

Nadir Meme Tümörleri

Rare Breast Malignancies

Nilgün Yıldırım¹, Mehmet Naci Aldemir², Melih Şimşek³, Mehmet Bilici³, Salim Başol Tekin³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: İnvaziv meme kanseri, farklı biyolojik ve patolojik özellikleri olan, farklı klinik davranış, tedaviye yanıt ve sonuç ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Spesifik neoplazilerin çoğunun nadir olması, optimal tedaviyi de tanımlamak için büyük veya randomize çalışmalara izin vermez. Biz de bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi edilen nadir meme kansinonlarının klinik ve patolojik özelliklerini tedavi şekillerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: 2000-2016 yılları arasında merkezimize meme kanseri nedeniyle başvuran 1280 hastanın dosyası incelendi. Bu çalışmaya patolojik tanısı invaziv duktal karsinoma ve invaziv lobüler karsinoma olarak tanı konan hastalar dışındaki diğer nadir meme kansinomu alt tipine sahip tüm hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 73 hasta; yaş, menopozal durum, aile öyküsü, tümör-lenf nodu-metastaz evresi, histolojik grade'i, hormon reseptör düzeyi, HER2 ekspresyonu, uygulanan cerrahi şekli ve ortalama sağkalım (OS) süresi açısından retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Sekiz histolojik tipte meme tümörü değerlendirildi. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşları anlamlı farklı değildi. Histolojik tip olarak en yaşlı hastalar papiller grupta, en genç hastalar tübüler gruptaydı. Gruplar arasında ortalama tümör çapı belirgin olarak farklıydı ($p=0,02$). Tübüler ve müsinöz tip meme kansinonlarında hastaların ortalama yaşı literatürden daha gençti ve bu tümörlerde ortalama tümör çapı da daha büyüktü. İleri evrede tanı konan hasta oranı yüksekti (%43). En iyi prognozlu histolojik tipler müsinöz ve tübüler karsinom iken en kısa OS süresi primer meme sarkomu ve nöroendokrin karsinom grubundaydı.

Sonuç: Nadir meme kanserleri, farklı davranış ve prognozları olan heterojen bir malignite grubudur. Sonuçlarımız bazı olgular haricinde diğer çalışmalardan elde edilen verilerle genellikle uyumluydu. Bu istisnalar ırk, bölgesel faktörler, farklı patolojik değerlendirme ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu tümörlerin az görülmesinden dolayı kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, histolojik tipler, nadir meme tümörleri

ABSTRACT

Objective: Invasive breast cancer is a heterogeneous disease group that has different biological and pathological features, and characterized with different clinical behavior, treatment results, and consequences. The rarity of most specific neoplasies does not allow large or randomized studies to determine optimal treatment. With this study, we aimed to evaluate the clinical and pathological features and treatment options and results of rare breast carcinoma patients that followed and treated in our clinic.

Methods: Files of 1280 breast cancer patients admitted to our center between years 2000 and 2016 were evaluated. From these patients, who have rare breast carcinoma subtypes were included and patients with pathological diagnosis of invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma were excluded. Seventy-three patients that included in the study were analyzed retrospectively in terms of age, menopausal status, family history, tumor-lymph node-metastasis stage, histological grade, hormone receptor level, human epidermal growth factor receptor2 expression, operation type and overall survival (OS).

Results: Eight histological subtypes of breast tumors were evaluated. Significant difference wasn't found between groups in terms of mean age of the patients. In terms of histological subtypes, the most eldest patients were in papillary group, the youngest patients were in tubular group. The mean tumor diameter was also significantly different between groups ($p=0.02$). The mean age of the patients diagnosed with tubular and mucinous type breast carcinomas were younger than the one reported in literature and the mean tumor diameter was also larger in these tumors. Ratio of patients diagnosed at advanced stages was high (43%). While mucinous and tubular carcinomas were the histological subtypes with the best prognosis, the shortest OS was in primary breast sarcoma and neuroendocrine carcinoma group.

Conclusion: Rare breast cancers are a heterogeneous malignity group with different behavior and prognosis. Our results, except some cases, were generally concordant with the data obtained from other studies. These exceptions may be related to race, regional factors, different pathological evaluation, and environmental factors. Nevertheless, comprehensive clinical studies are required because of the rare occurrence these tumors.

