



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2018; 32 (3): 129 – 132
http://www.fusabil.org

Leyla TEKİN^{1, a}
Emrah DOĞAN^{2, b}

Meme Kanserlerinin Alt Tiplerine Göre Patolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Muğla, TÜRKİYE

² Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği,
Muğla, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-1172-5536

^b ORCID: 0000-0002-9446-2294

Amaç: Meme kanserleri çevresel ve genetik etyolojilere bağlı olarak kadınlarda en sık görülen kanserlerdir. Bu nedenle meme kanserlerinin erken tanısı uygun tedaviyi belirlemek açısından çok önemlidir.

Gereç ve Yöntem: 2016-2018 yılları arasında ultrasonografi eşliğinde kitlesel lezyonlara yapılan iğne biyopsileri ile meme kanseri tanısı konan 199 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, tümörlerin histopatolojik tipleri, dereceleri, hormon reseptör durumları, proliferasyon hızı ve onkogen ekspresyon durumları değerlendirildi.

Bulgular: 199 meme kanserinin 171'i (%85.9) özel tip içermeyen meme kanseriydi. Histolojik derecelendirmeleri Modifiye Bloom Richardson derecelendirme sistemine göre yapıldı. Derece 1, 2, 3 tümörlerin oranları sırasıyla %32.6, %47.2, %20.2 idi. İmmunhistokimyasal olarak östrojen reseptör boyanma oranı %81.4, progesteron reseptör boyanma oranı %72.8 idi. HER2 aşırı ekspresyon oranı %17.6 ve Ki67 proliferasyon indeksi %73.4 (%14'ün altında) bulundu.

Sonuç: Ultrasonografi eşliğinde yapılan iğne biyopsi meme kanserinin erken tanı ve tedavisinin belirlenmesinde en uygun yöntemdir. Meme kanseri heterojen bir tümör olduğu dikkate alındığında histolojik alt tiplerine göre hormon reseptör durumları, proliferasyon hızı ve onkogenik özelliklerinin belirlenmesi kişiye özel tedavinin belirlenmesinde yarar sağlar.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, hormon reseptörü, proliferasyon hızı

Evaluation of Breast Cancer Subgroups According to Their Pathological Properties

Objective: Breast cancer is the most commonly seen cancer among the woman depending on environmental and etiological factors.

Materials and Methods: A hundred and ninety nine women who were diagnosed as breast cancer with needle biopsy to tumoral lesions under ultrasonography between 2016-2018, evaluated retrospectively. 28 Patients age, grades and histopathologic types of the tumors, presence of hormone receptors, proliferation rates and presence of oncogen expression were evaluated

Results: A hundred and seventy one of 199 (85.9%) breast cancer cases were of non-special type. Modified Bloom Richardson Grading system was used for histopathological grading. Grade 1, 2, 3 were found to be 32.6%, 47.2%, 20.2% respectively. Immunohistochemical staining rate of estrogen and progesteron receptors were found to be 81.4% and 72.8% respectively. HER2 overexpression rate was 17.6% and proliferation index of Ki67 was 73.4% (below 14%).

Conclusion: Needle biopsy under ultrasonography is the most convenient method for early diagnosis and determining the treatment modality. To take in to account that breast cancer is a heterogenous tumor, determining the presence of hormon reseptors, proliferation rates and oncogenic properties according to histological subtype would be useful to decide for the personal treatment modality.

Key words: Breast cancer, hormone receptor, proliferation rate

Geliş Tarihi : 30.07.2018
Kabul Tarihi : 22.01.2019

Yazışma Adresi Correspondence

Leyla TEKİN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı

Muğla - TÜRKİYE

dr.ltekin@hotmail.com

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen, aynı zamanda akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüme eden olan kanser türüdür (1, 2). Malign meme tümörlerinin histolojik ve moleküler özelliklerine göre bazı alt tipleri tanımlanmıştır (3, 4). Gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserinin alt tipleri tanımlanmıştır. Buna göre; ER pozitif tümörler meme bezlerinin luminal hücrelerine benzer gen ekspresyonu bulundurlar. ER negatif tümörlerin bazıları immunhistokimyasal (İHK) olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (cerbB2-HER2) pozitiflerdir. Luminal grup dışındaki tümörlerin HER2 negatif olanları ise meme bezlerinin normal bez hücrelerine benzer immün reaktivite gösterirler. Bunlarda ER ve PR'de negatif olduğundan bazal benzeri yada triple (üçlü) negatif tümör grubu olarak sınıflandırılırlar (5, 6). Meme tümörlerinin %75'inin ER ve/veya PR pozitif olduğu, yani luminal grupta yer aldığı bulunmuştur (7). Fakat luminal gruptaki tümörlerin farklı davranış göstermesi luminal A ve B olarak alt tiplere ayırma gereksinimi doğurmuştur.

