

DUKTAL KARSİNOMA İNSİTUDA HISTOLOJİK SINIFLAMA VE BİYOLOJİK KORELASYON

Prof. Dr. Yıldız ERHAN (*)

Son yıllara kadar duktal karsinoma insitu (DCIS)'lar, tüm meme kanserlerinin % 1-5 gibi küçük bir bölümünü oluşturan ender lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanlardaki seriler mammografi ile taranan hastaların ortalama % 15-25'inin erken meme kanserinin bu tipine sahip olduğunu göstermiştir. Bir başka deyişle, günümüzde okkült tümörlerin % 20-40'ı DCIS'lardır. Görülüyor ki bu tür vakaların görülme oranında giderek bir artma vardır. Bu da dikkatlerin DCIS patolojisinin dinamiği yönünde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Çünkü hastalar ancak bu yolla doğru değerlendirilebilir ve uygun şekilde tedavi edilebilirler. Bilindiği gibi günümüzde erken evre meme kanserlerinde ve özellikle DCIS'larda mastektomiye alternatif olarak, memenin yerinde bırakıldığı cerrahi girişim ve radyoterapi getirilmiştir.

Bütün bu nedenler, araştırmacıları DCIS'nun biyolojik davranışlarını yansıtan morfolojik ve biyolojik özelliklerini incelemeye yöneltmiştir. Konuyu kısmen aydınlatılabilmek amacı ile bu grup içinde yer alan alt gruplar öncelikle tanımlanacak ve daha sonra bu alt gruplarda prognoz ilişkileri tartışılacaktır.

Bugüne değin DCIS'lar sitoloji özelliklerine fazla dikkat edilmeksizin yapısal değişiklikleri göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır. Ancak günümüzde çok daha fazla görülmekte olan bu antiteyi değerlendirmede, hücre büyüklüğü, nükleer derece ve nekroz varlığı ya da yokluğu üzerinde durulmaktadır. Nitekim Lagios ve arkadaşları (1) yüksek nükleer dereceli ve komedo tipte nekrozlu DCIS vakalarında ortalama 26 aylık bir takip sonunda rekürrens oranının % 19 olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın aynı araştırmacılar ara nükleer dereceli 10 DCIS olgusunun sadece birinde 87 ay sonra lokal rekürrens geliştiğini, mikropapiller/non-nekrotik kribri-form tipte ve düşük nükleer dereceli DCIS olgularında lokal rekürrense rastlamadıklarını belirtmişlerdir. Patchefsky ve arkadaşları (2) ise aksiller metastaz izledikleri üç duktal karsinoma in situ olgusunun ikisinde nükleer grade'nin III, bir diğeri de II olduğunu belirtmişlerdir. Böylece, DCIS'nun malign potansiyelini belirlemede sitolojik ayrıntıların önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Bir diğer çalışmada ise histolojik gelişme paterni ile nükleer hacim ve komedo nekroz arasında ilişkiler olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu parametrelerin rekürrensle anlamlı olarak paralellik gösterdiği vurgulanmıştır (3). Bunlara ek olarak DNA içeriği, proliferatif aktivite, östrojen ve progesteron reseptör değerleri, onkoproteinlerin durumu ve tümör süpresör genler DCIS'nun davranışını saptamada önemli görülmektedir (4-6). Bu görüşler ışığında hareket edildiğinde DCIS'lar başlıca iki alt grup içinde toplanabilir. Bunlar, komedo ve non-komodo ya da yüksek dereceli ve düşük dereceli veya büyük hücreli ve küçük hücreli şeklinde adlandırılır. Biz de bu ikisi arasında yer alan intermedier hücreli tip şeklinde sınıflandırılan üçüncü bir grup üzerinde durulmaktadır (4,7)

Komodo DCIS (Yüksek-dereceli DCIS, Büyük-hücreli DCIS)