Keywords: Breast carcinoma, histological types, rare breast tumors

Geliş tarihi/Received: 15.08.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Yıldırım, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

E-posta/E-mail: drnilgünsari@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8198-2605

Atıf/Citation: Yıldırım N, Aldemir MN, Şimşek M, Bilici M, Tekin SB. Nadir Meme Tümörleri. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:232-9 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20180815080623>



GİRİŞ

İnvaziv meme kanseri (BC), farklı biyolojik ve patolojik özellikleri olan, farklı klinik davranış, tedaviye yanıt ve sonuç ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Meme tümörlerinin çoğu meme duktal epitelinden, özellikle terminal duktal-lobüler ünitesinden köken almaktadırlar. En sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinoma [(spesifik olmayan tip (NOS)] olarak ta tanımlanan infiltratif duktal karsinoma olup olguların %75'ini kapsamaktadır. İkinci en sık görülen histolojik epitelial tip invaziv lobüler karsinoma olup olguların %5-15'ini kapsamaktadır (1). Daha az yaygın olan, ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıyla çok iyi tanımlanmış bir düzineden fazla varyant vardır. WHO sınıflamasına göre BC, hücre morfolojisi, büyüme ve yapı paterni temelinde 21 farklı histolojik tipte sınıflandırılabilir (2).

Meme kanserinde histopatolojik sınıflamanın prognostik değeri vardır (3). Günümüzde, tümör biyolojisi meme kanseri tedavisinin ana belirleyicisidir. İmmünohistokimya (IHC) temelinde, BC, en az 3 ana grubu içermektedir: Hormon reseptörü (HR)-pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü2 (HER-2)-pozitif ve triple-negatif hastalık (HR ve HER-2-negatif).

Son zamanlarda, tümörlerin IHC'sine ve genetik profili üzerine artan bir vurgu yapılmıştır ve bu sınıflandırma tanısız sürecin standart bir parçası olarak gelişmektedir. Gen ekspresyon profili kullanan sınıflandırma, özel tip kanserleri içermeyen, duktal karsinom NOS kohortunu kullanarak oluşturulmuştur (1). Spesifik neoplazilerin çoğunun nadir olması, optimal tedaviyi de tanımlamak için büyük veya randomize çalışmalara izin vermez. Bu kanserlerin tanımlarının birçoğu olgu sunumlarından ve küçük serilerden oluşmaktadır. Bizde bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi edilen nadir meme karsinomlarının klinik ve patolojik özelliklerini ve tedavi şekillerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Kurumumuzun deneyimlerinin bu nadir malign meme tümörleri hakkındaki mevcut verilere katkıda bulunacağına ve bu nadir alt grubun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağına inanıyoruz.

YÖNTEM

2000-2016 yılları arasında merkezimize meme kanseri nedeniyle başvuran 1280 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan patolojik tanısı invaziv duktal karsinoma ve lobüler karsinoma olan hastalar dışındaki diğer nadir

