

MEMENİN MÜSİNÖZ KARSİNOMLARI (8 OLGU)

MUCINOUS CARCINOMA OF THE BREAST (8 CASES)

Özden VURAL
Salim GÜNGÖR

SUMMARY

In this study, 8 cases of mucinous carcinomas (2.6 %), which are found in overall 301 mammary carcinoma cases were examined. Five tumors were of the pure type and three were mixed. All had abundant neutral and acidic mucin. Of the five pure mucinous tumors, three were devoid of argyrophilic granules. The other two pure mucinous tumors were rich in argyrophilic granules. The pure type (20 %) showed less frequent nodal involvement than in the mixed type (66.6 %)

(Key words: Breast Carcinoma, Mucin, Argyrophilic Granule.)

ÖZET

Bu çalışmada 301 meme karsinomu olgusu içinde saptanan sekiz müsinöz karsinom(% 2.6) incelendi. Beş tümör saf, üç tümör bileşik tiptedir. Bütün tümörler bol nötral ve asidik müsin içermektedir. Beş saf müsinöz karsinomun üçünde argirofilik granül yoktur. Diğer iki saf müsinöz tümör argirofilik granüllerden zengindi. Saf müsinöz karsinomlarda (% 20), bileşik müsinöz karsinomlardan (% 66.6) daha az lenf nodülü tutulumu görüldü.

(Anahtar Sözcükler : Meme Karsinomu, Müsin, Argirofilik Granül).

Memenin müsinöz karsinomları, primer meme tümörlerinin % 1-6 sını oluşturur (1, 2). Prognozu diğer meme karsinomlarına göre daha iyidir (1, 2, 3). Histopatolojik olarak müsin gölcükleri içerisinde yüzen solid tümör adacıkları görülür (1, 4). Müsinöz meme tümörleri saf halde ya da diğer meme tümörleri ile birlikte görülürler. Bileşik şekilde tümörün bir kısmı müsinöz iken, diğer solid tümör elemanları, infiltratif duktal, infiltratif lobular, papiller veya adenokistik tipte olabilir (2, 3, 4).

Capella, saf müsinöz karsinomları müsin miktarı ve tümör hücrelerinin diziliş özelliklerine göre tip A ve B olarak ikiye ayırmıştır(4). Bu iki subtıp mikroskopik ve prognostik özellikler açısından birbirinden farklı özellikler taşımaktadır.

Biz bu çalışmada müsinöz karsinomların alt gruplarının klinik ve mikroskopik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1987-1993 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında meme karsinomu tanısı alan 301 olguya ait arşiv kayıtları ve preparatlar yeniden gözden geçirildi. Bunların içerisinde müsinöz karsinom özellikleri taşıyan 8 olgu ayrıldı. Serimizde taşlı yüzük hücreli karsinom yoktur. Bu değerlendirmede; Rasmussen ve arkadaşlarının önerdiği kriterler esas alındı: Tümörün en az % 25 inin müsin gölcükleri içerisinde yüzen tümör adacıklarından oluşması ve bu sahalarda, müsin miktarının tümörün en az üçte birini teşkil etmesi koşulu arandı (5). Müsinöz karsinomlar saf ve bileşik olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Bütün invaziv elemanları ekstrasesüler müsin ile çevrelenmiş tümörler saf gruba, müsin ile çevrili olmayan invaziv karsinom sahaları içerenler bileşik gruba alındı (4).

Saf müsinöz karsinom olguları içerdikleri müsin miktarına ve tümör hücreleri sayısına göre iki grupta değerlendirildi (4). Bol müsin içerisinde yüzen az sayıda tümör hücresinden oluşan tümörler A grubuna, daha az müsin içeren, tümör hücrelerinin büyük gruplar ve trabeküller oluşturduğu saf müsinöz karsinomları B grubuna alındı.