Komodo sözcüğü lezyonun makroskopik görünümünden kaynaklanmaktadır, çünkü lezyona kesit yapıldığında yarı solid, kreme benzer, nekrotik bir materyalin dilate duktuslardan fırladığı izlenir. Mikroskopik incelemede bazen çok yaygın olabilen karakteristik santral nekrozlara sahip duktuslar içindeki malign hücrelerin solid bir proliferasyonu mevcuttur. Çok alışlagelmiş olan bu özellik lezyonun daha kolay tanınmasını sağlar ve sıklıkla fibrozis, elastosis ve lenfoplazmositer reaksiyonu içine alan periduktal stromal değişikliklerle birliktedir. Duktus içinde yer alan proliferatif hücreler büyük ve pleomorfiktir. Nükleus/sitoplazma oranı artmış olmakla birlikte, bu hücreler geniş bir sitoplazmaya sahiptirler. Hücre sınırları ve nükleoluslar belirgindir. Kaba kromatinli ve çok sık mitoz içeren nükleuslar belirgin bir pleomorfizm gösterir. Bazen malign hücrelerin apokrin özelliklere sahip olduğu gözlenir. Bunlar apokrin nitelikteki DCIS'lar olarak da adlandırılır. Bazı vakalarda santral nekrozun çok yaygın olmasına bağlı glandüler lümenlerin ancak periferine uyan bölümlerinde birkaç hücreye rastlanabilir. Bu tür lezyonlar DCIS spektrumunun clinging paternini temsil eder. Nekrotik materyel içinde sıklıkla izlenen kalsifikasyon amorfudur ve mammogramlarda çok karakteristik bir yapısal özellik oluşturur. Çoğu kez lezyonun mammografik ve histolojik yaygınlığı arasında yakın bir korelasyon vardır.

DCIS'nın bazı örneklerinde lezyonu oluşturan hücreler yüksek nükleer dereceli büyük nükleusları ile karakterli olmakla birlikte, gelişim paterni tipik komodo karsinoma benzemez. Malign hücreler duktusları solid bir tabaka biçiminde doldurur ve santral nekroz görülmez. Ya da santral nekroz ile birlikte çevre hücrelerin mikropapiller ya da kribri-form bir patern oluşturduğu gözlenir. Bu atipik paternler sıklıkla tipik komodo paternleri ile birliktedir ya da tek başına bulunabilir. Önceki yıllarda bu görüntüler kribri-form, mikropapiller ya da solid olarak sınıflandırılmıştır. Bazen de bu lezyonlar mikst olarak değerlendirilmiştir. Günümüzde proliferatif hücrelerin komodo tip DCIS'da görülenlere benzemesi halinde lezyonların DCIS'nın komodo grubu içinde değerlendirilmesi şeklinde bir düşünce egemendir. Sadece nekroz varlığı ile karakterli vakaların değerlendirilmesinde mutlaka duktus periferindeki karakteristik sitolojik özelliklere sahip hücreleri görmek gerekmektedir.

Komodo karsinomlar, non-komodo lezyonlardan daha büyüktürler. Bu karakterleri yüksek nükleer dereceleri ve muhtemelen daha hızlı biyolojik gelişmeleri ile ilgili olabilir (8). Komodo karsinomlar daha fazla mikroinvazyon gösterme eğilimi içindedirler ve daha fazla lokal rekürrens oluşturlar (2,9). Benign bir hastalık yanısıra rastlantısal olarak gözlenen çok küçük komodo karsinomlarda dahi mikroinvazyon söz konusudur. Bu özellik komodo tipteki DCIS'larda intraduktal büyüme fazının çok kısa olması ile açıklanabilir. Nadir de olsa DCIS'larda görülen lenf nodu metastazları bu grup lezyonlara aittir (2).

* Ege Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Bütün bunlar bize komedo karsinomların non-komedolardan tamamen ayrılması gerektiğini ve ayrı bir anite olarak değerlendirilmelerinin uygun olacağını göstermektedir. Ayrıca yapılmış olan çalışmalarda büyük hücreli komedo karsinomların, meme kanserlerinde kötü prognoz belirleyicileri olarak kabul edilen, c-erb-2 proteini ve p53 süpresör geni içerdiği, yüksek proliferatif indekse sahip ve östrojen reseptör (-) tümörler olduğu gösterilmiştir. Buna karşın non-komodo (düşük dereceli) DCIS'lar tipik olarak c-erbB-2 (-), düşük proliferatif indeksli tümörlerdir ve bunlarda östrojen reseptör değerleri genellikle (+) dir (4-6).