meme karsinomu alt tipine sahip tüm hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 73 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Her hastanın klinik bilgileri ve patolojik bulguları poliklinik takip dosyalarından ve hastane arşivinden incelenerek kaydedildi. Hastaların tanı yaşı, menopozal durumu, aile öyküsü, klinik evresi, tümör yerleşimi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu (LN) tutulumu, histolojik grade, HR düzeyi, HER-2 ekspresyonu, uygulanan cerrahi şekli kaydedildi. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER-2 ekspresyonları bizim merkezimizdeki rutin patolojik değerlendirme sonuçlarından analiz edildi. Hücrelerin %1 ve >%1 nükleer boyanması ER, PR pozitifliği olarak kabul edildi (4). HER-2 boyanma yoğunluğu immunohistokimyasal 0, 1+, 2+ ya da 3+ olarak skorlanmaktadır. Skor 3+ tümörler HER-2 pozitif, skor 0 ya da 1 olanlar HER2 negatif olarak değerlendirildi. Skor 2 olanlara floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak gen amplifikasyonuna bakılmıştı. HER-2 gen kopya sayısı >6 veya HER2/neu sinyallerinin, 17. kromozom sentromer (CEN-17) sinyallerine oranı >2,2 ise FISH pozitif kabul edildi (5). Primer tümürlü doku örneklerinde duktal karsinoma in situ varlığı (DCIS) incelendi. Tanı anında metastatik olan hastalar kaydedildi. Hastalara uygulanan tedavi biçimleri, tedaviye yanıt durumları, tedavi toksisiteleri ve takip süreleri dosya bilgileri ve hastane otomasyonundan kaydedildi. Hastaların yaşam durumlarına göre son verileri ölüm bildirim sistemiyle ya da telefon edilerek güncellendi. Hastane kayıtlarında yeterli klinik takip verisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle, nadir meme tümörü olan toplam 66 hasta çalışmaya alındı. Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır. Retrospektif çalışma olmasından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme ve analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik programından yararlanıldı. Histolojik tip ve evrelerin karşılaştırılması ki-kare Monte Carlo yöntemi ile gerçekleştirildi. Gruplar arası ortalama tümör büyüklüğünün karşılaştırılması varyans analizi ile yapıldı. Alt gruplar arasında LN durumu karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı. Bununla birlikte, bu karşılaştırmalar >5 hastaya sahip gruplar arasında oluşturuldu. P değerleri <0,05 anlamlı kabul edildi. Ortalama sağkalım (OS) analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. OS analizi için, başlangıç tarihi olarak tanı

aldığı tarih, son kontrol tarihi olarak yaşayan hastalarda son kontrol tarihi, ölen olgularda ölüm tarihi alındı.

BULGULAR

Sekiz histolojik tipte meme tümörü değerlendirildi. Daha sık görülen (>5) meme kanseri tiplerinin demografik ve klinik

özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tedavi, merkezimizin standartlarına uygun olarak uygulanmıştır. Adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT), kanser nüksünün risk faktörlerine göre verilmiştir (hastaların yaşı, tümör boyutu, etkilenen bölgesel LN, vb.)

Tablo 1: Hastaların demografik ve patolojik özellikleri

	Metaplastik (n=5)	Tübüler (n=5)	Papiller (n=10)	Müsinöz (n=22)	Medüller (n=15)	Sarkom (n=5)
Ortalama yaş	49	42	56.5	52	48	52
Ortalama tümör çapı	6,3	2,7	5,2	3,8	3,9	7,8
Menapoz durumu						
Premenapozal	2	3	3	10	8	2
Postmenapozal	3	2	7	12	7	3
Lokalizasyon						
Sağ	3	2	4	11	7	2
Sol	1	3	4	11	8	3
Bilateral	1	0	2	0	0	0
Östrojen reseptör (ER)						
Pozitif	2	5	6	17	3	
Negatif	3	0	4	3	10	
Progesteron reseptörü (PR)						
Pozitif	2	4	9	15	2	
Negatif	3	1	1	5	11	
DKIS	3	2	5	8	0	
HER-2						
Pozitif	3	2	3	11	4	
Negatif	2	2	9	9	9	
Lenf nodu tutulumu						
Pozitif	2	4	5	7	4	2
Negatif	2	1	3	12	9	1
Undissected	1	0	2	3	2	2
Grade						
Grade 1	0	0	2	2	0	0
Grade 2	1	2	4	11	0	2
Grade 3	3	0	1	0	5	2
Evre						
Evre 1	0	0	1	2	3	1
Evre 2	2	4	4	12	8	1
Evre 3	2	1	4	6	3	2
Evre 4	1	0	1	2	1	1
OS (ay)	53	93	53	148	74	19

DKIS: Duktal karsinoma in-situ, HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü, OS: Ortalama sağkalım süresi, ER: Östrojen reseptör, PR: Progesteron reseptörü

Lokal ileri evre meme kanseri olgularında neoadjuvan KT verilmişti. Hormon bağımlı tümörler olması durumunda adjuvan hormon tedavisi (HT) verilmişti. Hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel analiz istenen şekilde yapılamadı. Hastaların histolojik tiplerine göre gruplar arasında tümör yerleşimi, menopozal durumu, lenf bezi tutulumu, histolojik grade, klinik evre, HR, HER-2 ekspresyon düzeyi, DCIS varlığı açısından anlamlı fark belirlenemedi. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşları da anlamlı farklı değildi. Histolojik tip olarak en yaşlı hastalar papiller grupta, en genç hastalar tübüler gruptaydı. Gruplar arasında ortalama tümör çapı belirgin olarak farklıydı ($p=0,02$). Her bir alt gruptaki az sayıda hasta ve verilen farklı tedavi nedeniyle, farklı tedavi modalitelerinin OS üzerindeki etkisini değerlendirmedik. Hayatta kalma oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Hasta sayısının azlığı nedeniyle hastalısız sağkalım analizi yapılamadı.