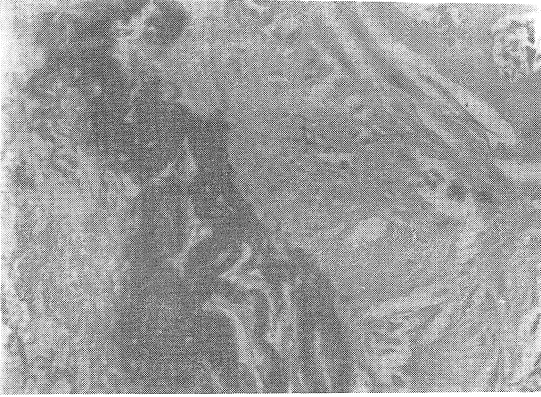
% 10'luk formalinde tespit edilip, parafin blok yapılan 8 olguya ait tüm bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Nötral müsinini göstermek için periodik asit-Schiff (PAS), asit müsinini göstermek için Alcian Blue (AB) pH 2, 5, elastik lifleri göstermek için Verhoeff'un elastik boyası, argirofil granüller için Churukian-Schenk boyası yapıldı (6).

Müsinöz karsinom tanısı alan bu sekiz olgu, yaş, menopozal durum, tümör çapı, tümörden yapılan örnekleme sayısı, lenf nodülü metastazı, operasyondan sonraki izleme süresi açısından değerlendirildi. İzleme, dosyalarındaki kontrollerinden ve telefonla yakınlarından bilgi alınarak yapıldı. Her olguda WHO'nun önerdiği TNM sistemine göre evreleme yapıldı (7).

SONUÇ VE BULGULAR

301 meme karsinomununun 8'i müsinöz karsinom olarak değerlendirilmiştir. Buna göre müsinöz meme karsinomları % 2,62 oranında görülmüştür. Bütün hastalar kadın olup yaşları 36 ile 64 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 58 dir. En küçük tümör 2x1x1 cm, en büyük tümör 6x5x4 cm boyutlarındadır. Sınırlı, yumuşak, kesit yüzeyleri parlak ve jelatinöz görünümlüdür. Tümörlerden en az üç, en fazla onbir örnekleme yapılmıştır. Sekiz olgunun 5'i saf müsinöz karsinomdur. İnvaziv elemanların tümü müsin ile çevrilidir. 3 olguda müsinöz tümör yanında çevre dokuya infiltre olmuş solid tümör dokusu alanları görülmüştür. Bileşik müsinöz karsinom olarak değerlendirilen bu olguların ikisinde solid komponent invaziv duktal tip, diğerinde papiller tiptedir.

5 saf müsinöz karsinom olgusunun üçü A grubu müsinöz karsinomlar ile uyumludur. Tümör hücreleri küçük gruplar halinde bol müsin içerisinde yüzmektedirler (Resim 1). Müsin yer yer PAS+, yer yer AB pH 2,5+ olarak izlenmiştir. Elastik boyası ile iki tümörde hiç elastik lif görülmez iken, bir tümörde çok az sayıda ince ve dağınık lifler görülmüştür.



Resim 1: Tip A saf müsinöz karsinom. Bütün tümör kümeleri ekstraselüler müsin ile çevrili. HEX 100

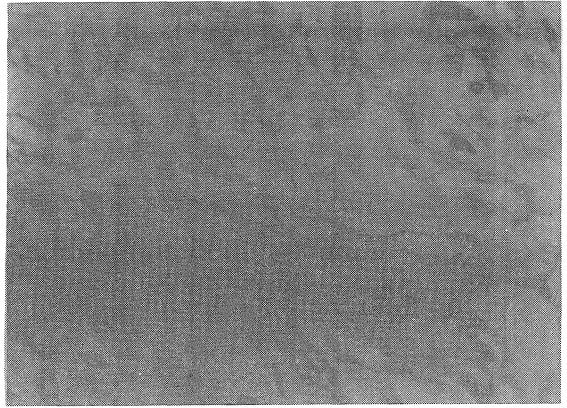
Churukian-Schenk boyası ile üç olguda da argirofil granül görülmemiştir.

