

# MEME KANSERİ VE PROLİFERATİF LEZYONLARDA p53 VE c-erb POZİTİFLİĞİ

THE POSITIVITY OF p53 AND c-erb IN CANCER AND PROLIFERATIVE LESION OF BREAST

Aydanur KARGI  
Meral KOYUNCUOĞLU  
Oya GÖRE

## SUMMARY

21 ductal epithelial proliferative lesions selected from 72 cases of fibrocystic disease and 10 invasive ductal carcinoma with large areas of ductal carcinoma insitu (DCI) were studied for c-erb oncoprotein and p53 protein expression by immunohistochemistry. As a result, 5 out of 11 epithelial hyperplasia, 2 out of 10 atypical intraductal hyperplasia and 5 out of 10 invasive and DCI cases were shown to contain p53 protein. 2 out of 11 epithelial hyperplasia, 3 out of atypic intraductal hyperplasia and 7 out of 10 invasive and DCI cases were stained positive for c-erb protein. In addition 2 cases out of 7 cases with apocrine metaplasia showed strong positive staining for both p53 and c-erb protein in metaplastic epithelial cells. The presence of p53 and c-erb positivity in some apocrine metaplastic cells may further be investigated in order to determine any clinical significance of this finding.

(Key words: Atypic Hyperplasia, Carcinoma in situ, Neu-oncogen, Prognosis.)

## ÖZET

Duktal epitelial proliferatif lezyon içeren 72 olgudan, 21 memenin fibrokistik hastalığı olgusu ve geniş duktal karsinoma insitu (DKİ) alanları içeren 10 invaziv karsinom olgusu streptavidin-biotin immunohistokimya yöntemi ile c-erb onkoprotein ve p53 protein pozitifliği yönünden araştırılmak üzere seçilmiştir. Sonuçta 11 epitelial hiperplazi olgusundan 5 inde, 10 atipik intraduktal hiperplazi olgusundan 2 sinde ve 10 invaziv karsinom ile duktal karsinoma insitu olgusundan 5 inde p53 proteini pozitifliği gösterildi. Apokrin metaplazi içeren 7 olgudan 2 sinde p53 ve c-erb için kuvvetli pozitif boyanma gösterildi. Apokrin metaplastik hücrelerin bir kısmının bu belirleyiciler ile pozitif boyanması, apokrin metaplazi gösteren lezyonların klinik önemini belirlemek için yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile daha ileri düzeyde araştırılmasını gerektirmektedir.

(Anahtar Sözcükler: Atipik Hiperplazi, İnsitu Kanser, Neu Onkojen, Prognoz.)

Patoloji ABD (Doç.Dr.A.Kargı, Yard.Doç.Dr.M.Koyuncuoğlu,  
Arş.Grv.O. Göre)  
9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnciraltı - İZMİR

Y azışma: Yard.Doç.Dr.M.Koyuncuoğlu

C-erb onkoproteini ve tümör supresör genin mutant bir ürünü olan p53 proteinin yüksek dereceli invaziv duktal karsinomlarda daha sık olmak üzere meme karsinomlarının % 20-70 kadarında immunhistokimyasal yöntemlerle gösterildiği bildirilmektedir (1). Bu onkoprotein ve tümör supresör genlerin daha çok agresif karsinomlarda gösterilmeleri nedeniyle, halen tartışmalı olmakla birlikte c-erb ve p53 pozitifliğinin kötü bir prognostik bir faktör olduğu sanılmaktadır (2, 3, 4). Histopatolojik olarak tanımlanması ve sınıflandırılması tartışmalı olan duktal epitelial proliferatif lezyonlarda ve duktal karsinoma insitularlarda (DKİ) ise bu onkoproteinlerin varlığını ve önemini araştıran çalışmaları Mikanura CN ve arkadaşları, Arihiro ve arkadaşları 19. Uluslararası Patoloji Kongresi, (Madrid 1992) de sunmuşlardır.

