

# Memenin İn Situ Duktal Karsinomlarında Patoloji Raporu

## *Pathological Reporting of in Situ Ductal Carcinomas of the Breast*

Tülay Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir

**Özet:** İn situ duktal karsinomlar, geniş bir spektrum gösterirler. Sağaltımları için net ve herkesçe kabul edilmiş kriterler yoktur. Son zamanlara dek, mastektomi standart sağaltım olarak seçilmekteydi. Ancak koruyucu cerrahiden sonra, olguların az bir kısmında invaziv karsinom geliştiğinden, bazı klinisyenler in situ duktal karsinomlarda seçilmiş olgularda mastektomi yerine lokal eksizyon, lokal eksizyon+radyoterapi uygulamaktadırlar. Her bir hasta için en uygun sağaltım seçiminde klinik, radyolojik ve patolojik bulgular çok önemlidir. Bu nedenle patoloji raporu önemlidir. Tümör boyutu, cerrahi sınırlar, nükleer derece, nekroz, polarizasyon, yapısal özellik, Van Nuys Prognostik İndeksi patoloji raporlarında belirtilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** İn situ duktal karsinom, patoloji raporu

İn situ duktal karsinomlar (İDK), memenin terminal duktal lobüler biriminden gelişen, duktus içinde, henüz invazyon yapmamış malign tümördür. Mammografinin tarama yöntemi olarak yerini alması ve menopozda hormon replasman sağaltımına geçilmeden önce mammografi yapılması, bu tümörlerin görülme sıklığını arttırmıştır. İDK ortalama görülme oranı, tarama amaçlı mamografilerde %15-30 arası (1,2), meme kanserleri içinde 1/4 olarak bildirilmektedir (2). İnvazyon yapmaması, metastaz göstermemesine karşın, sağaltım yapılmadığında, 10 yıl içinde olguların büyük bir kısmında invaziv karsinom gelişmesi, bu olgularda mastektomi nedeni olmuştur (1).

**Summary:** Ductal carcinoma in situ represents a broad disease spectrum without an Universally accepted treatment criteria. Although mastectomy is a well known standart treatment for this disease, in fact only a minority of patients develop invasive cancer after excision of ductal carcinoma in situ. Some physicians prefer to treat selected patients with DCIS only by local excision or with local excision in conjunction with radiotherapy rather than mastectomy. Clinical, radiological and pathological findings are very important for the selection of the most appropriate therapy for each individual patient. For this reason, pathology report is very crucial. Tumor size, surgical margins, nuclear grade, necrosis, polarization, architectural pattern, microcalcification and Van Nuys Prognostic Index should be fully documented in the pathology report.

**Key Words:** In situ ductal carcinoma, pathology report

İDK da, eksizyon yapılan olgularda, invaziv kanser gelişimi, lokal nüksler olguların az bir kısmında gözlenmiştir, bu nedenle mastektomi yerine, lokal eksizyon ya da lokal eksizyon+radyoterapi uygulanmıştır (3).

Günümüze dek İDK da histolojik sınıflandırmalar, yapısal ve nükleer özelliklerine göre derecelendirmeye yöneliktir. Başlıca histolojik türler, solid, komedo, kribiform, papiller, mikropapiller, clinging türdür. Az görülenleri ise apokrin, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, clear "saydam" hücreli, nöroendokrin, kistik hipersekretuar türlerdir (2-4). Histolojik türlere ayırmada bazen uygulayıcılar arasında farklılıklar olabilmektedir (5).

İn situ duktal karsinomlar, aynı olguda farklı histolojik yapısal türleri içerirler. Özellikle lezyon boyutu arttıkça, bu farklılıklar daha da belirginleşir (3).