Non-Komodo DCIS (Düşük-Dereceli DCIS, Küçük Hücreli DCIS)

Bu grup içinde en iyi tanımlanan gelişim şekilleri kribri-form ve mikropapiller paternlerdir. Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, burada hücreler artmış bir nükleus/sitoplazma oranı gösterebilir dahi, nükleuslar komodo gruba izlenene göre daha küçüktür. En önemli nükleuslar yuvarlak, üniform ve monomorfik bir görünüme sahiptir. Bu özellik hücrelerin üniform görünümü ile birlikte lezyonlara belirgin monoton bir görünüm verir. Bu hücre özelliklerine sahip DCIS'lar başlıca iki alt grup içinde toplanır:

Kribri-form patern: Bu tipte proliferen hücreler arasında ki boşluklar zımba ile delinmiş gibi ve yuvarlaktır. Bu mesafelerin periferinde dizilen hücrelerin lümenine doğru bir miktar polarite gösterdiği izlenir. Bu lezyonlarda küçük odaklar tarzında nekrotik hücrelere rastlanabilir.

Mikropapiller patern: Duktal ya da kistik boşlukların lümenine uzanan papiller projeksiyonların varlığı ile karakterlidir. Bu papiller projeksiyonlar genellikle düzenli hacim ve şekildedirler ve fibrovasküler bir çatı içermezler. Papillalar çomak şeklinde bir görünüme sahiptir. Papillaların kenarındaki hücrelerde sıklıkla polarite izlenir. Bazı vakalarda fibrovasküler çatılı gerçek papillalar egemen görüntüyü oluşturur. Bunlar mikropapiller görünümle birlikte olabilir. Bu vakalarda duktus lümeni içinde, yüzer biçimde, papillalardan ayrılmış hücrelerin küçük rozet yapılarına rastlanır. DCIS'nın non-komodo şekillerinde duktus lümenlerinde sıklıkla sekresyon vardır.

Tipik non-komodo DCIS'larda nekroz genellikle yoktur, fakat bazı vakalarda düşük dereceli lezyonlarda gözlenen sitolojik özellikler ile birlikte az ya da orta derecede nekroz görülebilir. Bu gelişim şekillerinin non-komodo DCIS grubunun bir parçası olarak kabul edilmesi gerekmektedir. Nekrotik materyaller içinde kalsifikasyonlar izlenebilir. Bu tipteki kalsifikasyonlar genellikle yuvarlak, lamelli, psammoma benzer partiküller şeklindedir ve duktus lümenindeki sekresyon içinde gözlenir. Böylece kalsifikasyonlar mamografide granüler kümeler, kum benzeri partiküller şeklinde görülür. Bu patern komodo tipteki DCIS'da görülen kalsifikasyon gibi lezyonu belirleyici değildir. Çünkü tanımlanan bu görüntüler benign lezyonlarda da izlenebilir. Ayrıca kalsifikasyonun mamografik uzantısı ile memedeki hastalığın histolojik yaygınlığı arasında bir korelasyon yoktur. Gerek kribri-form, gerekse mikropapiller lezyonlar mikroinvazyon eğilimleri düşük olan bir grup içinde yer alırlar. Kribri-form patern küçük hacimli lezyon özelliğine sahiptir. Buna karşın pür mikropapiller şekil DCIS'nun tüm tiplerinden daha yaygın bir gelişme gösterir. Bu özellik ilk kez Patchefsky ve arkadaşlarının (2) çalışması ile ortaya konmuştur. Ancak genel olarak pür non-komodo DCIS'ların daha küçük lezyonlar olduğu ve bu özelliklerinin düşük nükleer derece ile korele olduğu belirtilebilir.