Bu çalışmada, bir kısmı memenin kistik hastalığının (MKH) diğer komponentlerini de içeren epitelial hiperplazi (EH), atipik intraduktal hiperplazi (ADH) ve duktal karsinoma insitu+invaziv karsinom olguları c-erb ve p53 pozitifliği yönünden araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1990-93 yılı Mayıs ayı süresince tanı almış epitelial proliferatif lezyon içeren 72 olgu içinden 21 MKH ve geniş Dektal Karsinoma İnsitu komponenti içeren 10 invaziv duktal karsinom olgusu seçilmiştir. 21 MKH olgusunda bulunan epitelial proliferatif lezyonlar Page ve Tavassoli'nin önerdiği histolojik kriterlere göre değerlendirilmiş (Tablo 1), 11'i orta-şiddetli derecede EH, 10 u ise ADH olarak belirlenmiştir. 10 invaziv duktal karsinom olgusu içerisinde bulunan DKİ alanlarının 5'inde yüksek nükleer atipi, 5'inde ise hafif-orta derecede nükleer atipi saptanmıştır. İmmunohistokimyasal boyalar streptavidinbiotin yöntemi ile yapılmış, kromojen olarak kahverengi renk veren diaminobenzidin tetrahidroklorid kullanılmıştır.

**Tablo 1:** Duktal epitelial proliferatif lezyonları değerlendirmede Page ve Tavassoli'nin belirlediği kriterler:

1. Atipisiz şiddetli hiperplazi: girdabımsı yapılar oluşturmuş, nükleus şekil ve yerleşiminin değişken olduğu hücreler. Hücreler arası düzensiz sınırlı boşluklar.
2. Duktal karsinoma insitu, (non komedo tip): duktus yapısı içerisinde düzenli aralıklarla yerleşmiş, üniform hücreler. Hücreler arası boşluklar zımba ile delinmiş gibi düzgün sınırlı, yuvarlak görünümlüdür. Bu şekilde tutulum gösteren duktus yapılarının toplam boyutu 2 mm'nin üzerinde olmalıdır.
3. Atipik duktal hiperplazi
  - a. Bir duktus yapısının bir kısmının duktal karsinoma insituya, bir kısmının ise epitelyal hiperplaziye benzer görünümde oluşu.
  - b. Duktal karsinoma insituya benzer görünümde tutulumu olan duktus yapıları toplam boyutunun 2 mm'den küçük oluşu.

## SONUÇ VE BULGULAR

11 epitelial hiperplazi olgusundan 5'inde fokal olarak p53, 2'sinde ise fokal olarak c-erb pozitifliği görülmüştür. 10 atipik intraduktal hiperplazi olgusundan 2'sinde fokal olarak p53, 3'ünde fokal c-erb pozitifliği görülmüştür. Karsinoma grubundaki 10 olgudan 5'inde şiddetli p53 pozitifliği 7'sinde ise şiddetli c-erb pozitifliği görülmüştür. Ancak bu 7 olgudan nükleus atipi derecesi yüksek 5 olguda şiddetli, nükleus atipisi orta derecede olan 2 olguda daha hafif pozitif boyanma saptanmıştır. Atipik hiperplazi olgularından apokrin metaplazi bulunan 7 olgunun 2'sinde p53 ve c-erb pozitifliği saptanmıştır (Tablo 2). Bu iki olgudan 2'sinde p53 ve c-erb hafif pozitif saptanmıştır.

**TABLO 2:** Olgularda p53 ve c-erb pozitifliği

TİP	OS	p53		c-erb	
		(+)	(++)	(+)	(++)
EH	11	5	0	2	0
ADH	10	2	0	3	0
IDK+DKİ					
hNA	5	0	0	2	0
şNA	5	0	5	0	5
Apo.Metpl.	7	0	2	0	2

(+): hafif (++) : Şiddetli IDK: İnvaziv duktal kanser DKİ: Dektal Karsinoma İnsitu (NA): Nükleer atipi (h): hafif (ş): şiddetli

## TARTIŞMA

Meme dokusu epitelial proliferatif lezyonları epitelial hiperplazi, epiteliyozis, papillomatozis gibi değişik terimlerle adlandırılmıştır. Haagensen; Page, Tavassoli ve diğer birçok çalışmacının epitelial hiperplazi olarak tanımladıkları bu lezyonları papillomatozis olarak tanımlamış ve bunları mikrokistik, apokrin metaplazi ve kör duktus adenozisi gibi memede ancak mikroskobik olarak tanınabilecek değişiklikler olarak değerlendirmiştir. Kanser gelişme riski yönünden ise yalnızca histolojik olarak papillomatozisten farklı olduğunu belirttiği multipl intraduktal papillom ve 3 mm'den büyük kistlerin oluşturduğu gros kistik hastalık olarak tanımladığı grubun önemli olduğunu öne sürmüştür. Bir çalışmasında 1169 gros kistik olgusundan 305'inde (% 26) papillomatozis gördüğünü ve papillomatozis ile apokrin metaplazinin birlikte görüldüğü 273 olgudan 28'inde kanser gelişirken yalnız papillomatozis görülen 32 olgunun hiçbirinde kanser gelişmediğini bildirmiştir. Bu çalışma sonucunda izole papillomatozisin (epitelial hiperplazi) kanser gelişme riski taşımadığı sonucuna varmıştır (1, 5, 6). Fakat özellikle Page, Dupont ve Tavassoli gibi çalışmacıların öncülük ettiği geniş kapsamlı, çok sayıda materyal üzerinde çalışmaları sonucunda cerrahi ve otopsi spesimenlerinde sıklıkla görülen gros ve mikroskobik kistler, apokrin metaplazi, hafif derecede adenozis, hafif epitelial hiperplazi ve stromal fibrozis gibi bulguları fibrokistik hastalık olarak değil, fibrokistik değişiklikler olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Orta ve şiddetli derecede epitelial hiperplazilerin ise kanser gelişme riski taşımaları nedeni ile fibrokistik değişikliklerden ayrı olarak değerlendirilmeleri önerilmiştir (1, 6, 7, 8).

