elif DEMIRCI¹, Sare ŞIPAL¹, Sinan YILMAZ²

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin içinde beşinci sırayı almaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır. Bu çalışma bölgemizdeki meme karsinomlarının histolojik dağılımının ve prognostik belirteçlerin belirlenmesi ile gelecekte oluşturulacak Türkiye meme karsinom haritasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2002-2017 yılları arasında değerlendirilen mastektomi materyalleri tekrar değerlendirilerek prognostik parametreler dökümanite edilmiştir.

Bulgular: Toplam 423 olgunun çoğunluğunu invaziv duktal karsinom oluşturmaktadır. En sık 51 yaş üzerinde gözlendiği dikkati çekmektedir. Olguların 2/3'ünde tanı anında lenf düğümü metastazı vardı. Hem östrojen, hem de progesteron reseptörü %82 oranında pozitif idi. Yaklaşık %80 olguda cerb B2 ekspresyonu saptandı. Çoğunluk derece 2 saptanırken, çok az olguda derece 1 tümör gözlendi.

Sonuç: Invaziv meme karsinomları en sık invaziv duktal karsinom tipindedir, tümör boyutu en sık 2-5 cm aralığındadır, tümörün histolojik derecesi yükseldikçe östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyon oranları düşmekte, aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Meme tümörü, Epidemiyoloji, Prognostik parametreler

ABSTRACT

Aim: Breast cancer accounts for about 30% of all cancers in women. Breast cancer in women takes the fifth place in cancer-related deaths. In Europe, 180,000, and in the United States (USA), 184,000 new cases are determined annually. In this study, we aimed to contribute to future Turkey breast cancer map, that will be formed, by determining histologic distribution and prognostic determinants of breast carcinomas in our region.

Materials and Methods: Mastectomy materials received between 2002-2017 were re-evaluated and prognostic factors were documented.

Results: There were 423 cases. Most of the cases were invasive ductal carcinomas. Most of the cases were older than 51 years. There were lymph node metastases in the two thirds of the cases. Both estrogen and progesteron receptor positivity rate was 82%. Cerb B2 expression was defined in more than 80% of cases. Most of the cases were grade 2, and the ratio of grade 1 cases was very low.

Conclusion: Most of the invasive breast cancer cases are invasive ductal carcinoma. Most of the tumors are 2-5 cm in dimensions. Estrogen and progesteron expression rates are lower, but axillary lymph node metastases rates are higher in high grade cancers.

Key Words: Breast tumor, Epidemiology, Prognostic parameters

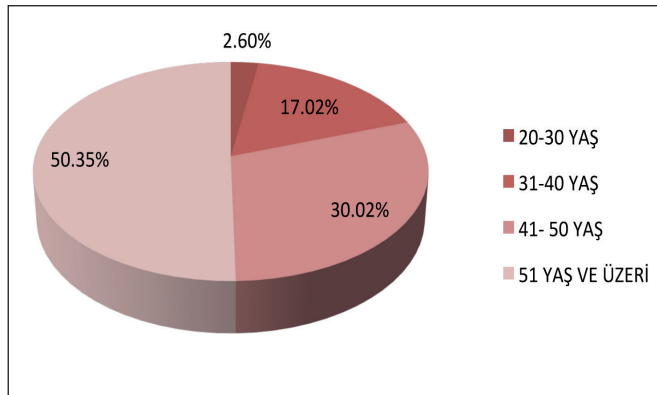
GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalar meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülmektedir (1). Bilinen risk faktörleri genel olarak kadının reproduktif yaşamı ile ilişkili olup, östrojen maruziyeti bilinen en önemli risk faktörüdür (2).

