

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

MEMENİN TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOMU SIGNET RING CELL CARCINOMA OF BREAST

Serkan AKIN

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Memenin taşlı yüzük hücreli karsinomu agresif klinik gidişatı olan nadir bir alt gruptur. Meme kanserlerinin %2-4.5'ini oluştururlar. Bu çalışmada taşlı yüzük hücreli meme kanseri olgularının klinik ve patolojik özelliklerini analiz ettik.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2007-2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü'nde meme kanseri tanısı alan ve tedavi edilen 3587 hastaya ait veriler incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve patoloji raporları, klinik sonuçlarla birlikte değerlendirildi.

BULGULAR: Taşlı yüzük hücreli meme karsinomu olan 25 hasta bulundu (%1). Ortanca yaşları 53 olan bu hasta grubunun %48'i premenapozal dönemde tanı almıştı. Tanı anında 4 hastanın metastatik, diğer 21 hastanın ise lokal hastalığı vardı. Tümörler genellikle grade 2, ER pozitif ve HER2 negatif idi. Mikst histoloji tespit edilen hastalardan 9'unda invaziv duktal karsinom, 6'sında invaziv lobüler karsinom eşlik etmekteydi. Ortalama takip süresi 27 ay idi. Yedi hastada nüks gözlemlendi (1 lokal, 1 hem lokal hem uzak, 5 uzak). Kemik, karaciğer ve overler en sık uzak nüks saptanan organlar idi (sırasıyla 3, 2 ve 2).

SONUÇ: Bu çalışmada, taşlı yüzük hücreli meme karsinomu prevalansı literatürden daha düşük olarak bulunmuştur (%0.7). İnvaziv duktal karsinom en sık eşlik eden tiptir. Uzak nüksü olan 7 hastadan 2'sinde tutulan organ overdir. Taşlı yüzük hücreli karsinom olgularında over metastazı ile karşılaşılabılır.

ANAHTAR KELİMELER: Taşlı yüzük hücreli karsinom, Meme kanseri, Metastaz

ABSTRACT

OBJECTIVE: Signet ring cell carcinoma (SRCC) of breast is a rare subtype with aggressive clinical course. The prevalence of signet ring features is between 2 to 4.5% of total breast cancers. Here we analyzed clinical and pathological features and outcomes of our patients with SRCC of breast.

MATERIAL AND METHODS: We investigated retrospectively medical charts of 3587 patients with breast cancer diagnosed and treated in Hacettepe University Cancer Institute between 2007-2014. Patient demographics, pathology reports were assessed along with clinical outcomes.

RESULTS: Twenty five patients with SRCC were identified (1%) Median age was 53 years and 48% of them were premenopausal. At initial diagnosis, metastatic disease was seen in 4 patients, other 21 patients have localized disease. Tumors were mostly grade 2, ER positive and HER2 negative. In patients with mixed histology, co-existed histology was invasive ductal carcinoma in 9 patients and invasive lobular carcinoma in 6 patients. Median follow up was 27 months. Seven patients had recurrence (1 local, 1 both local and distant, 5 distant). Most common site of distant relapses were bone, liver and ovaries (3, 2 and 2 patients, respectively).

CONCLUSIONS: In this study, the prevalence of SRCC was found 0.7 %, which is lower than that reported in the literature. Invasive ductal carcinoma is the most common accompanying subtype. Ovarian metastases were found in 2 of 7 distant failures. Signet ring cell histology may have a predilection for ovarian metastases.

KEYWORDS: Signet ring cell carcinoma, Breast cancer, Metastasis

Geliş Tarihi / Received: 20.10.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 20.11.2017

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Serkan AKIN
Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bölümü
drserkanakin@gmail.com

GİRİŞ

Birçok farklı kanser türünde taşlı yüzük hücreleri gözlenebilir. Tanımı net olarak ortaya konulmasa da intraselüler aşırı münin birikimi ile karakterize taşlı yüzük hücresi adı verilen hücrelerin varlığında bu varyanttan bahsedilebilir. Özellikle mide, kolon ve memenin taşlı yüzük hücreli tümörü sık görülmektedir. Tüm meme kanserlerinin %2-4.5'ini oluştururlar (1).