LuminalA: proliferatif aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derecesi düşük, HER2 negatif (ER+, PR+, HER2-, Ki67 %14'ün altında) bu grup hastaların prognozu çok iyi olup, metastaz oranları düşüktür.

LuminalB: ER+, PR+, HER2-, Ki67 %14'ün üstünde, olan hastaların olduğu gruptur ve daha agresif seyirlidirler. En önemli farkları yüksek proliferasyon hızına sahip olmalarıdır, İHK'sal olarak tümör hücrelerinin %14'den fazlasının Ki67 ekspresyonu göstermesi olarak kabul edilir (8, 9).

Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavideki ilerlemelere rağmen, meme kanseri halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda daha erken yaşlarda meme kanseri gelişimi artmıştır. Bu çalışmada, iğne biyopsi sonucuna göre meme kanseri tanısı almış kadınların, tümörün alt tiplerine, hormon reseptörü, proliferasyon indeksi ve onkogen durumlarına göre patolojik ve prognostik durumlarını belirlemek ve literatür eşliğinde irdelemeyi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu tanımlayıcı çalışmada hastanemizde 2016-2018 yılları arasında memede kitle nedeniyle ultrason eşliğinde iğne biyopsi yapılan ve malign tanısı alan 199 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Olguların tümü kadın olup, yaşları 24-89 arasındadır. Tümörler immunhistokimyasal olarak hormon reseptör durumları,

HER2 over ekspresyonu (skor 3 - pozitif) ve Ki67 proliferasyon indeksi açısından değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde, tanımlayıcı istatistikler kullanılmış ve sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler frekanslar ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Bulgular

Toplam 199 invaziv meme karsinom olgusu çalışmaya dahil edildi. Yaşları 24-89 arasında değişmekteydi. Olguların 59'u (%29.6) 45 yaş ve altı grupta, 140'ı (%70.3) 45 yaş üstü grupta yer aldı. Histolojik tiplerine göre 171'i (%85.9) özel tip içermeyen invaziv karsinom, 16'sı (%8) invaziv lobuler karsinom, 6'sı (%3) musinöz karsinom, 3'ü (%1.5) meduller karsinom, 3'ü (%1.5) metaplastik karsinom tanısı aldı. Uygulanan immunhistokimyasal panelde 162 (%81.4) olgu ER(+)liği, 145 (%72.8) olgu PR(+)liği, 35 (%17.6) olgu HER2 over ekspresyonu ve 53 (%26.6) olgu %14'ün üzerinde, 146 (%73.4) olgu %14'ün altında Ki67 proliferasyon indeksi gösterdi (Tablo 1).

Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Gradeleme Sistemine göre tubul formasyonu, pleomorfizm ve mitoz sayısına bakılarak tümörlerin derecelendirilmesi yapıldı. Buna göre 65 (%32.6) olgu derece 1, 94 (%47.2) olgu derece 2, 40 (%20.2) olgu derece 3 şeklindeydi (Tablo 2).

Tablo 1. Meme kanseri histolojik tanı ve reseptör dağılım oranları

Histolojik Tanı	Özel tip içermeyen karsinom	İnvaziv Lobuler Karsinom	Musinöz Karsinom	Meduller Karsinom	Metaplastik Karsinom	Toplam
199 (%100)	171 (%85.9)	16 (%8)	6 (%3)	3 (%1.5)	3 (%1.5)	
ER	+	137	16	6	3	162 (%81.4)
	-	34			3	37 (%18.6)
PR	+	123	14	5	3	145 (%72.8)
	-	48	2	1	3	54 (%27.2)
HER2	+	35				35 (%17.6)
	-	136	16	6	3	164 (%82.4)
Ki67	%14<	139	16	6	3	146 (%73.4)
	%14≥	32			1	53 (%26.6)

Tablo 2. Meme kanseri yaş ve derecelendirme dağılımları

	Toplam	Derece 1	Derece 2	Derece 3
45 yaş altı	59 (%29.6)	19 (%27.1)	28 (%38.9)	12 (%16.9)
45 yaş üstü	140 (%70.3)	46 (%32.9)	66 (%47.1)	28 (%20)
Toplam	199	65 (%32.6)	94 (%47.2)	40 (%20.2)