Memenin premalin lezyonları olarak değerlendirilen epitelial proliferatif lezyonlarında p53 ve c-erb pozitifliğini araştırarak bir çalışmada 17 ADH'li olgunun 3'ünde fokal pozitiflik bulunmuş, başka bir çalışmada bazı fibroadenom ve fibrokistik has-

talık olgularında c-erb pozitifliği bulunduğu bildirmiştir. DKİ'ları c-erb ve p53 pozitifliği yönünden araştırarak çalışmada ise komedo veya nonkomedo, sitolojik atipinin yüksek olduğu 27 olgunun 22'sinde bu proteinlerin varlığı gösterilirken; sitolojik atipi, nekrozun olmadığı, mikropapiller, kribriiform 8 DKİ olgusunun hiçbirinde bu proteinler gösterilememiştir. Makanura CN ve ark. nun 1992'de Madrid'teki Patoloji Kongresinde sundukları çalışmada ise invazyon gösteren meme kanserlerinde invaziv karsinom ile DKİ hücrelerinin c-erb pozitifliği yönünden farklı olmadıkları gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da 10 invaziv duktal karsinom olgusundan nukleus atipi derecesinin yüksek olduğu 5 olguda, invaziv kanser ve DKİ hücrelerinde kuvvetli p53 ve c-erb pozitifliği; nukleus atipi derecesinin hafif-orta olduğu 5 olgunun 2'sinde hafif c-erb pozitifliği gösterilmiştir (Resim 2).

EH olarak tanımlanan 11 olgunun 5'inde p53, 2'sinde c-erb; 10 ADH olgusunun ise 2'sinde p53, 3'ünde c-erb pozitifliği gösterilmiştir. Bu sonuçlar histolojik olarak ayırımı güç olabilen bu lezyonların tanınmasında c-erb ve p53 pozitifliğinin immunolojik belirleyici olarak yarar sağlayamayacağını göstermektedir. Fakat premalin olarak değerlendirilen bu lezyonların bir kısmında kanser patogenezinde rol oynadığı gösterilen c-erb onkoproteini ve p53 tümör supresör gen ürününün gösterilmesi, bu lezyonlar içerisinde malinite ve invazyon özelliği kazandıran formları saptamada yararlı olabilir.

Apokrin metaplazi kanserli olmayan memelerde oldukça sık görülmesine karşın, kanserli memelerde daha sık görülmesi ve sıklıkla da duktal epitelial hiperplazilerle birlikte olması nedeni ile bazı çalışmacılar tarafından meme kanseri gelişiminde risk faktörü olarak görülmektedir (9). Haagensen, apokrin metaplazinin kansere dönüşme eğilimi olan prekürsör bir lezyon veya kansere yol açan aynı uyarıcıya meme epitel dokusunun bir cevap şekli olabileceğini öne sürmüştür (10).