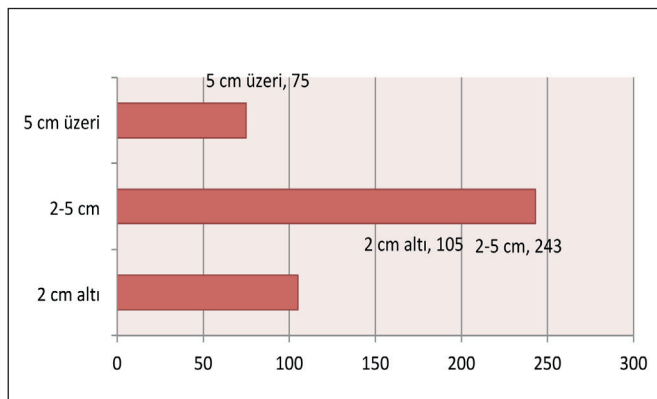
Meme kanserinde prognostik faktörler hastanın yaşı, tanı anındaki evresi, lokal nüks, genetik faktörler, nüks zamanı, tümör boyutu, tümör histolojik tipi, histolojik derece, aksiller lenf nodu metastazı, intramammarian lenf nodu metastazı, in situ komponent varlığı, lenfatik ve vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör nekrozu, inflamatuvar hücre reaksiyonu, tümör sınırı, mikrodamar yoğunluğu, meme cildi ve meme başı invazyonu, tümör hücre proliferasyonu, elastozis, cerb B2 skoru, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) sentezi durumudur (3-11).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, 2002-2017 yılları arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına; modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, radikal mastektomi ve lumpektomi materyali olarak gönderilmiş 423 olgu dahil edildi.



Şekil 1: Kliniğimizdeki meme karsinomlarının yaşa göre dağılımı.



Şekil 2: Kliniğimizdeki meme karsinom olgularının tümör çaplarına göre dağılımı.

Her olguya ait tanılanmış patoloji raporları, hazır preparat ve parafin bloklar arşivden çıkarıldıktan sonra, değerlendirmeye geçildi. Değerlendirme için, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve College of American Pathologists (CAP) ölçütleri sıralanarak değerlendirme listesi oluşturuldu.

BULGULAR

Çalışma kapsamında modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, radikal mastektomi ve lumpektomi operasyonu geçirmiş toplam 423 olgu incelendi. Histolojik türlere göre bakıldığında; 305 (%72) invaziv duktal karsinom (İDK), 23 (%5,4) invaziv lobüler karsinom (İLK), 64 (%15,1) mikst meme karsinomu, 7 (%1,6) medüller karsinom, 6 (%1,4) müsinöz karsinom, 7 (%1,6) metaplastik karsinom, 4 (%0,9) nöroendokrin görünümlü karsinom, 4 (%0,9) papiller karsinom, 1 (%0,2) adenoid kistik karsinom, 2 (%0,4) kribriform karsinom gözlemlendi.

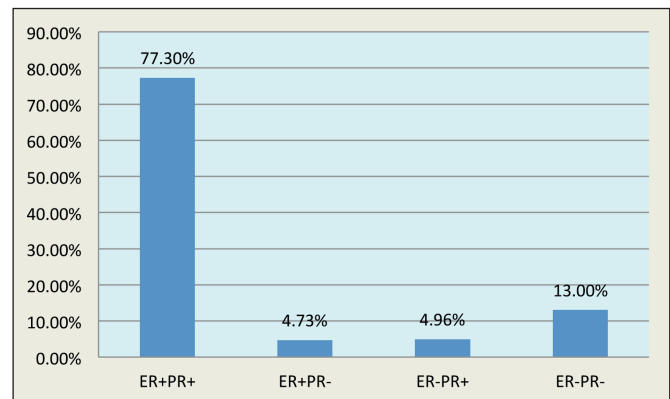
Olguların yaşa göre dağılımına bakıldığında 11 olgu (%2,6) 20-30 yaş aralığında, 72 olgu (%17) 31-40 yaş aralığında, 127 olgu (%30) 41-50 yaş aralığında, 213 olgu (%50,3) 51 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı (Şekil 1).