Derecelendirmeye yönelik sınıflandırmalarda, Lagios; önce nükleer derece, yapısal özellikler ve nekroza göre 4 e ayırmış, daha sonra 3 e indirgemıştır(3). Nükleer derecelendirmede Lagios dereceleme sisteminde patolojiler arası uyum tam değil (6). Son yıllarda İDK'lar, 2 ana gruba ayrılmıştır: komedo/komedodışı, yüksek dereceli/düşük dereceli, büyük hücreli/küçük hücreli (1,2,7). Tüm derecelendirmelerde, nükleer derece, nekroz, bazılarında ayrıca diferansiyasyon (polarizasyon) dikkate alınmaktadır (1,3,7) (Tablo I). Nekroz, sekresyon ve apoptozis ile karıştırılmamalıdır. Gölge hücresi ve karyorektik hücre artıkları olmalıdır. Komedo nekroz ortada yer alan nekrozdur. Punctate nekroz, noktasal nekrozdur, bölgesel yerleşmez (2,3). Duktus kesitleri uzunlamasına olursa komedo nekroz birçizgi boyunca uzanır, nonkomedo dağınık ve noktasaldır (1,7).

Yapısal diferansiyasyon(Polarizasyon): Holland ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Hücreler arasında değişik boşluklar olduğunda, bunların çevresindeki dizilim özellikleri polarizasyonu yansıtır. Boşluklar çevresinde nükleuslar dik olarak sıralanırlar. Küçük boşluklarda rozet biçimi dizilimde yine dik sıralanırlar (2,3). Köprüleşmeler, mikropapiller, clinging türde, kribriiform yapılar da polarizasyonu belirlemek bazen güç olabilir (1,5,7).

İn situ duktal karsinomlar, aynı olguda değişik histolojik özelliklerde izlenebilmektedir. Hangi histolojik türün meme koruyucu cerrahi ile güvenli olarak sağaltılabileceği arayışları halen sürmektedir. Çeşitli biyolojik belirleyiciler (proliferatif aktivite, östrojen reseptör, progesteron reseptör, c-erb-B2, p53) farklı histolojik türlerde farklı görülebilmektedir (1-3,8).

#### **Düşük nükleer dereceli (iyi diferansiye) İDK:**

Nükleuslar yuvarlak ya da oval, üniform şekil ve boyut da, monoton, monomorfik görünümündedir. Normal duktus epitelinin ya da eritrositin 1.5-2 katı büyüklüktedir. Nükleer membran düzgün, kromatin diffüz ve ince granülüdür. Nükleolüs belirgin değildir. Mitoz çok az ya da yoktur (1,3,6,7). Nekroz genelde yoktur, olsa bile odak-saldır. Kalsifikasyon çoğu olguda izlenmez, olduğunda yuvarlak, lamellöz, psammamatözdür ve sekresyon içinde yerleşir (1,7). Sıklıkla kribriiform, mikropapiller, clinging, bazen solid türleri içerir (1,5,7).

#### **Yüksek nükleer dereceli (Az diferansiye) İDK:**

Nükleuslar pleomorfik, normal duktus epiteli nükleusundan ya da eritrositten 2.5 kez daha büyüktür, sınırları düzensiz, kromatin kaba, düzensiz dağılmış ya da vezikülerdir. Nükleolüs belirgin, sıklıkla birden çok sayıdadır. Mitoz ve sentral komedo nekroz sıktır. Kalsifikasyon olduğunda amorf olarak izlenir(1,5,7). Duktus çevresinde stromal reaksiyon, çevrede lobüler kanserizasyon, Paget izlenmesi diğerlerinden daha sıktır (2,3,6,7). Çoğunlukla komedo, daha az solid, kribriiform ya da mikropapiller türleri içerir (1- 3,5,7).

#### **İntermedier nükleer nükleer dereceli (İntermedier diferansiye) İDK:**

Tanımlanması en güç olandır. Nükleer dereceleme 3 lü sistemde yapılan sınıflandırmada yer alır. Holland ve ark. sınıflandırmasında bu grupta polarizasyonun olması önemlidir. Nükleuslar pleomorfiktir, ancak şekil, boyut ve sınırları yüksek dereceli gibi değildir. Kromatin ince-kaba granüllü, nükleolüs görülse bile belirgin değildir. Mitoz az sayıdadır, polarizasyon iyi diferansiye türdeki kadar iyi olmasa da vardır. Nekroz var ya da yoktur. Kalsifikasyon var ya da yoktur, olursa amorf ya da lamimerdir. Solid, kribriiform, mikropapiller, clinging türlerde olabilir (1,2,4).