Bizim çalışmamızda apokrin metaplazi içeren 7 olgudan 2'sinde epitelde kuvvetli p53 ve c-erb pozitifliğinin gösterilmesi bu varsayımları destekler niteliktedir. Bu nedenle p53 ve c-erb pozitifliği, apokrin metaplazi içeren meme dokularından kanser gelişme riski taşıyanların saptanmasında yararlı olabilir. Fakat çalışmamıza dahil edilen olgu sayısının az olması nedeni ile duktal proliferatif lezyonların ve apokrin metaplazik epitelin c-erb B2 ve p53 pozitifliğinin klinik öneminin ortaya konması için çok sayıda olgunun prospektif olarak değerlendirildiği klinik ve patolojik çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. Norwalk; Appleton Lange; 1992; 47.
2. Perren TJ. *c-erb B-2 oncogene as a prognostic marker in breast cancer*. *Br J Cancer* 1991 ; 63 : 328-32.
3. Müslümanoğlu M, Özmen V, Dolay K ve ark. *Meme karsinomlarında c-erb B2 onkoproteininin prognostik önemi*. *Meme Hastl Derg* 1994 ; 1 : 10-4.
4. Van De Vijyer Mj, Peterse JL, Moo WJ et al. *Neu-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II Breast Cancer*. *N Eng J Med* 1988 ; 319(19) : 1239-45.
5. Haagensen CD. *Diseases of the Breast*. Third Edition Philadelphia: WB Saunders Company; 1986.
6. Bland IK, Copeland EM. *The Breast*. *Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Comp. 1991.
7. Tavassoli FA, Norris HS. *A comparison of the results of longterm follow-up for atypical intraductal hyperplasia of the breast*. *Cancer* 1990 ; 65 : 518-29.
8. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. *Atypical hyperplastic Lesions of the Female Breast. A long Term Follow-up study*. *Cancer* 1985 ; 55 : 2698-708.
9. Welling SF, Alpers EC. *Apocrine cystic metaplasia. Subgross pathology and prevalence in cancer-associated versus random autopsy breast*. *Hum Pathol*. 1987 ; 18 : 381-6.
10. Haagensen DE Jr. *Is cystic disease related to cancer*. *Am J Surg Pathol*. 1991 ; 15 : 687-94.

#### YORUM

#### MEMEDE ATİPİK HİPERPLAZİLERİN İNSİTU KANSERLERDEN AYRILMASI-NIN ÖNEMİ

Doç. Dr. Ragıp KAYAR

Editör

Bu çalışmada yazarlar ülkemizde ilk kez atipik proliferasyon ile duktal karsinoma insitu arasında ayırıcı tanıyı araştırmışlardır.

Selim meme lezyonlarının sıklıkla fizyolojik değişikliklerle içiçe incelenmesi geleceğini yazarların da bozmadığı dikkati çekerken, düzenli-düzensiz proliferatif lezyonlar arasındaki ayırıcı düşünürücü sonuçlar bildirmiştir. Proliferatif meme lezyonlarının alt gruplarının ayrımını sağlayan standart kriterler henüz bulunmamasına rağmen yazarlar atipi için Tavassoli ve Norris kriterlerini kabul etmişlerdir. Oysa atipik hiperplazi tanısı için Page duktal karsinoma insitu bulgularının yalnızca bir kanalda bulunmasını dikkate almaktadır. Bodian ve ark. ise insitu konsire ait bulguların olmaması koşulunu kriter olarak almıştır (1). Nitelik düzenli/düzensiz proliferatif lezyon oranı diğer serilerde 2 ve üstü iken, burada 1'dir (2, 3).

Kargı ve arkadaşlarının bu gelecek vadeden fakat mayın dolu alanda yapmış oldukları çalışmanın riski yorumlamakta yetersiz kalışın olgu sayısının azlığından çok, riski doğrulayan izlem sonuçlarının bulunmamasından kaynaklanmaktadır.

Atipik hiperplazilerin duktal karsinomdan ayrılmasındaki bu problemlere çözüm olabilir amacıyla araştırmacılar c-erb ve p53 gibi göstergeler (marker) başvurmuşlardır. Gerek burada elde edilen gerek daha önceki (1,4) sonuçlar ayırım sağlamakta bu göstergelerin şimdilik pratik bir yararı olamayacağını göstermektedir.

Yazarların bu yeni ve ilginç alanda evrensel bilgilere katkı yapabilecek ipuçlarına

yakın olduklarını hissediyor ve bu nedenle çalışmalarını memenin atipik hipaplaslerde dikkate aldıkları kriterleri yeniden gözden geçirdikten sonra uzun süreli izlem sonuçları ile birlikte yorumlamalarının daha değerli olacağına inanıyorum.

#### KAYNAKLAR

1. Rosen PP, Oberman HA. *Tumors of the Mammary Gland. Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Inst of Pathology Third Series. Vol. 7 Washington DC. 1993 ; 135-55.*
2. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffman P, Abernathy TG. *Prognostic significance of benign proliferative breast disease. Cancer 1993 ; 71 : 3896.*
3. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. *Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993 ; 71 : 1258.*
4. Kayar R. *Proiferatif lezyonlarının Selim mem hastalıkları içinde yeri ve kanser riskleri Ulusal Cer Derg (yayında) 1995.*