Taşlı yüzük hücreli meme kanseri daha önceden memenin müninöz karsinomunun bir varyantı olarak kabul edilmekteyken daha sonraları lobüler karsinomun bir alt grubu olarak düşünülmüştür. 1976 da Steinbrecher ve arkadaşları %20 den fazla taşlı yüzük hücresi içeren meme tümörlerini farklı bir anatomo-patolojik antite olarak tanımlamışlardır (2). Günümüzde ise ayrı bir antite olarak kullanılabilirdiği gibi hem invaziv duktal karsinom, hem invaziv lobüler karsinomun içerdikleri taşlı yüzük hücre oranı da belirtilebilir. Çalışmalarda bu hücrelerin varlığı negatif prognostik faktör olarak bulunmuştur (3, 4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada 2007-2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü'nde meme kanseri tanısı alan ve tedavi edilen 3587 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Taşlı yüzük hücreli komponenti %20'nin üzerinde olan hastalar taşlı yüzük hücreli karsinom olarak kabul edilip çalışmaya dâhil edildi. Taşlı yüzük hücre oranı %90'ın üzerinde ise saf taşlı yüzük hücreli meme kanseri olarak sınıflandırıldı. Taşlı yüzük hücreli meme karsinomu olan hastaların demografik özellikleri ve patoloji raporları, klinik sonuçlar ile birlikte değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS.18 kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak (Kolmogrov-Smirnov) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı.

Çalışmanın etik kurul onayı, 08/07/2015 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 15/ 408 – 07 sayılı yazı ile alınmıştır.

İSTATİSTİK:

Hastalardan elde edilen veriler SPSS 20.0 (IL, USA) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, standart sapma) ile değerlendirildi. İki grubun ortalaması karşılaştırılırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup T Testi parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki incelenirken Spearmann korelasyon testi kullanıldı. p değerinin <0.5 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Taşlı yüzük hücreli karsinom 3587 meme kanseri vakasından 25'inde tespit edildi (%1). Ortanca yaşları 53 olan bu hasta grubunun %48'i premenapozal dönemde tanı almıştı. Tanı anında 4 hastanın metastatik, diğer 21 hastanın ise lokal hastalığı vardı. Tanı anında metastatik hastalığı olan hastalardan 2'sinde sadece kemik, 1'inde akciğer ve kemik, diğer hastada ise karaciğer, periton ve over metastazı mevcuttu. (Tablo 1)'de diğer demografik ve klinik özellikler verilmektedir. Üç hastada fibrokistik hastalık veya fibroadenom gibi benign meme hastalığı hikâyesi mevcuttu. Birinci derece akrabasında meme kanseri olan üç hasta tespit edildi. Sekiz (%32) hastada oral kontraseptif kullanım hikâyesi varken, 6 (%24) hasta hormon replasman tedavisi almıştı.

Taşlı yüzük hücreli tümörler genellikle grade 2 (%68) idi. ER pozitif olan 19 hasta (%76) bulunurken HER2 pozitifliği 7 hastada (%28) tespit edildi. Altı hastada saf taşlı yüzük hücreli karsinom bulunurken, mikst histoloji tespit edilen hastalardan 9'unda invaziv duktal karsinom, 6'sında invaziv lobüler karsinom eşlik etmekteydi. Lokal hastalığı olan 19 hasta, adjuvant veya neoadjuvan kemoterapi alırken, toplamda 22 hastanın radyoterapi aldığı belirlendi. Ortalama takip süresi 27 ay idi. Yedi hastada nüks gözlemedi (1 lokal nüks, 1 hem lokal hem uzak nüks, 5 uzak nüks). Kemik, karaciğer ve overler en sık

uzak nüks saptanan organlar idi (sırasıyla 3,2 ve 2). Ortalama sağkalım 71 ay (37-105 ay, %95 GA) idi. Lokal hastalıkta ortalama hastaliksız sağkalım ise 42 ay (1.5-83 ay, %95 GA) olarak bulundu.

