

Meme Medüller Karsinomlarının Histopatolojik Özellikleri

Histopathologic Characteristics of Medullary Carcinomas of the Breast

Prof. Dr. Tülay Canda¹ Dr. Banu Kurtoğlu¹ Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu²
Doç. Dr. Serdar Saydam² Dr. Nazif Erkan²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı, İzmir

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet: Meme medüller karsinomu seyrek görülen ve prognozu daha iyi olan tümörlerdir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen toplam 500 meme kanseri içinde saptanmış olan 18 medüller meme karsinom olgusu sunulmuştur. Bunların 9'u tipik medüller karsinom, 9'u da atipik medüller karsinomdur. Olguların tümünün mikroskopik ve makroskopik özellikleri ilgili kaynaklar ışığında değerlendirildi. Amacımız daha iyi prognozu olması ve özel histopatolojik bulgular göstermesi nedeniyle ilginç bulunan memenin medüller karsinomlarının klinik-patolojik özelliklerini araştırmaktır.

AnahtarSözcükler: Memenin medüller karsinomu, histopatolojik özellikleri

Medüller meme karsinomları tüm meme karsinomlarının % 5 - % 7 sini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 50' dir. Bilateral görülme olasılığı ise % 13.4 oranındadır ve aile öyküsü olanlarda belirgindir (1, 2). Medüller meme karsinomları meme kanserleri içinde prognozu orta derecede iyi olan grup içinde yer almaktadır (1-3) (7-9, 13). Ayrıca bunların prognozları diğer tür infiltratif duktal karsinomlardan çok daha iyidir (1, 2). Özellikle prognoz 3 cm'den küçük olan tümörlerde lenf düğümü metastazı olsa bile, duktal karsinomlardan daha iyi olduğu bildirilmektedir (1).

Summary: The medullary carcinomas of breast are rare tumors with better prognosis. In this study 18 medullary carcinomas of the breast among 500 breast carcinomas are evaluated at the department of Pathology of Dokuz Eylül University School of Medicine. Nine of them were typical medullary carcinoma while the other 9 were atypical. Microscopic and macroscopic characteristic of these cases were studied on the relevant literature. The aim of this study is to evaluate the clinicopathologic properties of mammary medullary carcinomas thus they have better prognosis and special histopathologic view.

Key Words: Medullary carcinoma of the breast, histopathologic characteristics

Medüller karsinomların makroskopik ve mikroskopik görünüşleri özellik taşır (1-3) (7-10, 13). Medüller karsinoma sitolojik olarak benzeyen buna karşın kimi özellikleri ile tipik medüller karsinomlardan ayrılan atipik medüller karsinomlar da vardır. Özellikle lenf düğümü tutulumu, kalsifikasyon, elastosis ve intraduktal komponent açısından atipik medüller karsinomlar invaziv duktal karsinoma benzemektedirler (7).

Makroskopik olarak iyi sınırlıdır ve oldukça büyük boyutlara ulaşabilir. Bu yüzden özellikle klinik olarak

fibroadenomlar ile karışabilmektedir. Kesit yüzü solid, homojen, gridir. Kimi olgularda küçük nekroz odakları içerebilir. Kistik değişme genellikle azdır (1-4).

Mikroskopik özellikleri de diğer infiltratif duktal karsinomlardan ayrıdır. Tümör hücrelerinin poligonal ve geniş stoplazmaları nedeniyle stoplazmik sınırları belirgin değildir. Bu özellik tipik "sinsisyal" görünüme neden olur. Ayrıca çevre stromada belirgin lenfosit ve plazmosit vardır. Bu yerel dokunun tümöre yanıtıdır. Lenfositler periferik T-lenfosit türünde olup, plazmositler de Ig A salgılayan türdedir (1-4, 6, 11). Araştırmacılar medüller karsinomlardaki bu belirgin lenfosit ve plazmosit infiltrasyonunun, organizmadaki birçok organın lenfoepiteliyoma benzeri tümörlerdeki ile aynı özellikte olduğunu görmüşlerdir. Bu organlar nazofarinks, mide, akciğerler, timus ve tükrük bezleridir. Ancak uygulanan immünohistokimyasal, in situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri ile Epstein-Barr virüs (EBV) varlığı gösterilememiştir (11).