B grubu müsinöz karsinomlarla uyumlu olan iki olguda tümör hücreleri daha büyük gruplar oluşturmuştur. Müsin miktarı daha azdır (Resim 2). Elastik boyasında her ikisin-



RESİM 2: Tip B saf müsinöz karsinomda hücrelerde adenoid dizilim. Ekstra selüler ve intraselüler müsin birikimi HEX400

de de elastik lif demetleri bulunduğu dikkati çekmektedir (Resim 3). İki olguda da tümör hücreleri sitoplazmalarında Churukian-Schenk boyası ile argirofil pozitif granüller görülmüştür (Resim 4).



RESİM 3: Tip B saf müsinöz karsinomda elastik lif grupları, Verhoeff elastik boyası x 200



RESİM 4: Tip B saf müsinöz karsinomda adenoid yapı oluşturan tümör hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında argirofilik granüller. Churukian-Schenk boyası x 1000.

Saf müsinöz karsinomların 4'ünde aksiler lenf bezi tutulumu yoktur. B grubu olguların birinde aksiler lenf ganglionlarında metastaz izlenmiştir (8 nodülün 3'ünde). Lenf ganglionlarındaki tümörün az miktarda müsin içerdiği dikkati çekmiştir. 8 ay ile 5 yıldır izlenen bu 5 hastanın tümü hayattadır ve nüks görülmediği öğrenilmiştir.

Bileşik müsinöz karsinom olarak değerlendirilen üç olgunun ikisinde solid komponent infiltratif duktal tipte, birisinde papiler tiptedir. Bu üç olguda elastik lifler yeryer dağınık olarak izlenmiştir. Hiç birisinde argirofil pozitif granül görülmemiştir. PAS/AB pH 2,5 boyasında, üç olguda da hem nötral, hem asidik müsin bulunduğu saptanmıştır. İnvasiv komponenti papiler karsinom olan olguda nötral müsin daha yaygındır.

Üç müsinöz karsinom olgusunun, infiltratif duktal karsinom komponent içeren iki-

sinde aksiler lenf nodülü tulumu (5 ve 7 pozitif nodül) görülmüştür. Her ikisi de hayattadır (1 ve 3 yıl). Papiler karsinom komponenti içeren olguda aksiler lenf nodülü tulumu yoktur. Hasta ile ilişki kurulamamıştır.

8 olguda tümörün histokimyasal özellikleri ile lenf nodülü metastazları arasındaki ilişki Tablo I de gösterilmiştir.

8 hastanın, yaş, menopoz durumu, izleme süresi, tümörlerin histolojik tipleri ve evreleri ile ilgili veriler Tablo II de gösterilmiştir.

TABLO 1: 8 olguda tümörün histokimyasal özelliklerinin lenf nodülü metastazları ile ilişkisi

Olgu No	Tip	Sub Tip	PAS	AB	Selülarite	Elastik L.	Argirofil gr.	LM+
791/92	Saf	A	+	+	-	-	-	0
2795/91	Saf	A	+	+	-	-	-	0
4046/93	Saf	A	+	+	-	-	-	0
1646/92	Saf	B	+	+	+	+	+	0
4048/91	Saf	B	+	+	+	+	+	3
3944/93	Bil	İn.Duk.	+	+	+	+	-	5
3185/89	Bil	İn.Duk.	+	+	+	+	-	7
4290/93	Bil	Papiler	+	+	+	+	-	0