Olguların tümör boyutlarına bakıldığında 105 olguda (%24,8) tümör çapı <2 cm, 243 olguda (%57,4) 2-5 cm, 75 olguda (%17,7) >5 cm üzeri olarak tespit edildi (Şekil 2).

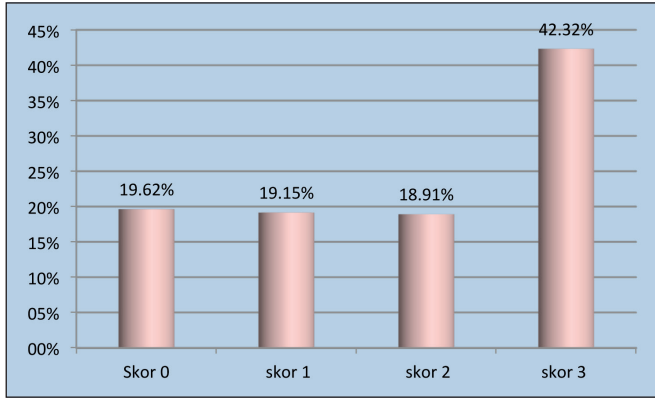
399 olguda aksiller lenf nodu örneklemesi yapılmıştı. 124 olguda (%31) lenf nodu metastazı tespit edilmedi, 142 olguda (%35,5) 1-3 lenf nodunda metastaz saptandı, 93 olguda (%23,3) 4-9 lenf nodunda metastaz saptandı, 40 olguda (%10) 10 ve üzeri lenf nodunda metastaz saptandı. 24 olgu, lenf nodu örneklemesi yapılmadığı için bu açıdan değerlendirilmedi.

Olguların ER ekspresyon durumu değerlendirildiğinde 76 olguda (%17,8) ER ekspresyonu izlenmedi, 347 olguda (%82,03) ER ekspresyonu izlendi (Şekil 3).

Olguların PR ekspresyon durumu değerlendirildiğinde 75 olguda (%17,7) PR ekspresyonu izlenmedi, 348 olguda (%82,3) PR ekspresyonu izlendi (Şekil 3).



Şekil 3: Kliniğimizdeki olguların östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyon oranları.



Şekil 4: Olgularımızın cerb B2 skorları dağılımı.

422 olguda cerb B2 skor değerlendirilmesi yapıldı. 83 olguda (%19,6) cerb B2 ekspresyonu izlenmedi (skor 0), 81 olguda (%19,1) cerbB2 skor 1, 80 olguda (%18,9) cerb B2 skor 2, 178 olguda da (%42,1) cerb B2 skor 3 olarak değerlendirildi (Şekil 4). 1 olguda teknik nedenli cerb B2 değerlendirilmesi yapılamadı.

Histolojik derecelendirme yapılan 407 olguda 4 olgu (%0,98) derece 1, 279 olgu (%68,5) derece 2, 124 olgu (%30,4) derece 3 olarak değerlendirildi. 16 olguda histolojik tipi nedeniyle histolojik derecelendirme yapılmadı.

408 olguda in situ komponent değerlendirilmesi yapıldı. 122 olguda (%29,9) in situ komponent saptanmadı, 286 olguda (%70) in situ komponent saptandı. 15 olgu histolojik tipi nedeniyle in situ komponent açısından değerlendirilmedi.

Lenfovasküler invazyon durumları değerlendirildiğinde 82 olguda (%19,3) lenfovasküler invazyon saptanmadı, 341 olguda (%80,6) lenfovasküler invazyon saptandı.

422 olguda cerrahi sınır değerlendirilmesi yapıldı. 413 olguda (%98,3) cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı izlenmedi, 9 olguda (%2,1) cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı izlendi. 1 olgunun cerrahi sınırları doku parçalanarak gönderildiği için değerlendirilmedi.

309 olgu meme başı ve areola cildi tümör tutulumu açısından değerlendirildi. 365 olgu (%89,3) tümör tutulumu izlenmedi, 44 olgu (%10,7) tümör tutulumu izlendi. 14 olgunun meme cildi örnekleme yapılmadığı için bu açıdan değerlendirilmedi.

