

MEMENİN İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMLARINDA ALT TIPLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yard. Doç. Dr. Sıtkı TUZLALI (*), Araş. Gör. Dr. Ekrem YAVUZ (*), Doç. Dr. Rıdvan İLHAN (*), Prof. Dr. Altan İPLİKÇİ (*)

ÖZET: İki buçuk yıllık süreye ait 511 meme kanserine vakası incelendi. Bunların 72'si (% 14.09) invaziv lobüler karsinom (ILK), 50'si (% 9.78) ise invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom (ikili kombine tip) olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki ILK'lar klasik, alveoler, solid, mikst ve pleomorfik olarak yeniden sınıflandırıldı. ILK'ların klasik tipinde multifokalite ve multisentrisite oranı diğer tiplerden yüksek bulundu. Bilateral olan 2 vakamız alveoler tipteydi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: invaziv lobüler karsinom, meme, alt tipler.

SUMMARY: Variant types of invasive lobular carcinoma of the breast: 511 cases of mammary carcinoma are reevaluated. 72 (14.09 %) of 511 were invasive lobular carcinoma (ILC), 50 (9.78 %) were invasive duct and invasive lobular (mixt type). ILC's of both group are re-classified as classic, alveolar, solid, mixt and pleomorphic types. Incidences of multifocality and multicentricity were higher in classic type. 2 cases of bilateral carcinoma were both, of alveolar type.

KEY WORDS: Invasive lobular carcinoma, subtypes, breast.

GİRİŞ

İlk kez Foote ve Stewart (1) tarafından tanımlanan invaziv lobüler karsinomların (ILK) özellikleri iyi bilinen klasik tipi dışında, günümüzde bazı morfolojik farklılıklar gösteren alt tiplerinin varlığı da artık bilinmektedir (2,3,4,5,6,7,8). Ancak bu alt tiplerin sınıflama ve morfolojik özellikleri konusunda henüz tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Değişik çalışmalarda ILK insidenslerinin çok büyük farklılıklar göstermesinin nedeni, özellikle klasik tip dışındaki diğer morfolojik alt tiplerin belirlenmesinde kullanılan kriterlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (2,3,4,5,6,7,8). Ayrıca morfolojik görünüm ile prognoz arasında bir bağlantının aranması ILK'lar için de geçerli olduğundan çeşitli çalışmalarda bu tümörlerdeki alt tiplerin bir prognostik önemi olduğu vurgulanmaktadır (5,6,8,9,10).

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda 1991 yılı başından 1993 Temmuz ayına kadar olan 2.5 yıllık dönemdeki İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı biopsi materyeli içerisinde yer alan 511 meme kanserine vakası yeniden gözden geçirildi. Bu vakaların parafin bloklarından sağlanan kesitler Hematoksilen ve Eozin boya yöntemi ile incelendi. Buna göre 72 vaka (% 14.09) ILK, 50 vaka (% 9.78) invaziv lobüler ve invaziv duktal karsinom (ikili kombine tip = İKT) olarak belirlendi. Ancak saf ILK vakalarından neoadjuvan kemoterapi almış vakalar, arşiv verileri yetersiz olan bazı vakalar ve tubulolobüler karsinomlar çalışma dışı bırakıldığından 72 vakadan 49'u çalışma kapsamına alındı. Sonuçta 49 ILK ve 50 İKT vakasının lobüler komponenti Dixon ve ark. (4) ile Page ve ark.'nın (5) önerdiği aşağıdaki sınıflama ve morfolojik kriterler esas alınarak incelendi:

İnvaziv lobüler karsinom (ILK):

Lobüler karsinoma özgü, tipik, düzgün, yuvarlak ya da oval çekirdekli kohesiv olmayan hücrelerin oluşturduğu:

- Hedef tahtası görünümü, single file (tek sıralı dizilim) gibi yapıların bulunduğu KLASİK TİP,
- Hücre tabakaları veya düzensiz yuvalanmaların bu-

lunduğu SOLİD TİP

- 20 veya daha çok sayıda hücrelerden oluşan yuvarlak, globuler şekilli birikimlerden oluşan ALVEOLAR TİP
- Yukarıdaki tiplerin bir arada bulunduğu MİKST TİP
- Lobüler karsinomun klasik şekline uygun görünüm veya diffüz infiltrasyon oluşturmakla birlikte hücre ve özellikle çekirdek pleomorfizminin belirgin olduğu PLEOMORFİK TİP.

Bu sınıflamada tümörün bu tiplerden birine dahil edilmesi için en az % 80'inin belirtilen yapılardan oluşması koşulu arandı. Aksi halde mikst tip grubuna dahil edildi.