gr: granül, İn.Duk: İnfiltratif duktal, Bil: Bileşik LM: Lenf metastazı

TABLO 2: 8 olgunun klinik bilgileri ve sonuçlar

Olgu No	Yaş	Menopoz Pre/Post	Klinik Evre	Tümör Çapı	İzleme Süresi (Ay)	Sonuç
Saf müsinöz karsinom		Tip A				
791/92	63	post	T ₁ N ₀ M ₀	2x1x1	18	Yaşiyor-Sağlıklı
2795/91	61	post	T ₂ N ₀ M ₀	2x2x1	68	Yaşiyor-Sağlıklı
4046/93	64	post	T ₁ N ₀ M ₀	2x1x1	8	Yaşiyor-Sağlıklı
Saf müsinöz karsinom		Tip B				
1646/92	59	post	T ₁ N ₀ M ₀	2x2x1	21	Yaşiyor-Sağlıklı
4048/91	63	post	T ₂ N ₁ M ₀	3x2x1	40	Yaşiyor-Sağlıklı
Bileşik müsinöz karsinom						
3944/93	36	pre	T ₂ N ₁ M ₀	5x3x1	10	Yaşiyor-Sağlıklı
3185/89	54	post	T ₁ N ₂ M ₀	6x5x4	36	Yaşiyor-Sağlıklı
4290/93	64	post	T ₁ N ₀ M ₀	2x2x1	-	İlişki kurulamadı

TARTIŞMA

Müsinöz meme karsinomları, diğer meme tümörlerine göre daha yaşlı kadınlarda görülen, prognozu daha iyi olan tümörlerdir. Bizim serimizde hastaların yaş ortalaması 58 olarak bulunmuştur. Diğer serilerde yaş ortalamasının 49 ile 70 arasında değiştiği görülmektedir (2, 4, 8).

Müsin yapımı, yalnızca müsinöz meme tümörlerine özgü değildir. Memenin diğer tümörlerinde de çeşitli derecelerde hücre dışı müsin yapımı bulunabilir (1). Bu durum hangi tümörleri "müsinöz karsinom" olarak sınıflamak gerektiği sorusunu akla getirmektedir. Literatürde bu konuda tam bir fikir yoktur. Bazı araştırmacılar tümörün % 25'inin müsin içermesini ve bu sahalarda müsin miktarının, tümör dokusunun üçte birini teşkil etmesini yeterli sayarken (5), bazıları (Japan Mammary Cancer Society 1975) tümörün % 50 den fazlasının müsinöz sahalardan oluşmasını gerekli görmektedir (2). WHO' ya göre ise, makroskopik olarak farkedilebilen müsinöz sahalardan bulunduran ve bu sahaların mikroskopik incelemesinde tümör hücrelerinin içinde ve bunları çevreleyen alanlarda bol epitelyal müsin görülen tümörler, müsin içermeyen invaziv saha bulundurup bulundurmadığı dikkate alınmaksızın müsinöz karsinom olarak sınıflandırılmıştır (8). Bizim çalışmamızda 7 yıllık materyal retrospektif olarak incelenmiştir. Histolojik preparatlar yeniden gözden geçirilmiştir. Ancak makroskopik tanımlar, bu yedi yıl içerisinde patoloji laboratuvarımızda çalışan 8 ayrı patoloji uzmanı ve araştırma görevlisinin gözlemlerinin yazıldığı arşiv raporlarından elde edilmiştir. Doğrulanabilmesi için tümörlerin makroskopilerinin kontrol imkanı yoktur. Tümör küçük bile olsa, müsinöz sahalarının mikroskopik olarak tümörün 1/4'ini oluşturduğu hallerde, makroskopik olarak farkedilmeye yeterli olacağını düşünerek WHO'nun kriterlerine yakın olduğunu düşündüğümüz, Rasmussen ve arkadaşlarının tanı kriterlerini (5) bu çalışmada esas aldık.

Primer meme karsinomları içerisinde müsinöz karsinomların insidensi % 1-6 dır. (1) Bu çalışmada oran % 2,62 olarak bulunmuştur. Saf müsinöz karsinomların bileşik müsinöz karsinoma oranı bu çalışmada 1.6/1 dir. Literatürde bu oran 1/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (2, 4, 11).