Müsinöz Karsinom

Tanı anında metastatik olan iki hasta dışında tüm hastalara operasyon yapıldı. İki hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC), diğer tüm hastalara modifiye radikal mastektomi+aksiller diseksiyon (MRM+AD) yapıldı. Opere olan hastalardan iki hasta neoadjuvan KT sonrası opere oldu. Opere olan 7 hastada (%36) aksiller LN tutulumu mevcuttu. LN tutulumu olan dört hasta mikst tip olup üç hasta pür müsinöz karsinomdu. Aksiller LN tutulumu olan hastalar kötü histopatolojik prognostik faktörler içeren (triple hastalar, nöroendokrin diferasyon ve enflamatuvar özellikler içeren olgular ve HR negatif, HER-2 + hasta) olguları. On beş hasta adjuvan KT ve 18 hasta adjuvan RT aldı. On altı hastaya adjuvan HT başlandı. Adjuvan tedavi sonrası takiplerde dört hastada nüks saptandı. Nüks yerleri iki hastada kemik, bir hastada akciğer, bir hastada da beyin metastazı şeklindeydi. Nüksler, nöroendokrin diferasyon gösteren iki hastada ve HR negatif, HER-2 pozitif grupta saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 59 aydı. Takipte dört hasta öldü. Bunların ikisi tanı anında metastatik evrede olan, ikisinde takipte nüks saptanan hastalardı. Ölen hastaların üçü mikst tip, biri pür tip müsinöz karsinomlu hastalardı. Tüm hastaların %81'i 5. yılında halen hayattaydı. Pür müsinöz karsinomda 5 yıllık OS %93'tü.

Medüller Karsinomu

Yalnızca bir hasta tanı anında metastatikti. Opere olan 14 hastanın 12'sine MRM, iki hastaya da MKC uygulanmıştı.

On üç hasta adjuvan KT, dört hasta adjuvan trastuzumab, dokuz hasta adjuvan RT ve dört hastada adjuvan HT aldı. Takipte iki hastada lokal nüks, beş hastada da uzak metastaz saptandı. Tanı anında ve takipte metastaz saptanan tüm hastalar öldü. Hastaların OS süresi 74 aydı.

İnvaziv Papiller Karsinom

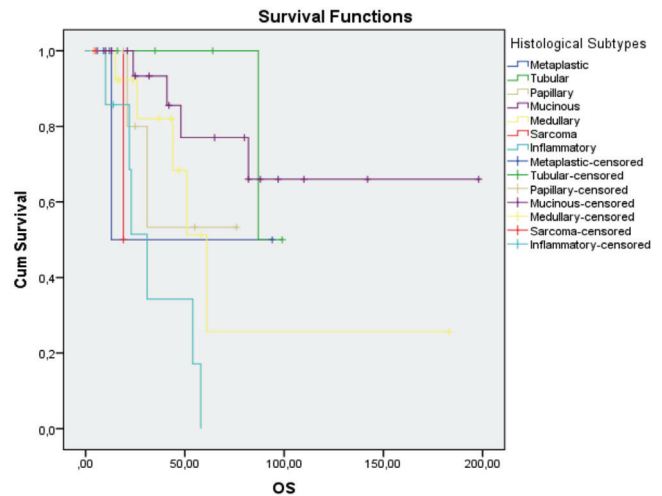
Çalışmaya toplam on hasta alınmıştı. Bir hastada da metakron papiller karsinom mevcuttu. Bir hasta tanı anında metastatikti. Tanı anında metastatik olan hasta dahil tüm hastalar opere edildi. AD yapılan sekiz hastanın beşinde LN tutulumu saptandı. Altı hastaya adjuvan KT, iki hastaya adjuvan trastuzumab, dört hastaya adjuvan RT ve sekiz hastaya adjuvan HT verildi. Takipte bir hastada lokal nüks, iki hastada uzak metastaz saptandı. Metastazı mevcut olan iki hasta çoklu seri tedavi sonrası takipte kaybedildi. Hastaların ortalama yaşam süresi 53 aydı.