Tartışma

Meme tümörlerinin köken aldığı terminal duktal lobuler ünite, meme bezlerinin sekretuar bölümü olan asinileri ve duktusları kapsar. İnvaziv meme kanserlerinin %85-90'ı duktus epitelinden kaynaklanır, yani invaziv duktal karsinom en sık görülen meme kanseri histolojik tipidir (1, 10). Bu çalışmada hastaların %85,9'u literatür verileri ile uyumlu olarak invaziv meme karsinomu tanısı almıştır. İnvaziv meme kanserlerinde tümörün derecesi prognostik açıdan önemlidir. Tümörün derecesi arttıkça diferansiyasyon kaybı olur ve nüks oranı artar (7). Bu çalışmada hastaların büyük kısmı derece 2 (%44.2) ve 1(%32.6) dedir.

Hormonal tedavilerin gelişmesi ile tümörde ER ve PR pozitifliği önem kazanmıştır. ER ve PR pozitif tümörler anti-östrojenik tedaviye yanıt verir daha iyi prognoz gösterir (11). Literatürde meme kanserlerinin %60-65 kadarında ER pozitifliği bildirilmektedir (9, 12). Hem ER hem de PR pozitif tümörlerin hormon tedavisine yanıtı, sadece ER pozitif tümörlerin hormon tedavisine yanıtından daha yüksektir (13). Bu çalışmada ER pozitifliği literatürden biraz daha yüksek oranda (%81.4) bulunmuştur, hastaların tedavisi için daha olumlu bir sonuçtur.

Tümör proliferasyon hızı, nüks yada metastaz riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde ve prognoz tahmin edilmesinde yardımcıdır, Ki67 en sık kullanılan

prognostik belirleyicidir. %14'ün üzerindeki tümörler daha agresif seyirlidir (14). Çalışmada Ki67 proliferasyon indeksi hastaların büyük kısmında (%73.4) %14 den düşük bulunmuştur.

Sellüler transformasyon, tümör büyümesi ve yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinde gösterilmiştir, bunlar içinde en yaygın çalışılanı HER2 dir.HER2 yüksekliği; yüksek histolojik grade, ER,PR negatifliği ve yüksek proliferasyon indeksi gösteren meme kanserlerinde daha sıktır (15, 16).Genel olarak sağkalımda azalma ile HER2 arasında bir ilişki mevcuttur (17) . HER2 aşırı ekspresyon oranı literatürde %15-25 arasında bildirilmekle birlikte,daha genç hastalarda oran daha yüksek bulunmuştur (6, 18). Bu çalışmada HER2 aşırı ekspresyonu %17.6 oranında bulunmuştur, 45 yaş altı hastalarımızda bu oran daha yüksek değildir (%16.5).

Meme kanserinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber, aile öyküsü, östrojen maruziyeti, obezite, ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı ve benzeri sebepler meme kanseriyle ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (19, 20). Meme kanserinde radyolojik görüntülemenin yaygın kullanılması ve eş zamanlı yapılan iğne biyopsi ile erken tanı alma olasılığı artmıştır. Bu çalışmada büyük bir merkez hastanesinde iğne biyopsi ile meme kanseri tanısı almış olguların dökümünü yapmayı ve bu yolla meme kanserinin bölgesel yapısını sunmayı amaçladık.

Kaynaklar

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cacer J Clin 2015; 65: 5-29.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med 2008; 359: 2143-2153.
- Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. Breast Cancer Res Treat 2010; 119: 119-126.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747-752.
- Eliyatkin N, Özgür H, Erçetin P, ve ark. Meme karsinomlarında HER-2 durumunun immünohistokimyasal ve moleküler analizlerle değerlendirilmesi. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2015; 25: 19-27.
- Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol 2014; 5: 412-424.
- Moasser MM. The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene 2007; 26: 6469-6487.
- Kesse-Adu R, Shousha S. Myoepithelial markers are expressed in at least 29% of oestrogen receptor negative invasive breast carcinoma. Mod Pathol 2004; 17: 646-652.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. International Journal of Cancer 2001; 94: 153-156.
- Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. Histopathology 1989; 15: 574-584.
- Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Edition, Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999.
- Amadori D, Silverstrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labeling index in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 267-81.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breastcancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on thePrimary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 2011; 22: 1736-1747.
- Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989; 244: 707-12.
- Paik S, Byyant J, Park C et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Cancer Inst 1998; 90: 1361-1370.
- Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, et al. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. Cancer 2000; 88: 804-813.

18. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, et al. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 165-167.
19. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2339-2347.
20. Beral V, Bull D, Doll R, et al. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-195.