Medüller ve atipik medüller karsinomların hemen hemen tümünde görülen bir özellik de belirgin nekroz görülmesidir (1, 2).

Ayrıca medüller karsinomların elektron mikroskopik özellikleri de araştırmacılar tarafından gözden geçirilmiştir (9).

Çalışmanın amacı gerek histolojik olarak özel bulgular taşınması, gerekse klinik olarak prognozu daha iyi olması yanısıra, az görülen tümörler olması nedeniyle ilginç

bulunan memenin medüller karsinomlarının histopatolojik bulgularının ilgili kaynaklar ışığında tartışılarak sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 16 yılda toplam 500 meme karsinomu olgusu içinden saptanan 18 medüller karsinom olgusu bu çalışmanın gereğidir. Bu olgular klinik ve patolojik özellikleri ile incelenmiştir. Materyeller meme eksizyonel biyopsiler, mastektomi materyelleri ve bölümümüze gelen konsültasyon blok ve preparatları şeklindedir.

Bulgular

Anabilim Dalımızda saptanan toplam 18 adet medüller meme kanserinden 9'u tipik medüller karsinom, 9'u ise atipik medüller karsinom olarak tanı almıştır (Tablo I). Tipik medüller karsinomlu olguların yaşları 35-64 yaşlar arasında olup, tümü 30 yaşın üzerindedir ve ortalama yaş 47'dir (Tablo II).

Tablo I. Dizideki tipik medüller ve atipik medüller meme karsinomunun dağılımları.

	Sağ meme	Sol meme	Bilinmeyen	Toplam
Tipik medüller	7	1	1	9
Atipik medüller	5	3	1	9
Toplam	12	4	2	18

Tablo II. Dizideki tipik medüller karsinomların özellikleri.

No	Yaş	Tm. boy.*	Lenf Düg.	N. D.*	Nekroz	Dev Hüc.	ER*	Duk.ko*	Lenf. Pl.*
1.	60	2 cm	15/15	2	orta	yok	-	yok	orta
2.	64	3 cm	11/2	3	çok	var	-	yok	çok
3.	35	3 cm	25/0	3	orta	var	+	İDP*	orta
4.	38	3 cm	?	3	çok	yok	-	yok	çok
5.	37	?	27/0	3	orta	yok	-	yok	az
6.	42	3 cm	18/1	3	çok	yok	-	yok	çok
7.	52	1.5 cm	?	3	çok	var	-	yok	orta
8.	44	4 cm	0/0	2	çok	yok	-	yok	orta
9.	45	?	9/1	2	çok	yok	+	DCI*	çok

*N.D: Nükleer derece, *ER: Östrojen reseptör, *Duktal kom.: Duktal komponent, *Lenf. Plaz.: Lenfosit ve plazmosit yoğunluğu, *İDP: İntraduktal papillom *DCI: Duktal karsinoma in situ.

Tablo III. Dizideki atipik medüller karsinomların özellikleri.

No	Yaş	Tm. boy.	Lenf düğ.	N.D.*	Nekroz	Dev h.	ER*	Duk.ko*	Lenf.Pla*
1.	36	1.3cm	10/0	3	çok	yok	-	yok	orta
2.	60	3cm	24/6	2	az	yok	+	İDK*	çok
3.	51	10cm	0/0	3	çok	yok	?	yok	orta
4.	67	2.5cm	0/0	3	çok	yok	+	İDK İLK	çok
5.	60	?	18/0	3	çok	yo	-	İDK	çok
6.	36	3cm	25/0	3	çok	yok	-	İnDK*	ço
7.	60	2.5cm	12/0	1	çok	yok	+	İDK	orta
8.	54	1	1/1	2	çok	yok	-	İDK	orta
9.	46	?	?	2	çok	yok	-	yok	orta

*N.D.: Nükleer derece, *ER: Östrojen reseptörü, *Duktal kom.: Duktal komponent,

*Lenfo. Plaz.: Lenfosit, plazmosit yoğunluğu *İDK: İnvaziv duktal karsinom

*İnDK: İntraduktal karsinom, *İLK: İnvaziv lobuler karsinom

Atipik medüller karsinomlu toplam 9 olgu vardır. Bunlar 36-67 yaşlar arasında olup, ortalama yaş 52.3' tür ve tümü de 30 yaş üzerindedir (Tablo III).