Bileşik müsinöz karsinomların prognozunun, saf müsinöz karsinoma göre daha kötü olduğu bilinmektedir (2, 3, 4). Bu seride ilk alınan biopsi sonucu saf müsinöz karsinom olarak bildirilen bir olgunun mastektomi piyesi incelendiğinde memedeki rezidüel tümörün infiltratif duktal karsinom alanları içerdiği görülmüştür (pat prot no: 3944/93). Bu da prognozu birbirinden farklı bu iki alt grubun tespiti için iyi örneklemeye yapılması gerektiğini hatırlatmaktadır.

Saf müsinöz karsinom olgularının bazıları beklenenden daha agresif bir seyir izleyebilmektedir. Bu nedenle Capella ve arkadaşları müsin/hücre oranı ve tümör hücrelerinin diziliş özelliklerini temel alarak saf müsinöz karsinomları Tip A ve Tip B olarak iki gruba ayırmışlardır (4).

A grubu tümörleri bol hücre dışı müsin, az hücre içerirler. B grubu tümörleri ise daha az müsin daha fazla tümör hücresi bulunur (4). Her iki kriterin de örneklemedeki hatalar ve patoloğlar arasındaki değerlendirme farklılıkları nedeniyle kullanımı zordur. Diğer yandan A grubu tümör hücreleri argirofilik granül içermezler. B grubu tümörlerde ise argirofilik granüller görülür. Bu iki alt grubun ayırımında daha kolay ve kesin bir sonuç için argirofilik granüllerin varlığı ya da yokluğu kriter alınabilir (4). B grubu tümörler argirofilik ve daha selüler tümörlerdir. Clayton, tümörün selülarite derecesi ile prognoz arasında bir ilişki bulunmuştur. Daha selüler olan B grubu tümörlerin prognozu daha kötüdür. Bu nedenle saf karsinomların alt gruplarının tespiti önem kazanmaktadır.

Bizim küçük serimizdeki olguların 5'i saf tipte, 3'ü bileşik tipte müsinöz karsinomdur. 5 saf müsinöz karsinomun üçü A grubu ile

uyumlu olup, tümör hücreleri bol mûsin içerisinde yüzen, argirofilik granül içermeyen hücrelerdir. A grubu mûsinöz karsinomların hiç birisinde aksiller lenf nodülü tutulumu görülmemiştir. B grubu ile uyumlu iki tümörde, hücreler çok sayıda olup trabeküler dizilim göstermekte ve argirofilik granül içermektedirler. Bu iki olgunun birisinde aksiller lenf nodülü tutulumu saptanmıştır. Olgularımızdaki özellikler klasik bilgilerle uyumludur.

Mûsinöz karsinomların prognozu etkileyen en önemli faktor lenf ganglionlarının durumudur. Tümör selülaritesinin ve infiltratif duktal karsinom komponentinin varlığı lenf nodülü metastazlarını arttırmaktadır (3). Tümör çapının büyüklüğünün de prognozu kötü etkilediği kabul edilmektedir. Argirofil granül varlığının prognoz ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (3, 4). Mûsin miktarının prognoza etkisi konusunda yapılan araştırmalar, birbirinden çok farklı sonuçlar vermiştir. Rasmussen ve arkadaşları mûsin miktarının prognozu etkilemediğini bildirirken (3), Coady ve arkadaşları, saf mûsinöz karsinomların prognozunun iyi olmasının sebebinin, mûsin gölcüklerinin tümör hücreleri ile stroma arasında bir engel oluşturup yayılımı önlediği ileri sürmektedirler (4).

WHO'nun sınıflamasında ve birçok araştırmacının sınıflandırılmasında, saf ve bileşik mûsinöz karsinomlar tek başlık altında toplanmışlardır (2, 3, 4).