Tablo I. İn situ duktal karsinomlarda başlıca sınıflandırmalar (1-3, 6,7).

Lagios	Yüksek dereceli Yüksek nükleer derece Komedo nekroz	Orta dereceli Orta nükleer derece Noktasal nekroz	Düşük dereceli Düşük nükleer derece Nekroz yok
Nottingham	Komedo Ortada komedo nekroz çevrede büyük, pleom.hüc.	Nekrozlu Ortada nekroz Çevrede komedo dışı yapı	Nekrozsuz
Van Nuys	Yüksek dereceli	Nekrozlu düşük dereceli	Nekrozsuz düşük dereceli
Holland ve ark (European Working Group)	Az diferansiye Az dif. nükleuslu Polarizasyon yok ya da minimal	Orta diferansiye Orta dif. nükleuslu Polarizasyon var ancak bellirgin değil	İyi diferansiye İyi dif. nükleuslu Polarizasyon belirgin
NHSBSP/EEC*	Yüksek dereceli Yüksek nükleer derece	Orta dereceli Orta nükleer derece	Düşük dereceli Düşük nükleer derece

\* United Kingdom National Health Service Breast Screening Programme/European Economic Community.

**İDK'un diğer önemli özellikleri:** Lezyon alanında nüks önemlidir. Yüksek dereceli İDK, sıklıkla daha yaygındır, total eksizyonu oldukça güçtür. Lumpektomiden sonra, lokal nüks, düşük derecelilerden daha çok görülmüştür (1,3,5,7,9,11). Düşük dereceli İDK, sıklıkla daha küçük, daha iyi sınırlıdır, eksizyonu daha kolaydır (1,9,11).

Mikropapiller İDK ayrıcalık gösterir, düşük dereceli olmasına karşın sıklıkla yaygın ve multisentrik özellik gösterir (1,7,11).

Silverstein ve ark., son zamanlarda İDK lar için prognostik indeks önermişlerdir ve Van-Nuys prognostik indeks (VNPI) olarak bilinmektedir (1,3,7,10) (Tablo II). Burada 3 ayrı bağımsız parametre; boyut, histolojik tür, cerrahi sınır önem göstermektedir. 333 olguda Van-Nuys kullanılmış, eksizyon ya da eksizyon+Radyoterapi yapılmıştır. Toplam puan 3-4 de eksizyon yapıldığında, lokal nüks oranı çok az görülmüştür, bu nedenle yalnız eksizyon yeterli görülmüştür. Toplam puan 5-7, nüks riski olan olgulardır ve eksizyon+Radyoterapi önerilmiştir. Toplam puan 8-9 nüks oranı fazla olan olgulardır, bu nedenle mastektomi önerilmiştir (10,12).

**İDK da biolojik belirleyiciler:** Bu gün için başlıca prognostik belirleyici özelliği olan ve sağaltımı yönlendiren özellikte belirleyici yoktur. Az diferansiyelerde; proliferasyon indeksi yüksek, c-erb-B2 ekspresyonu var, p53 ekspresyonu diğerlerinden daha sık. Stromada angiogenezis daha yüksek, ER ve PR negatifliği daha fazla (1,2,8)

Düşük dereceli İDK; proliferatif indeks düşük, , c-erb-B2 ekspresyonu daha az, p53 ekspresyonu daha az. ER ve PR pozitifliği daha fazladır (1,2).

Bu bilgiler ışığında görüldüğü gibi, İDK ların yüksek ve düşük derecelilerinde ve değişik histolojik türlerde farklı özellikler bulunmaktadır. Özellikle meme koruyucu cerrahide, patoloji raporu çok önemlidir. 25-28 nisan 1997'de,

Philadelphia'da, 19 patolog, 2 meme radyoloğu, radyasyon onkolojisti, 5 meme cerrahı, 1 bioistatistikçinin katıldığı 28 panelist, İDK da konsensus sağlamışlardır (7).