Tartışma

Meme karsinomları kadınlarda en çok ölüme yol açan kanser türüdür ve çağımızın bir hastalığıdır. Bunların kimi türleri daha iyi prognoz göstermektedir. Ayrıca meme karsinomunun erken tanısı da önemlidir. Medüller meme karsinomları daha genç yaşlarda görülmeleri ve de prognozlarının diğer infiltratif duktal karsinomlardan daha iyi olması nedeniyle ilginçtir (1-4, 7-11, 13).

Medüller meme karsinomlarının histopatolojik özellikleri de ilgi çekicidir. Makroskopik özellikleri de dikkate değerdir.

Makroskopik olarak medüller meme karsinomları iyi sınırlı ve çoğunlukla klinik olarak fibroadenomlarla kolaylıkla karıştırılabilen kitlelerdir. Kesit yüzleri kabarık, parlak, gri renklidir. Bazen içinde sarı renkli nekroz alanları görülebilir. Tümör çapı oldukça değişken olmakla birlikte, Haagensen' in dizisinde ortalama 4.1 cm. olarak belirtilmiştir (1-4, 7-13). Kendi olgularımızda da tümör çapı 1 cm ile 10 cm arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapı 3.4 cm. dir. Yine kendi olgularımızda tümörün kesit yüzü oldukça iyi sınırlı, gri-beyaz renkli, solid kitleler biçimindedir.

Mikroskopik olarak tümör hücrelerinin kısa anastomozlar yaparak oluşturdukları "sinsidyal" büyüme paterni izlenir

(1, 13). Bunun yanında tümörün iyi sınırlı ve çevre dokuya bası yapan diffüz bir büyüme paterni gösterdiği izlenmektedir. Bu sinsidyal büyüme paterni tümörün %75' inden çok bölümünde vardır. Tümör stromasında belirgin lenfoplazmositer infiltrasyon ve nekroz bulunur. Stromada izlenen lenfoplazmositer infiltrasyon birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir. Lespagnard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu lenfoplazmositer infiltrasyonun nazofarenks gibi organlardaki lenfoepitelioma benzeri tümörün etiolojisinde rol oynayan Epstein-Barr virüsün (EBV), medüller meme karsinomlu olgularda da etiyolojik ajan olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bu tez ışığında meme medüller karsinomlu olgulara uygulanan EBV' ün varlığının kanıtlanmasına yönelik immünohistokimyasal, in situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu olumsuz sonuç vermiştir (11). Kendi dizimizde de özellikle tipik medüller karsinomlarda yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ve nekrozu gözledik.

Mikroskopik olarak tümör hücreleri oval biçimde ve bol stoplazmalıdır. Nükleuslar yuvarlak, vezikülerdir. Bir ya da daha çok belirgin nükleolü vardır. Mitoz sık olarak izlenmektedir. Skuamöz metaplazi de diğer bir özelliktir. Atipik tümör dev hücreleri de bildirilmiştir (1-4,13). Çalışmamızda yer alan 9 adet tipik medüller karsinom olgusunda özellikle nekroz yoğun olarak tüm olgularda gözlenmiştir. Nükleer derece 2-3 arasında değişmektedir. Duktal komponent tipik medüller karsinom olgularımızda gözlenmemiştir. Tümör dev hücresi 3 olguda vardır. Atipik medüller karsinomlu olgularımızda duktal

komponent belirgindir. Stromadaki lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu her olgu da izlenmiştir. Nekroz da aynı şekilde bulunmuştur.