Diğer Paternler

Bu bölümde komodo ve veya non-komodo DCIS'ların davranış özelliklerini yansıtabilen paternler vardır:

Clinging patern: Bu paternde malign hücreler duktus periferini bir ya da iki sıra şeklinde kuşatırlar. Bunların bazı örneklerinde duktusları döşeyen malign hücrelerin büyük ve pleomorfik olduğu gözlenmiştir. Bu vakalarda santral bir nekroz da mevcuttur ve bu lezyonlar muhtemelen komodo tipte DCIS'nun uç örneklerini temsil ederler. Clinging karsinomun bir diğer paterni daha küçük, daha üniform hücrelerle karakterli olup, non-komodo DCIS özelliklerini taşımaktadırlar ve bunlar non-komodo DCIS'nun diğer şekilleri ile ilişkili olarak düşünülür (10-11).

Solid patern: Burada duktuslar tamamen malign hücrelerle doludur. Daha önce vurgulandığı gibi bu lezyonların bir kısmında hücreler büyük ve pleomorfiktir ve komodo grubun bir şekli olarak tanımlanır. Buna karşın daha küçük ve daha üniform hücre yapılarını içerenler ise non-komodo grup içerisinde değerlendirilmelidir. Solid patern bugüne değin değişik yayınlarda işlenmiş, prognoza ilişkin özellikleri tanımlanmıştır. Bunlar küçük hücreleri içeren non-komodo grup içerisinde değerlendirilen örneklerdir ve pür oldukları zaman daha çok küçük boyutlu ve mikroinvazyon olasılığı düşük tümörler içinde yer alırlar.

Nöro-Endokrin Patern: Nöro-endokrin özellikli DCIS'ları solid paternler oluştururlar. Bunlar daha yaşlı kişilerde görülürler ve kanlı meme başı akıntısı gösterirler. Son yıllarda iç hücreleri ve arjirofilik taşlı yüzük hücrelerinin bir karışımını içeren olgular tanımlanmıştır. Bunlar invaziv karsinomun küçük yuvaları ile birliktelik göstermiştir. Bu vakalarda histolojik atipinin olmaması benign bir lezyon değerlendirilmesine yol açabilir (12).

Taşlı Yüzük Hücreli Patern: Bu şekilde duktusları dolduran hücreler belirgin bir biçimde taşlı yüzük hücrelerinden oluşmuştur.

Kistik Hipersekretuar Patern: İntraduktal karsinomun bu nadir görülen paterni nispeten son yıllarda tanımlanmıştır (14). Makroskopik görüntüsü oldukça karakteristik olup, yoğun bir sekrele dolu kistlerden oluşmuştur. Tiroid kolloidine benzer homojen eozinofilik bir sekret içeren çok sayıda kist benzeri yapılar dikkati çeker. Bunların bazıları histolojik olarak benign, yassı ya da silindirik epitelle döşelidir. Diğerlerinde döşeyici epitel mikropapiller ya da kribri-form DCIS odakları ile birlikte değişik hiperplazi dereceleri gösterir. Döşeyici hücreler laktasyondaki memenin özelliklerini yansıtan sekretuar aktivite delillerine de sahiptir. Mukus banyaları epitel hücrelerinde odaksal pozitiflik gösterirken, kistlerin büyük bir bölümü negatif bir içeriğe sahiptir. Bu lezyonların ayrı bir özelliğe sahip olup olmadığını saptamak için vakaların daha uzun süre izlenmesi ve değerlendirilmesi gerekir.

Berrak Hücreli Patern: İntraduktal berrak hücreli karsinomda proliferen hücreler berraktır ve kribri-form bir patern oluşturur. Santral nekroz görülebilir. Terminal duktuslobuler birimlerde solid bir patern de izlenebilir.