Yukarıda belirtilen tiplerin dışında varlığından söz edilen apokrineal ve histiyositik tipler hem morfolojik olarak tartışmalı oluşları hem de pleomorfik tip ile yakın ilişkileri nedeniyle (8) çalışmamızda ayrı bir alt tip olarak ele alınmadı.

Aynı şekilde taşlı yüzük hücre görünümü de tümörde bir diferansiyasyon şekli olarak belirtildi, ancak bir alt tip olarak kabul edilmedi.

Ayrıca saf ILK ve İKT vakalarında multifokalite, multisentrisite, bilateralite ve aksiller lenf ganglionlarının durumu ile alt tiplerin ilişkisi incelendi.

Saf ILK vakalarında ise bunlara ek olarak tümör boyutu ve taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu ile alt tipler arasındaki ilişki değerlendirildi.



Resim 1: Klasik tipte ILK. Sağlam duktus çevresinde tek sıralı dizilim gösteren tümör hücreleri (16276/92, HE x 125).

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

**TABLO 1: İNVAZİV LOBULER KARSİNOM VAKALARINDA
HİSTOPATOLOJİK ALT GRUPLARIN ÖZELLİKLERİ**

Lobuler karsinom (49 vaka)	Yaş ortalama- ması	Tümör Boyutu				Multi fokali- te	Multi senti- te	Bila- teralite	Lenf gang. met		Taşı yü- zük hüç. dif.
		T1	T2	T3	?				+	-	
Klasik (24) tip	49.2	6	8	4	6	4	4	-	10	5	4 (% 16.6)
Mikst (15) tip	50.6	6	5	3	1	3	-	-	5	6	3 (% 20)
Solid (4) tip	53.0	2	1	1	-	-	-	-	2	1	-
Alveoler tip (3)	47.0	1	0	1	1	-	-	2	1	-	-
Pleomor- fik tip (3)	53.3	2	-	1	-	1	-	-	2	1	1 (% 33.3)

SONUÇLAR

Yaş ile ilgili olarak saf ILK'un alt tipleri ile İKT vakalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak gerek saf ILK gerekse İKT vakalarda en ileri yaştaki hastaların pleomorfik tipte yer aldığı görüldüğü. Di Costanzo ve ark. (6) ise klasik tipteki ILK'lu hastaların diğer alt tiplerde yer alan hastalara göre daha genç olduğunu ve bunların genellikle premenapozal dönemde olduğunu bildirmektedirler.

Klasik ve mikst tiplerde tümör boyutu ile lenf ganglionu metastazları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Klasik tipteki metastazlı 10 vakanın 4'ü T1, 1'i T2, 3'ü T2 birden fazla odak, 1'i T3 olup biri T? idi. Burada aksillası pozitif olan grupta multifokalite/multisentrisitenin 4/10 vakada, negatif olanlarda ise 1/5 vakada bulunması dikkat çekicidir. Mikst tipte ise metastazlı olanlarda 1 vaka T1, 2 vaka T2, 1 vaka T3 birden fazla odak olup, 1 vaka T? idi. Metastazsız grupta ise 1 vaka T1, 2 vaka T2, 1 vaka T2 multifokal, 2 vaka ise T3 idi.

Saf ILK'un klasik tipinde multifokalite ve multisentrisite oranının diğer tiplere göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu Di Costanzo ve ark'nın (6) sonuçlarına uygunluk gös-

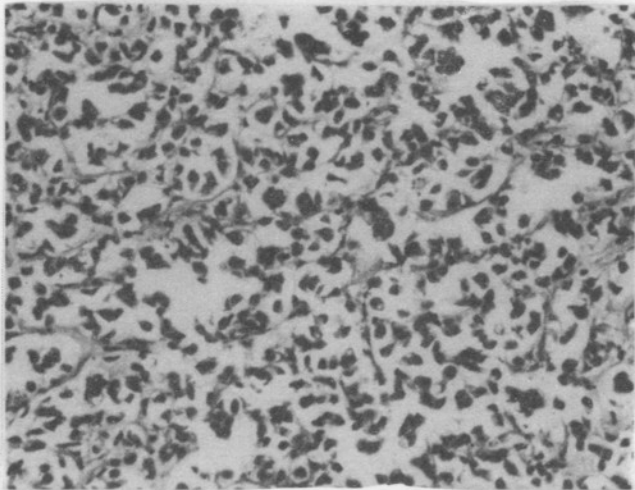
termektedir. Bu yazarlar (6) klasik tip ILK'da % 55 oranında mikroskopik multifokalite ve % 14 oranında gözle görülebilir ikinci bir odak saptamışlardır. Vakalarımızın içersinde klasik tipte 8 vaka da (% 33.3) makroskopik ve mikroskopik olarak birden fazla tümör görülmüştür. Bunların 4'ü (% 16.7) tümörle aynı (multifokal) 4'ü ise (% 16.7) farklı kadrantadır (multisentrik). Mikst tipte 3 (% 20) ve pleomorfik tipte ise 1 vakamız (%

33.3) multifokal yerleşimlidir. İKT vakalarda ise tümörün multifokal ya da multisentrik yerleşimi saf ILK'lara göre oldukça düşük oranda bulunmuştur.