Medüller karsinomların stromasında bulunan lenfositlerin T lenfosit olduğu çalışmalarda vurgulanmıştır. Ayrıca lenfositlerin yanısıra plazmositler de dikkat çekicidir. Medüller meme karsinomlarında özellikle IgA salgılayan plazmositlerin bulunması, medüller meme karsinomlarını, IgG salgılayan plazmositleri içeren duktal meme karsinomlarından ayırmaktadır (1, 6). Burada aydınlatılması gereken bir diğer konu da atipik ve tipik medüller karsinomların histopatolojik ayırıcı özellikleridir (Tablo IV ve V). Çalışmada bu özellikler göz önüne alınarak olgularımızın tipik-atipik ayrımı yapılmıştır. Bu ayırım özellikleri Ridolfi ve arkadaşlarının kullandıkları ve günümüzde de geçerli olan ayırımdır (1-4, 7).

Tablo IV. Tipik medüller karsinom kriterleri.

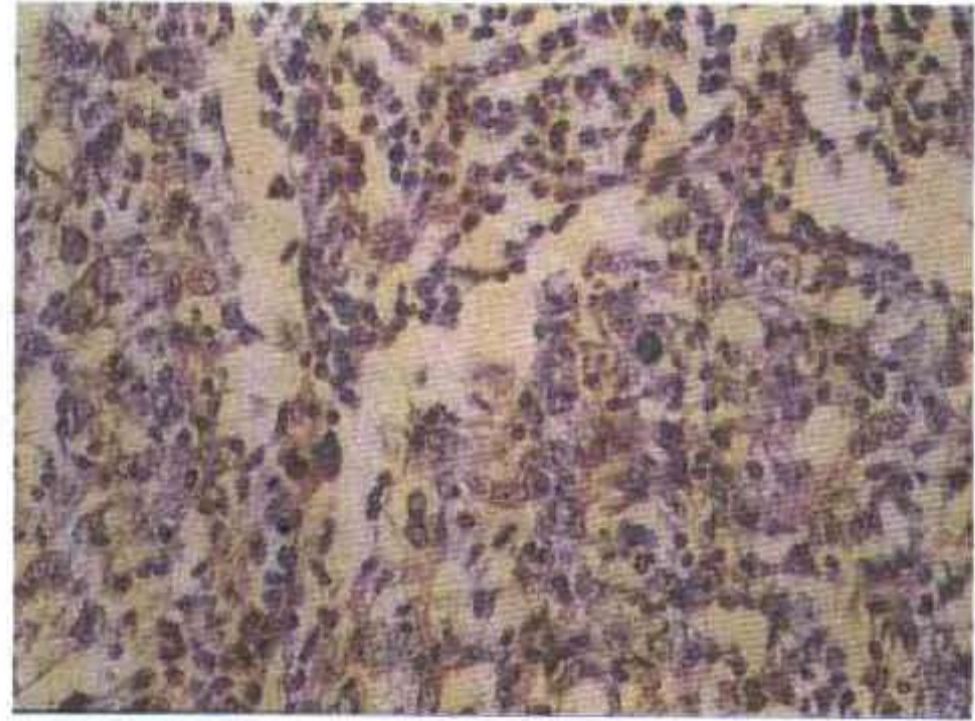
- Belirgin sinsizyal gelişim paterni (%75'ten çok alanda)
- Mikroskopik olarak iyi sınırlı lezyon
- İntraduktal komponentin olmaması
- Orta derecede ya da belirgin mononükleer stromal infiltrasyon
- Nükleer derecesi I ya da II ve mikroglandüler özelliklerin olmaması

Tablo V. Atipik medüller karsinom kriterleri.