Tübüler Karsinom

Tanı anında metastatik hastalık yoktu. Tüm hastalar opere oldu. İki hastaya MKC+AD, üç hastaya da MRM+AD yapıldı. Hastaların dördünde LN tutulumu mevcuttu. Tüm hastalar adjuvan KT ve HT aldı. İki hasta trastuzumab tedavisi ve aksiller LN tutulan tüm hastalarda adjuvan RT aldı. Takipte bir hastada 5 yıl sonra metastaz gelişti ve öldü. OS süresi 93 aydı.

Sarkom

Beş olgu tespit edildi. Yaş ortalaması 52 idi. İki hasta premenopozal, üç hasta postmenopozal idi. Medyan tümör



Şekil 1: Nadir meme tümörlerinde sağkalım OS: Ortalama sağkalım

boyutu 7,8 cm idi. Bir hastaya alveolar soft part sarkom tanısı konmuştu, gebeyken kitle çıkarılmış, daha sonra hasta takipten çıkmıştı. Mezenkimal tümör tanısı konan diğer bir hastada operasyon sonrası takip edilmişti. Üçüncü hastaya lokal ileri evre pleomorfik sarkom tanısı kondu. Dört kür neoadjuvan ifosfamid + karboplatin + etoposid tedavisi sonrası opere oldu. Cerrahi sınır pozitifliği olan fakat ek tedavi kabul etmeyen hasta takipte öldü. Malign spindle hücreli sarkom tanısı konan diğer bir hastanın evre 4 hastalığı mevcuttu. Kemik metastazlarına yönelik palyatif RT aldı, sonra ifosfamid + mesna + adriamisin tedavisi verildi. Tama yakın yanıt ile takibi devam ediyor. Evre 1 hastalık ile başvuran diğer bir hastaya sadece cerrahi yapıldı, takip ediliyor. Tanı sonrası merkezimizde takip edilen hastaların ortalama yaşam süresi 19 aydı.

Metaplastik Karsinom

Tüm olguların %0,4'ünü oluşturmaktaydı. Bir hasta metastatik evrede başvurdu. Bu hasta haricinde tüm hastalar opere oldu ve adjuvan tedavilerini tamamladılar. Metastatik evrede başvuran hastaya palyatif tedavi başlandı. Tedavisi devam eden hasta takipte öldü. Hastaların OS süresi 53 aydı.

Nöroendokrin Karsinomu

İki olgu tespit edildi. Tanı anında ortalama yaş 62,5 idi. İkiside sağ meme yerleşimli olup postmenopozal hastalardı. Her iki hasta da LN metastazı olup evre III hastalık ile başvurdu. ER her iki olguda da pozitif idi. İki olguya da MRM + AD yapıldı. Adjuvan tedavilerini aldılar. Takipte nüks saptanan bir hasta öldü, diğeri hayatta kaldı. Ortalama sağkalım süresi 35 aydı.

Malign Filloides Tümör

İki hastaya malign filloides tümör tanısı konmuştu. Ortalama yaş 27,5 olup, premenopozal hastalardı. Her iki hastada da tanı anında aksiller LN metastazı mevcuttu. MRM+AD yapılan olguların ortalama tümör çapı 11,5 cm idi. Operasyon sonrası 1. ayda hastaların birinde nüks saptandı. Tekrar opere oldu, cerrahi sonrası RT aldı. Kısa sürede tekrar lokal nüks saptanan hastaya KT başlandı. İlk seri tedavi altında metastaz saptanan hastada KT rejimi değiştirildi. Tedavisi devam ediyor. Olgularda OS süresi 24 aydı.