Tablo 1: Taşlı yüzük hücreli meme karsinomu hastalarının klinikopatolojik özellikleri

Ortanca yaş (aralık)		53 (31, 70)
Menapoz	Pre-menapozal	12 (%48)
	Post-menapozal	13 (%52)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		27.9 ± 4.6
Histoloji	Saf	6 (%24)
	Mikst	19 (%76)
Lenfovasküler invazyon		10 (%40)
Grade	2	17 (%68)
	3	8 (%32)
Evre (T)	T1	5 (%20)
	T2	11 (%44)
	T3	5 (%20)
	T4	3 (%12)
Evre (N)	N0	7 (%28)
	N1	6 (%24)
	N2	5 (%20)
	N3	7 (%28)
Evre (TNM)	1	2 (%8)
	2	7 (%28)
	3	12 (%48)
	4	4 (%16)
ER		19 (%76)
PR		14 (%56)
Her2		7 (%28)

TARTIŞMA

Tüm kanserlerde taşlı yüzük hücrelerinin varlığı kötü prognostik belirteç olarak bilinmektedir. Meme kanserinde de histolojik tanı ne olursa olsun daha agresif seyir gösteren taşlı yüzük hücrelerinin özellikle lobüler ve duktal karsinom ile beraber görüldüğü takdirde oranın verilmesi prognoz açısından faydalı olacaktır. Merino ve arkadaşları 24 hastalık taşlı yüzük hücreli meme kanseri serisinde yedi yıl içinde %60'ının öldüğünü bildirmişlerdir (3). Patolojik açıdan müsinöz meme kanseri ile taşlı yüzük hücreli meme kanseri arasında ayırım yapılması önemlidir, zira müsinöz karsinom çok daha iyi bir klinik gidişat sergilerken, taşlı yüzük hücreli karsinom daha agresif bir klinik seyirle ve sonuçta daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir (5).

Literatürde daha sık olarak invaziv lobüler karsinom ile birliktelik gözlenirse de invaziv duktal karsinom ile de taşlı yüzük hücreleri bildirilmiştir (6). Bizim yaptığımız retrospektif analizde ise

invaziv duktal karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom birlikteliğine lobüler karsinomdan daha sık rastlanmıştır.

Memenin taşlı yüzük hücreli karsinomunun karakteristik özelliklerinden bir diğeri de metastaz yaptığı bölgelerdeki farklılıklardır. Bu tümörler genellikle gastrointestinal, akciğer, periton ve jinekolojik organlara metastaz yaparlar (7). Literatürde intestinal metastazlar olabileceği bildirilmiştir (8). Çalışmamızda klinik seyir esnasında karaciğer metastazı 3 hastada, over metastazı 3 hastada görülmüştür. Bu oranlar genel popülasyona göre yüksek olarak bilinmektedir. Çalışmamız hasta sayısının az olması ve retrospektif yapılmasından dolayı kısıtlılıklara sahiptir.

Memenin taşlı yüzük hücreli karsinomu diğer organlardaki taşlı yüzük hücreli karsinomlar gibi agresif bir seyir sergilemektedir. Cerrahi ve gerekirse radyoterapi gibi standart tedaviler uygulanmalıdır. Hormon reseptörleri ve HER2 varlığı diğer meme kanserleri gibi hormonal tedavi ve HER2'yi hedefleyen ajanlar için önem taşır. Sıra dışı metastatik özellikler ve kötü prognoz nedeniyle taşlı yüzük hücreli meme kanseri konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(12):1650-1656.
2. Steinbrecher JS, Silverberg SG. Signet-ring cell carcinoma of the breast. The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma? *Cancer.* 1976;37(2):828-840.
3. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer.* 1981;48(8):1830-1837.
4. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, Csicsko JF. Signet-ring cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 24 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980;73(1):31-35.
5. Wu X, Zhang Z, Li X et al. Poorer prognosis of primary signet-ring cell carcinoma of the breast compared with mucinous carcinoma. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162088.
6. Liu SM, Chen DR. Signet-ring cell carcinoma of the breast. *Pathol Int.* 2000;50(1):67-70.
7. Kondo Y, Akita T, Sugano I, Isono K. Signet ring cell carcinoma of the breast. *Acta Pathol Jpn.* 1984;34(4):875-880.
8. Koos L, Field RE. Metastatic carcinoma of breast simulating Crohn's disease. *Int Surg.* 1980;65(4):359-362.