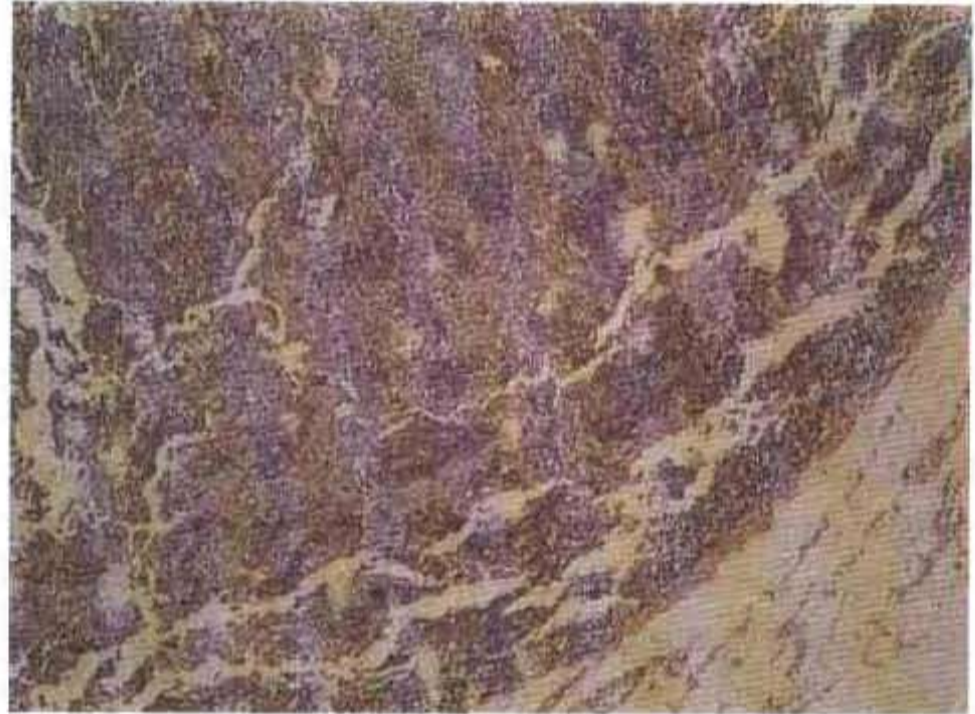
- Belirgin sinsizyal gelişim paterni
- Tümör sınırlarının mikroskopik olarak fokal ya da belirgin infiltrasyon göstermesi
- İntraduktal karsinomun varlığı ya da belirginliği
- Hafif derecede lenfoplazmositik infiltrasyon
- Nükleer derecenin III olması
- Mikroglandüler özelliklere sahip olması

Elektron mikroskopik olarak da memenin medüller karsinomları incelenmiştir. İplikçi ve Petorak medüller karsinomların elektron mikroskopik özelliklerini duktal karsinomlar ile karşılaştırmışlar ve çok önemli bir fark bulmamışlardır (12).

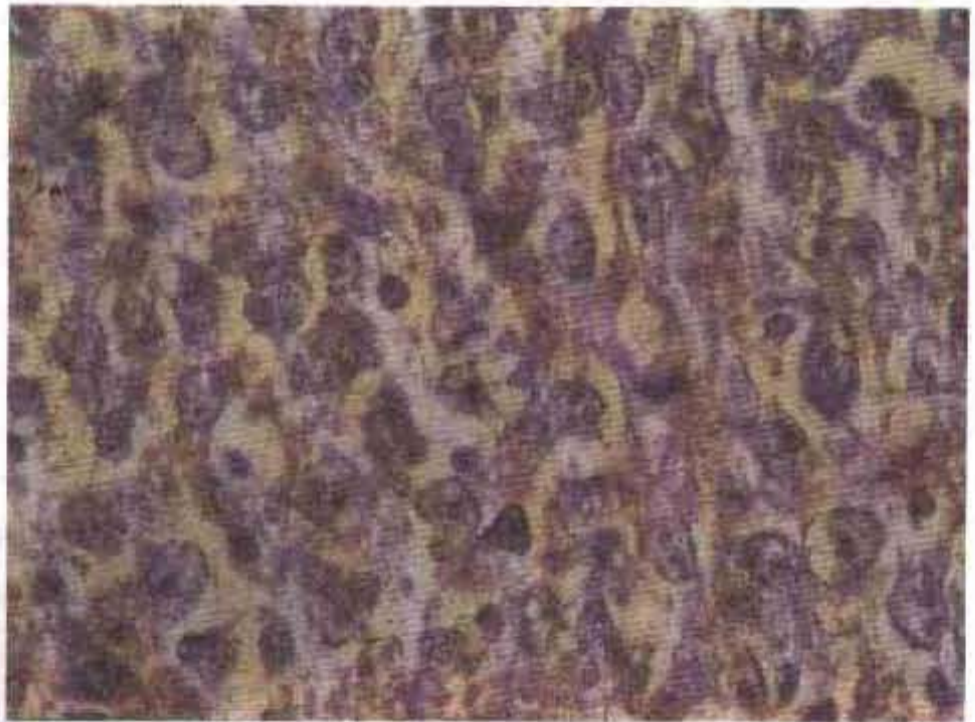
Sonuç olarak, meme karsinomları içinde çok az izlenen medüller meme karsinomları prognozu daha iyi olması ve daha genç yaşlarda görülmesi nedeniyle histopatolojik incelemesi ve ayırıcı tanısının dikkatli bir biçimde yapılması gerekir.