TARTIŞMA

Bu çalışma, özel tip meme tümörlerinin özelliklerini belirlemiştir. Fakat çalışma sonuçlarını yorumlamadan

önce, çalışmanın sınırlamalarını kabul etmek gereklidir. İlk olarak, olgu sayısı sınırlıydı ve bazı karşılaştırmalarda istatistiksel analiz istenen şekilde gerçekleştirilemedi. Ayrıca bu retrospektif çalışmanın süresi 16 yıllık bir süreci kapsadığı için patolojik değerlendirme bir patolog tarafından yapılmamıştı.

Müsinöz karsinomlar tüm meme kanserlerinin %1-4'ünü temsil eder ve genellikle ileri yaşlarda görülür (6). Bizim çalışmamızda BC hastaların %1,7'sini oluşturmakla beraber tanı yaşı literatürden farklı olarak daha gençti. Bizim çalışmamızda ortalama tümör çapı 3,8 cm idi. Bununla birlikte, daha önceki birkaç çalışmada, gözlenen tümör çapı ortalama 2 cm idi (6,7). Müsinöz karsinomlar luminal tiptedir, genellikle erken bir aşamada tanı konulur. Sıklıkla düşük histolojik gradelidirler ve iyi prognoza sahiptirler (6). Bu çalışmada da benzer histopatolojik özellikler olmasına rağmen literatürle uyumsuz olarak HER-2 pozitifliği yüksek saptandı. Saf müsinöz meme kanserinin yanı sıra, bazı müsinöz karsinom türleri, invaziv karsinom özellikleri gösteren nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilirler. Bizim çalışmamızda, nöroendokrin farklılaşması olan iki hasta mevcuttu ve bu hastaların OS ve histopatolojik özellikleri kötü idi. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla benzerdi (8).

Medüller meme karsinomu (MBC) insidansı literatürde %1 ile %5 arasında bildirilmiştir. MBC'li hastalar genel olarak diğer meme kanseri tiplerinden daha genç ve daha iyi bir OS oranına sahiptir (9). Hastalarımızın medyan yaşı 48 idi ve çalışmamızda genç hastaların oranı (<35) %20 idi. Bu sonuçlar literatürdeki bulgularla uyumludur (10). Literatürde meme kanserine sahip diğer hastalardan daha genç ve daha erken yaşlarda meme kanseri olan olgular BRCA1-2 mutasyonları ile ilişkili olarak saptanmış (11). Bizim hastalarımızda BRCA1-2 bakılmadığı için bu durum değerlendirilemedi. Medüller meme kanseri sıklıkla basal-like meme karsinomu grubundadır. Chu ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada medüller tip meme kanseri hastalarının %44,4'ü basal-like moleküler grupta saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran %53 olarak bulunmuştur. Bu grubun genellikle kötü prognozu olmasına rağmen, MBC'nin iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Bizimde takipte bu gruptan iki olgumuz eks oldu. Prognozda moleküler alt tipin önemi gösterilemedi. Medüller kanserde LN metastazı <%30 olmasına rağmen, bizim çalışmamızda LN metastazı %40 idi. Tanıda LN metastazı ile başvuran altı hastanın beşi takipte öldü.

İnvazif mikropapiller karsinom, stromal boşluklarda fibrovasküler çekirdek bulunmayan morula benzeri hücre kümelerinden oluşan nadir bir meme tümörüdür. Bu yapı tüm alanlarda görülebilir veya kısmen invaziv duktal karsinomun bir bileşeni olarak görülebilir. Tümörün en az %75'inde mikropapiller yapının varlığı, saf invaziv mikropapiller karsinom olarak kabul edilir (13). Mikropapiller özellikler içeren karsinomlar kötü prognoza sahiptir. İnvaziv mikropapiller komponent miktarı aksiller LN tutulumu sayısı ile koreledir (14). Papiller tümör invaziv epitel karsinomların %1 ila %2'sinden azını oluşturur ve tipik olarak postmenopozal kadınlarda görülür. Literatürde yaklaşık %70 hastada aksiller LN tutulumu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da bu oran %60 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ER ve PR hastaların yaklaşık üçte ikisinde, HER-2 ise üçte birinde pozitif bulunmuştur (15,16). Bizim olgularımızın da klinikopatolojik özellikleri literatürle uyumluydu.