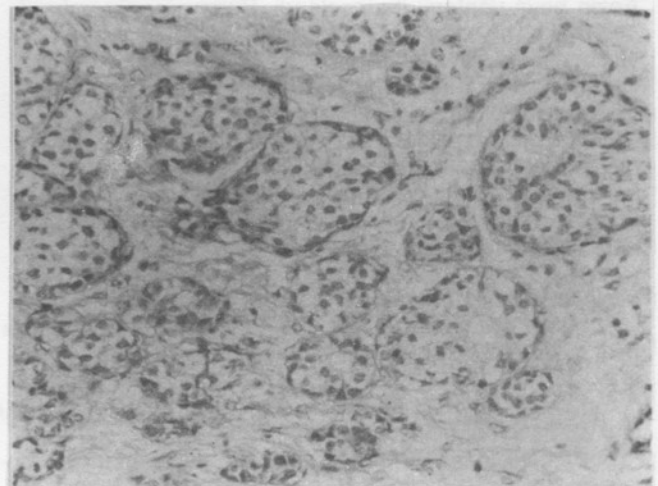
Bilateralite oranı saf ILK'lar için belirtilen oranlara göre (5) serimizde çok düşük bulunmuştur. Bilateralite 2 vakamızda görüldü ve ikisinde alveolar tip olduğu dikkat çekti. Dixon ve ark. (4) bilateralitenin klasik tip dışındaki diğer alt tiplerde daha sık ve en sık olarak da pleomorfik tipte görüldüğünü bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar (4) lobuler karsinom ile birlikte görülen karşı meme tümörlerinin büyük bölümünün yine lobuler karsinom olduğunu belirtmektedirler. Vakalarımız içersindeki 2 bilateral meme karsinomunda ise bunun aksine karşı memedeki tümörün invaziv duktal karsinom olduğunu gördük.

DiCostanzo ve ark'larının (6) lenf ganglionu metastazı açısından klasik ve diğer tipteki ILK'lar arasında fark olmadığını belirtmelerine rağmen çalışmamızda klasik tipte lenf ganglionu metastazı oranı (% 66) vaka sayısı az olan solid, alveolar ve pleomorfik tipler dikkate alınmaz ise mikst tipte göre yüksek (% 45) bulundu.

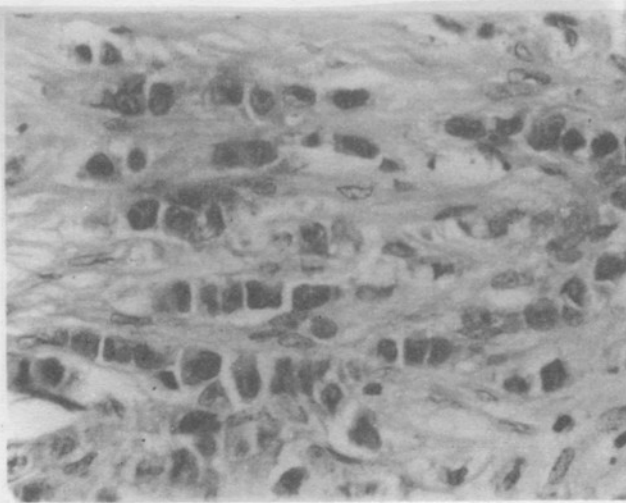
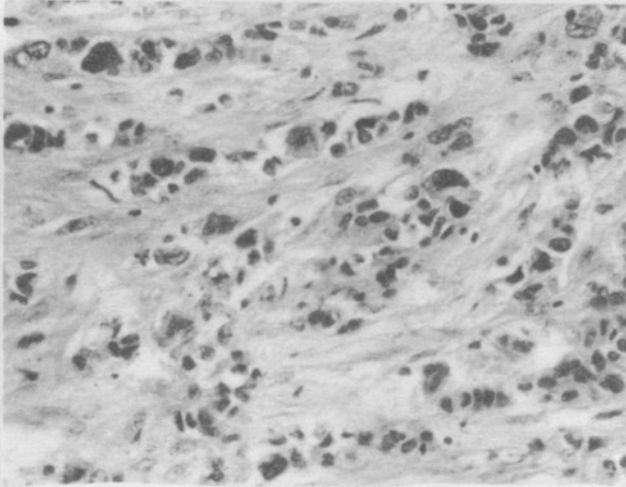
Memenin taşı yuvarlak hücreli karsinomları meme karsinomlarının agresif bir alt tipi olarak kabul edilir. Merino ve