Resim 1. Medüller karsinomda plazmosit infiltrasyonu, X200, H+E, 1526/95, DEÜTF.



Resim 2. Medüller karsinomda lenf düğümü metastazı, X400, H+E, 1526/95, DEÜTF.



Resim 3. Medüller karsinomda tümör hücrelerinin nükleer özellikler, X400, H+E, 1526/95, DEÜTF.

Kaynaklar

1. Tavassoli AF. Pathology of the Breast, New York: Appleton Lange, 1992; 333-8.
2. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast. Cancer 1977; 40: 1365-85.
3. Wargotz ES, Silverberg SG. Medullary carcinoma of the breast. Hum Pathol 1988; 19: 1340-6.
4. Bloom HJG, Richardson WW, Field JR. Host Resistance and survival in carcinoma of breast: A Study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1, 411 cases of breast cancer followed for 20 years. Br Med J 1970; 3: 181-8.
5. Daroca PJ. Medullary Carcinoma of the breast with granulomatous stroma. Hum Pathol 1987; 18: 761-3.
6. Hsu S, Raine L, Nayak NR. Medullary carcinoma of breast: An immunohistochemical study of its lymphoid stroma. Cancer 1981; 48: 1368-76.
7. Erhan Y, Kandiloğlu AR, Çalışır E, Başdemir G, Tağcı A. Memenin atipik medüller karsinomu. Ege Üniv Tıp Fak Derg 1987; 26: 1245-54.
8. Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J, Duda K. Typical medullary carcinoma of the breast: A clinical and pathological analysis of 52 cases. J Surg Oncol 1995; 60 (2): 89-94.
9. Contesso G, Rapin-Marion V, Mouriesse H. Medullary carcinoma of the breast. What remains of this entity today? Arch Anat Cytol Pathol 1995; 43(1-2): 44-50.
10. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF, Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, Weiss LM. Medullary carcinoma of the breast: Interobserver variability in histopathologic diagnosis. Mod-Pathol 1995; 8(1): 31-8.
11. Lespagnard L, Cochaux P, Larsimont D, Degeyter M, Velu T, Heimann R. Absence of Epstein-Barr Virus in medullary carcinoma of the breast as demonstrated by immunophenotyping, in situ hybridization and polymerase chain reaction. Am J Clin Pathol 1995; 103 (4): 449-52.
12. İplikçi A, Petorak Y. Memenin invaziv duktal karsinoması ile medüller karsinomasının elektron mikroskopik yönden karşılaştırılması. Ankara Patol Bült 1979; 6: 21-30.
13. Düzcen E, Eğilmez R, Güneş H, Göze F. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1987-1988 yıllarında saptanan özel tip meme tümörleri. Zeynep Kamil Tıp Bült 443-52.