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlardaki en sık karsinomdur ve kadınlardaki mortalitenin en yaygın ikinci sebebidir (12). Genel olarak tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en önemli parametre tanı anında kanserin evresidir. Aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer derece, lenfatik invazyon, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir (13).

Sıklıkla 50-64 yaş arasında izlenirler. 40 yaş altı olgular daha az sıklıkla ortaya çıkar (14,15). Bizim olgularımızda ise 82 adet olgu (%19,6) 40 yaşın altında, 127 olgu (%30) 41-50 yaş aralığında, 213 olgu (%50,3) 51 yaş ve üzeri olarak tespit edildi.

ER ve PR ekspresyonu ile meme karsinomu histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Derece arttıkça ekspresyon azalmaktadır. cerb B2 ekspresyonu genellikle histolojik derecesi yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (17,18). Bazal benzeri meme karsinomları (BBMK), agresif seyirlerinin bir göstergesi olarak yüksek histolojik dereceye sahiptir. Literatürde BBMK'ların %75-100 oranında histolojik derecelerinin 3 olduğu gösterilmiştir (19-23). Bizim çalışmamızda da tümörlerin histolojik derecesi arttıkça ER ve PR ekspresyon oranları düşmektedir.

Tümörlerin boyutu arttıkça aksilladaki lenf nodu metastazı sayısı da artmaktadır (27,28). Tümör boyutu 5 cm'nin üzeri olan olgularımızın 69 tanesinin aksiller lenf nodu örnekleme mevcuttu. 10 olguda 10 ve üzeri lenf noduna metastaz olduğu saptandı (%14,4). Tümör boyutu 2-5 cm olan 243 olgunun 234 tanesinin aksiller lenf nodu örnekleme mevcuttu. Bunların 20 tanesinde 10 ve üzeri lenf noduna metastaz olduğu saptandı (%8,5).

ER ve PR ekspresyonu iyi prognozu gösteren prognostik faktörlerdir. cerb B2 ekspresyonu ise kötü prognozla ilişkilidir. Meme karsinomları %50-85 oranında ER, %60-70 oranında PR pozitifdir (8, 13). cerb B2 meme karsinomlarının %20-30'unda aşırı eksprese edilir (8). Bizim çalışmamızda invaziv karsinom grubunda ER ile %82,03, PR ile %82,3 oranında pozitiflik bulundu.

Meme karsinomlarının histolojik alt tiplerine bakıldığında ise IDK %75, İLK %5-15, mikst karsinom %6, kribriform karsinom %0,8-3,5, müsinöz karsinom %2, medüller karsinom %7, papiller karsinom %1-2, nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom %2, metaplastik karsinom %1, adenoid kistik karsinom %0,1'lik kısmı oluşturur (25,26). Bizim çalışmamızda da kaynaklarla uyumlu olarak meme karsinomları en sık (%72) invaziv duktal karsinom ve (%5,4) invaziv lobüler karsinom morfolojisindedir.

Histolojik derece biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde mutlaka belirtilmesi gereken bir faktördür. Tümörler en sık histolojik derece 2 olarak izlenirler (24, 16). Bizim çalışmamızda da histolojik derecesi 2 olan tümörler çoğunlukta (%66).

Tümör boyutu hastalığın evresinin belirlenmesinde kullanılan prognostik bir faktördür. Karsinomların %44,16' sının tümör çapı 2-5 cm, %41,66' sının tümör çapı 5 cm'in üzerinde, %7,5'inin tümör çapı 2 cm'in altındadır (16). Olgularımızın tümör boyutları da en sık 2-5 cm saptandı.

Aksiller lenf nodu incelemesi de hastalığın seyri için çok önemli bir prognostik faktördür. Bir çalışmada olguların %25.23'ünde lenf nodu metastazı tespit edilmemiş, %27.10'unda 1-3 lenf noduna metastaz tespit edilmiş, %24.30' unda 4-9 lenf noduna metastaz tespit edilmiş, %23.33' ünde 10 ve üzeri lenf noduna metastaz tespit edilmiş (16). Bizim çalışmamızda da 1-3 lenf nodu metastazı bulunan olgular çoğunlukta idi.