#### **İDK da Patoloji raporunda bulunması gerekli özellikler şunlardır:**

1. Boyut: Tümör boyutunu saptamak bazen güçtür ve yaygın olduğunda dokunun en geniş yüzeyi haritalanarak alınıp, buna göre mikroskopik preparatlardan ölçüm yapılabilir. Lokal nüks için boyut en önemli faktörlerden biridir.
2. Cerrahi sınırlar: Cerrahi sınıra en yakın uzaklık mm olarak belirtilmeli. Dokunun konumuna göre cerrah tarafından işaretlenmelidir. Doku işleme alınmadan önce çevresi mürekkeple işaretlenmeli(13).Cerrahi sınır pozitifliğinin yaygın ya da sınırlı olup olmadığı belirtilmeli. Değişik biçimlerde cerrahi sınırlar belirlenebilir.
3. Nükleer derece
4. Nekroz
5. Polarizasyon
6. Yapısal özellik: Birden çok yapısal tür ve derece bulunduğu, var olanları çoktan aza doğru sıralanarak belirtilmeli
7. Mikrokalsifikasyonlar: İDK alanında ve dışındakiler belirtilmelidir.
8. Van-Nuys prognostik indeks
9. Biolojik belirleyiciler: ER, PR, Ki-67, p53, c-erb B-2 bakılabilir. Bugün için kesin prognostik belirleyiciliği belirli değil.

Tablo II. Van-Nuys prognostik indeksi (10).

	1 puan	2 puan	3 puan
Boyut	15 mm den az	16-40 mm	41 mm den çok
En yakın Cerrahi sınır	100 mm den çok	-9 mm	1 mm den az
Patolojik sınıflama	Nekrozsuz, düşük dereceli	Nekrozlu düşük dereceli	Nekrozlu, nekrozsuz yüksek dereceli

Toplam puan

3-4: Lokal eksizyon. İyi prognoz

5,6,7: Lokal eksizyon + RT Orta prognoz

8,9: Mastektomi. Kötü prognoz.

**Kaynaklar**

1. Millis RR, Hanby AM, Oberman HA. Breast. In Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology 3 rd Edition, Philadelphia: Lippincott and Wilkins, 1999; 336-342.
2. Schwartz GF (Conference Chairman): Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 1997; 27(11): 1221-1224, 1997.
3. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N. Consistency Achieved by 23 European Pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. Hum Pathol 1998; 29:1056-1062.
4. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996; 77(11):2267-2274.
5. Guidi AJ, Connolly JL, Harris JR, Schnitt SJ. The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens. Cancer 1997; 79:1568-1573.
6. Mack L, Kerkvliet N, Doig G, O'Malley FP. Relationship of new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erb B2, bcl-2 and ki-67. Hum Pathol 1997; 28:974-979.
7. Layfield LJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Hum Pathol , 1998;29(11), 1329-1330.
8. Weidnwr N, Cady B, Goodson WH. Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Surgical Oncology Clinics of North America 1997;6(3):433-438.
9. Lagios SN, Schwarting R, Colburn W, Atkinson E, Şahin A et al. Interobserver reproducibility of the Lagios Nuclear Grading system for ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 1999;30(3): 257-262.
10. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classification: A Comparative study with long follow-up. Hum Pathol 1999;29:915-923.
11. Scott MA, Lagios MD, Axelsson K, Rogers LW, Anderson TJ, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast: Reproducibility of histological subtype analysis. Hum Pathol 1997;28:967-973.
12. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, Manola J, Gelman R et al. Predictor of local recurrence following excission alone for ductal carcinoma in situ. Cancer 1999;85(2): 427-431.
13. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1992; 229-238.

**Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Tülay Canda  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı/izmir  
Tel: (0232) 259 59 59 / 34 03