Fisher ve arkadaşları ise, saf mûsinöz karsinomları, mûsinöz karsinom adı altında sınıflarken, bileşik mûsinöz karsinomları, mûsinöz olmayan solid komponentlerine göre diğer meme tümörleri gruplarına almışlardır (10). Bileşik mûsinöz karsinomların, infiltratif duktal karsinoma benzer şekilde davrandıkları lenf metastaz oranlarının eşit olduğu (3) ve DNA profillerinin birbirine benzediği gösterilmiştir (11).

Mûsinöz meme karsinomlarının prognozlarının iyi olduğu, ortalama 10 hastaliksız sağ kalım bulunduğu bilinmektedir. (2, 3, 10).

Bizim serimizde izleme sürelerinin kısa oluşu (8 ay - 5 yıl) nedeniyle incelediğimiz özelliklerin prognoz ile ilişkisi konusunda yorum yapmamız mümkün değildir. Malin meme tümörlerinde, lenf metazastalarının prognozu kötü yönde etkileyen bir bulgu olduğu bilinmektedir (3, 4, 8). Serimizdeki olgularda lenf ganglionlarının durumuna baktığımızda selülaritesi az, mûsinden zengin, elastik liften ve argirofilik granülden fakir grup (Tip A) saf mûsinöz karsinomlarda aksiler lenf nodülü tutulumu görülmezken, daha az mûsin bulunduran, selülaritesi fazla, elastik liften zengin, argirofilik granül içeren grup (Tip B) saf mûsinöz karsinom olgularından birinde lenf metastazı saptanmıştır. Bileşik tipte ise, infiltratif komponentin seyrine uygun olarak, infiltratif duktal karsinom komponent taşıyan iki olguda aksiler lenf nodülü tutulumu izlenirken, papiller karsinom komponent taşıyan olguda aksiler lenf nodülü metastazı saptanmamıştır. Bu sonuçlar, mûsinöz karsinomlar içinde saf olmayan ve değişik komponent taşıyan bileşik özellikteki olguların, ait oldukları ana grupta yer almalarının prognostik açıdan daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Haagensen CD. *Diseases of the Breast* 3. ed Philadelphia WB Saunders Comp. 1986 ; 798-807
2. Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T, Monden Y. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. *Cancer* 1988 ; 91 : 989-96.
3. Rasmussen BB, Rose C, Christensen I. Prognostic factors in primary mucinous breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1987 ; 87 : 155-60.
4. Coady AT, Shousha S, Dawson PM, Moss M, James KR, Bull TB. Mucinous carcinoma of the breast: further characterization of its three subtypes. *Histopathology* 1989 ; 15 : 617-26.
5. Rasmussen BB. Human mucinous breast carcinomas and their lymph node metastases. *Pathol Res Pract* 1985 ; 180 : 377-82.
6. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobsin LH, Eds. *Laboratory Methods in Histotechnology*. Washington AFIP 1992 ; 134 , 89.

7. UICC. *TNM classification of malign tumors.* Third ed. Union Internationale Contre le Cancer : Geneva, 1978 ; 47-59.

8. Canda MŞ, Canda T. Koyuncuoğlu M, Yörükoğlu K. Memenin müsinöz karsinomları (Dört olgu) *Ege Tıp Derg* 1991 ; 30 (3) : 417-9.

9. WHO: *Histological Typing of Breast Tumors.* Geneva, 1982.

10. Fisher ER, Gregoria RM, Fisher B. The Patology of invasive breast carcinomas. *Cancer* 1984 ; 53 : 623-9.

11. Toikkanen S, Eerola E, Ekfors TO. Pure and mixed mucinous breast carcinomas: DNA stemline and prognosis. *J Clin Pathol* 1988 ; 41 : 300-3.

Dergimize

ABONE OLDUNUZ MU?

Not: Abone formu
derginin sonundadır.