Çalışmamız sonucunda invaziv meme karsinomlarının en sık invaziv duktal karsinom tipinde olduğu, tümör boyutunun en sık 2-5 cm aralığında olduğu, tümörün histolojik derecesi yükseldikçe ER ve PR ekspresyon oranlarının düştüğü ve aksilladaki metastatik lenf nodu sayısının arttığı sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

- Henderson IC. Risk factors for breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 2127-40.
- Kumar BN, Singh M, Malik JS, Kalhan M. Breastfeeding Reduces Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in North India. *Int J Prev Med.* 2014; 5: 791-5.
- Ellis IO, Schnitt SJ, Lakhani RS. Tumours of the breast, Invasive breast carcinoma, World Health Organization Classification of Tumours, Pathology&Genetics, Tumours of the Breast, IV. Baskı, IARC Press, Lyon, 2012; 14-23.
- Rosen, PP. Invasive Duct Carcinoma. In: Rosen PP, editor. *Rosen's Breast Pathology*, third edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001; 358-95.
- Özbas S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiler lenf nodu disseksiyonu. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2006;2: 59-63.
- Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12, 888-94.
- Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. In Rosai J, Ackerman L, editors. 10th edition. Edinburg (United Kingdom): Mosby Elsevier; 2011. pp. 1696-723.
- Donegan, W.L. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997;47:28-51.
- Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:543-9.
- Masters JRW, Millis RR, King RJB, Rubens RD. Elastosis and response to endocrine therapy in human breast cancer. *Br J Cancer.* 1979;39: 536-9.
- Lester SC. *The Breast*. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2009; 1120-54.
- Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol.* 2011; 223: 307-17.
- Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer.* 1991;68: 1918-25.
- American Cancer Society (Internet). Breast cancer facts and figures 2011-2012; [Erişim tarihi: 26 Nisan 2017]. Web Sayfası: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2011-2012.pdf>
- Taheri NS, Bakhshandehnosrat S, Tabiei MN, Kashani E, Rajaei S, Besharat S, Semnani S, Roshandel G. Epidemiological pattern of breast cancer in Iranian woman: is there an ethnic disparity? *Asian Pacific J Cancer Prev,* 13 (9), 4517- 4520.
- Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89:47-54.
- İlvan Ş. Meme kanseri patolojisi. *Meme kanseri sempozyum dizisi.* 2006; 54: 65-71.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-502.
- Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, Silver B, Nixon A, Harris JR, Schnitt SJ, Connolly JL. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 1998;83:2502-8.
- Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer.* 1991;68:2142-9.
- Patey DH, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of breast. *Lancet.* 1928; 1: 801-4.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with longterm follow-up. *Histopathol.* 1991; 19:403-10.
- Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 331-7.
- Ahmad Z, Khurshid A, Qureshi A, Idress R, Asghar N, Kayani N. Breast carcinoma grading, estimation of tumor size, axillary lymph node status, staging, and nottingham prognostic index scoring on mastectomy specimens. *Ind J Pathol Microbiol.* 2009;52:477-81. doi: 10.4103/0377-4929.
- Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, Nolthenius-Puylaert MC, van der Sangen MJ, Roumen RM, Kiemeny LA, Coebergh JW. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer.* 2007;121:127-35.
- Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insight Pathol.* 2015; 8: 25-31.
- Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage and mortality in Rhode Island: an example of a well screened population. *Cancer Cause Control.* 2004;11: 222-230.
- Tavassoli FA, Devilee P, Ellis IO, Eusebi V, Schnitt SJ, Sapino A et. all. *Tumours of the Breast*. In: Tavassoli FA, Devilee P ed. *WHO Classification of Tumours; Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Pres. : 2003; 9-112.