Orta Dereceli (İntermedier Hücreli) Grup:

Duktal karsinoma in sitularda üçüncü bir grubun sözkonusu olabileceği de vurgulanmaktadır. Bunlar genellikle nükleusları komodo tipte tanımlananlara göre daha küçük hücreler içerirler ve pleomorfizm de komodo tipte olduğu kadar belirgin değildir. Ottesen ve ark. (3)'nın sonuçları da bu görüşü destekler niteliktedir. Nitekim intermedier hücreli

vakalarda komedo nekrozlar küçük hücreliyle göre daha fazladır ve bu vakalarda rekürrens oranı yine küçük hücreliyle göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu vakalarda patern ne olursa olsun atipi ya da nekroz vardır.

Konu özetlenmeye çalışılırsa;

* Yüksek dereceli (Büyük hücreli) DCIS'larda genellikle sitolojik atipi ve nekroz vardır. Bu tipte, komedonların tümü, solid ve clinging paternler yanısıra nekroz ve atipi ile karakterli kribriform ve mikropapiller paternler yer alır. Bu vakalarda daha önce de vurgulandığı gibi, c-erbB-2 ve p53 pozitifliği söz konusudur. Yüksek proliferatif indeks ve anöloid DNA içeriği vardır. Ayrıca östrojen reseptör değerleri negatiftir.

* Düşük dereceli (Küçük hücreli) grupta histolojik görüntü nekrozsuz ve atipisiz kribriform ve mikropapiller paternler ile karakterlidir. Genelde c-erbB-2 negatif, proliferatif indeks düşük ve ER pozitifdir.

* Orta dereceli (İntermedier hücreli) grup, üç alt grup içinde toplanabilir. Birinci grupta atipisiz, santral nekroz içeren, ikinci grupta ise atipi gösteren fakat santral nekroz içermeyen solid, kribriform ve mikropapiller paternler vardır. Üçüncü grupta ise berrak hücreli gibi nadir paternler ve nekroz içeren ya da içermeyen mikst paternler yer alır.

Anlatılanlardan anlaşılacağı gibi biyolojik davranışta paternlerden çok hücre özellikleri üzerinde durulmaktadır. Nitekim bazı çalışmalarda kribriform ve mikropapiller tipteki DCIS'larda c-erbB-2 pozitiflikleri görülmüş, ancak bu vakalarda proliferatif hücrelerin büyük hücrelerden oluştuğu saptanmıştır (5).

KAYNAKLAR

1. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ. *Cancer* 1989, 63: 618-24.
2. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989, 63: 731-41.
3. Ottesen GL, Graversen HP, Blichertoft M, et al. Ductal carcinoma in situ of female breast. *Am J Surg Pathol* 1992, 16: 183-96.
4. Millis RR, Hanby AM and Girling AC. The breast. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic surgical pathology*. 2nd ed., Raven Press, 1994: 349-52.
5. Somerville JE, Clarke LA, Biggart JD. c-erbB-2 overexpression and histological type of in situ and invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1992, 45: 16-20.
6. Bartova J, Barnes DM, Millis RR, et al. Immunohistochemical demonstration of c-erbB-2 protein in mammary ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1990, 21: 1164-7.
7. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast* Conneticut, Appleton - Lange, 1992: 25-52.
8. Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW and Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1994, 73: 118-24.
9. Silverstein MJ, Wiasman JR, Gamagami P, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). *Cancer* 1989, 63: 731-41.
10. Azzopardi JG. Underdiagnosis of malignancy. In: Benington JL, ed. *Problems in breast pathology*. London, Philadelphia, Toronto: WB Saunders, 1979: 192-239.
11. Eusebi V, Foschini MPy, Cook MG, et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1989; 6: 165-73.
12. Maluf HM, Zukerberg LR, Dickersin GR, Koerner FC. Spindle-cell argyrophilic mucin-producing carcinoma of the breast. Histological, ultrastructural and immunohistochemical studies of two cases. *Am J Surg Pathol* 1991, 15: 677-86.
13. Fisher ER, Brown R. Intraductal signet ring carcinoma. A hitherto undescribed form of the breast. *Cancer* 1985, 55: 2533-7.
14. Rosen PP, Scott M. Cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1984, 8: 31-41.