Tübüler karsinom makroskopik olarak düzensiz sınırlı, çevreye doğru yıldızlı uzantıları olan sert kıvamlı kitle oluşturur ve çoğunun çapı 1 cm'nin altındadır. Histopatolojik incelemede sellüler stroma içinde küçük, uniform hücrelerin oluşturduğu tübül yapıları görülür. Bu nedenle sklerozan adenosiz ve radial skar gibi lezyonlarla ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilir. Bu tümörler sıklıkla postmenopozal dönemde görülür ve %10-56'sı aynı memede multifokaldir (1,17). Nükleer grade düşüktür ve genellikle erken evrede tanı konulurlar. Popülasyon bazlı yapılan bir çalışmada grade I invaziv duktal karsinomlu hastalara kıyasla LN tutulumu tübüler karsinomlu hastalarda daha düşüktür (%12'ye oranla %23) (18). Yine literatürde yapılan bir çalışmada aksiller lenf bezi tutulumu %10 olarak tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 42 olup literatürdeki yaş ortalamasından (52-58) daha gençti. Ayrıca bizim hastalarımızın ortalama tümör çapı 2,7 olup literatürden daha büyük çaptaydı ve vakaların %80'inde LN tutulumu mevcuttu. Tübüler karsinomlar çoğunlukla HR pozitif tümörlerdir (1,17). Bizim olguların tümünde HR pozitif hastalardı, fakat 2 hastada HER2 pozitifliği mevcuttu.

Primer meme sarkomu, filloides tümör hariç, nadir mezenkimal tümörler olup tüm meme tümörlerinin %1'inden, tüm sarkomların da %5'inden daha azını oluşturur. Primer meme sarkomları farklı biyolojik özellikler içeren heterojen tümör grubudur. Epitelyal komponent içermeyen pür sarkomlar çok daha nadirdir (19). Sarkomların pik insidansı 50-60 yaş arası rapor

edilmiştir (19). Bizim hastalarımızda ortalama yaşı 52 idi. Meme sarkomların tedavisi diğer yumuşak doku sarkomlarının tedavisi ile benzerdir. Tedavide temel prensip negatif cerrahi sınır ile tam cerrahi eksizyon yapmaktır. Aksiller LN metastazı yapma riski düşük olması nedeniyle aksiller LN diseksiyonu zorunlu değildir (20). Bizim olgularımızdan takibi devam edenlere standart sarkom tedavileri uygulandı. Yapılan çalışmalarda tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da tümör çapı 10 cm olan iki hastanın yaygın hastalığı mevcuttu.

Metaplastik karsinom, adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzeri iğsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiyasyon, kondroid ve osseöz diferansiyasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir (2). Çoğunlukla yüksek gradeli tümörlerdir ve basal-like fenotipi gösterirler (22). Bizim serimizde luminal tip, bazal tip ve HER2 pozitif tip benzer oranlardaydı. Bu durum muhtemel hasta sayısının az olması nedeniyle olabileceği gibi HER-2 pozitifliğinin yüksek olması açısından patoloji revizyonunu gerektirmektedir. Literatürde ortalama yaş 54, ortalama tümör çapı >4cm olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamızla uyumluydu (23). Bu tümörler yüksek metastatik potansiyele sahiptirler. Hematolojik yayılım lenfatik yoldan daha fazladır. Hennessy ve ark. (23) yaptığı bu çalışmada median OS 37 ay olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda bu süre daha uzundu.

Nöroendokrin karsinom sıklıkla 6. ya da 7. dekatta görülür. Gastrointestinal ve akciğer nöroendokrin tümörlere benzer özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin belirleyicileri eksprese ederler (1,2). Ayrıca bu tümörlerin çoğu ER ve PR'de eksprese ederler. HER2 tipik olarak negatiftir (24). Kötü prognoza sahip bu tümörler erken teşhis edilirse uzun OS süresine sahip olabilirler. Bizim iki olgumuzunda klinikopatolojik özellikleri literatürdeki verilerle uyumluydu.

Memenin malign filloides tümörü, tüm primer meme neoplazmalarının %0,3-0,9'unu oluşturur. Nadir görülen fibroepitelyal meme tümörleridir ve ortalama 40-45 yaş arasında görülürler (25). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 27 olup literatürdeki ortalama yaştan daha gençti. Klinik olarak memede benign bir kitle şeklinde belirirler ve genellikle hızlı büyürler.