Resim 2: Alveoler tipte ILK. Berrak sitoplazmalı üniform hücrelerin oluşturduğu yuvarlak şekilli topluluklar (9268/92, HE x 310).



Resim 3: Solid tipte ILK. Çekirdekleri ekzantrik yerleşimli küçük hücrelerin oluşturduğu düzensiz yuvarlanmalar (8587/93, HE x 310).



Resim 4 ve 5: Pleomorfik tipte İLK. İLK'a özgü tek sıra dizilimini koruyan pleomorfik tümör hücreleri (9393/93, HE x 310 ve x 500).

Livolsi (10) çalışmalarında invaziv duktal karsinomlarda (İK) taşlı yüzük hücre diferansiasyonu olmayacağını ve bu tip diferansiasyonun İLK'lar ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Page ve ark. (5) ise taşlı yüzük hücreli karsinomları İLK'ların bir alt tipi olarak kabul etmemişler ve ayrı bir antite olarak değerlendirmişlerdir. Biz İLK'un klasik tipinde % 16.6, mikst tipinde % 20 ve pleomorfik tipinde (% 33.3) oranında taşlı yüzük hücre diferansiasyonu saptadık. İKT va-

TABLO 2: İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARLA KOMBİNE İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMLARIN ALT GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

IDK+İLK (ikili kombine tipin lobuler komponenti) (50)	Yaş Ortalaması	Multi fokalite	Multi sentrisme
Klasik tip (29)	51.10	2	1
Mikst tip (11)	53.27	1	-
Solit tip (4)	48.50	-	-
Alveoler tip (4)	44.75	-	-
Pleomorfik tip (2)	61	1	-

kalarda ise taşlı yüzük hücre diferansiasyonu görülmedi. Di Costanzo ve ark. (6) klasik ve diğer alt tiplerde aynı oranda (% 15) ve bizim vakalarımızla uyumlu oranda taşlı yüzük hücre diferansiasyonu bulduklarını belirtmektedirler.

Di Costanzo ve ark'ın (6) İLK'un alt tiplerinde prognostik klasik tipe göre daha kötü olduğunu bildirmesine karşın, daha önceleri Fechner (2) tarafından tipler arasında prognostik farklılıklar bulunmadığı belirtilmiştir. Biz bu çalışmamızda tipler ile prognostik arasında bir yorumda bulunamamaktayız. Bu yönde daha çok sayıda geniş vaka serilerinin ayrıntılı morfolojik incelenmesi ve takibinin, İLK'un alt tiplerinin prognostik önemini daha iyi ortaya koyacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Foote, F.W.Jr, Stewart, F.: A histologic classification of carcinoma in the breast. Surgery 1946; 19: 74-99.
2. Fechner, R.E.: Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. Hum Pathol 1975; 6, 373-378.
3. Van Bogaert, L.J., Maldaque, P.: Infiltrating lobular carcinoma of the female breast. Deviation from the usual histopathologic appearance. Cancer 1980; 45: 979-984.
4. Dixon, J.M., Anderson, T.J., Page D.L., Lee, D., Duffy, S.W., Stewart, H.J.: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease: Br J Surg 1983; 70: 513-516.
5. Page, D.L., Anderson, T.J.: Diagnostic Histopathology of the Breast. Edinburg: Churchill Livingstone, 1987.
6. Di Costanzo, D., Rosen, P.P., Gareen, I., Franklin, S., Lesser, M.: Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumors. Am J Surg Pathol 1990; 14, 12-13.
7. Eusebi, V., Magalhaes, F., Azzopardi, J.G.: Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: An aggressive tumor showing apocrine differentiation. Hum Pathol 1992; 23, 655-662.
8. Weidner, N., Semple, J.P.: Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. Hum Pathol 1992; 23, 1167-1171.
9. Fisher, E.R., Gregorio, R.M., Redmond, C., Fisher, S.B.: Tubulolobular invasive breast cancer: A variant of lobular invasive Cancer. Hum Pathol 1977; 8, 679-683.
10. Merino, M.J., Livolsi, V.A.: Signet ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. Cancer 48: 1830-1837, 1981.