Bu tümörlerde, kitlenin büyüklüğü arttıkça malignite riski de artmaktadır. Tan ve ark. (26) yapmış oldukları bir

çalışmada, >3 cm tümörlerde malignite riskinin 3,87 kat ve >8 cm tümörlerin ise hepsinin histopatolojik sonuçlarının malign olduğunu göstermişlerdir. Bizim iki olgumuzunda tümör çapı 8 cm'nin üstündeydi. Malign filloides tümörler çoğunlukla yayılımlarını hematojen yolla yaptıklarından, LN metastazları %1'in altında görülür ve bu yüzden aksiller diseksiyon çoğunlukla önerilmez (27). Aksiller metastazın kesin olduğu olgularda aksiller diseksiyon gerekebilir. Bizim iki hastamızda aksiller tutulum mevcuttu ve aksiller diseksiyon yapıldı. Hastaların birinde adjuvan tedavi altında kısa bir süre sonra hematojen yolla metastaz gelişti.

Meme tümörlerinin moleküler sınıflandırılması günümüzde daha fazla önem kazanmaktadır çünkü kemoterapi, HT ve cerrahi tedaviler tümörlerin moleküler modellerine göre karar verilir. Genellikle luminal tip tümörler müsinöz, tübüler, lobüler ve mikropapiller tümörlerden, HER-2 tipi lobüler, mikropapiller ve apokrin tümörlerden, bazal benzeri tümör tipi genellikle medüller ve metaplastik meme tümörlerinden oluşur (2). İnvaziv meme karsinomuna bu sınıflandırma sisteminin uygulanmasının bir diğer nedeni de, prognoz ve tümör biyolojisi ile korelasyon elde etmektir. Histolojik tip ve prognoz arasındaki ilişki bilinmektedir: İyi prognoz grubu tübüler, kribriform ve müsinöz karsinomlar; orta prognoz grubu karışık lobüler, invaziv mikropapiller karsinom, medüller karsinomdan oluşur; ve kötü prognoz grubu duktal özel tip içermeyen, karışık duktal ve solid lobüler karsinom, metaplastik karsinom ve yüksek grade nöroendokrin karsinomdan oluşur (1). Bu çalışmada da en iyi prognozlu histolojik tipler müsinöz ve tübüler karsinom iken en kısa OS süresi primer meme sarkomu ve nöroendokrin karsinom grubundaydı.

Bizim çalışmamızda tübüler ve müsinöz tip meme karsinomlarında hastaların ortalama yaşı literatürden daha gençti ve bu tümörlerde ortalama tümör çapıda daha büyüktü. Bu durum çalışmamızdaki bölgesel irksal faktörlerden ve hastaların hastaneye geç başvurusu nedeniyle olabilir. Ayrıca bu tümörlerde HER2 pozitifliğide yüksekti. Bu durum da patoloji revizyonu gerektirebilir. Bu çalışmada hastaların genel olarak hastalığın ileri aşamalarında başvurdukları görülmüştür. İleri evre hastalar tüm çalışma hastalarının %43'ünü oluşturuyordu. Tanı ve tedavide gecikme ülkemizde her türlü meme kanserinde bir problem oluşturmaktadır. Bu durum artmış meme kanseri bilinci ile organize nüfus tabanlı tarama programları ile azaltılabilir. Geç tanı özel tip meme tümörlerine özgü değildir bu durum ulusal bir sağlık problemi (28).

SONUÇ

Sonuç olarak, BC özel histolojilerinin klinik yönetimi konusunda açık öneriler hala eksiktir. Nadir meme kanserleri, farklı davranış ve prognozları olan heterojen bir malignite grubudur. Bununla birlikte bu tümörlerin az görülmesinden dolayı kapsamlı klinik çalışmalar yapılamamıştır. Sonuç ve tedavilerle ilgili bilgilerin çoğunluğu küçük serilerden ve olgu raporlarından oluşmaktadır. Bu nedenle kliniğimizin deneyiminin tarifi önemlidir çünkü her olgu bu tümörlerin özelliklerinin ve hastalığın seyrinin anlaşılmasına ve en uygun tedavi kararı vermede yardımcı olacaktır. Sonuçlarımız bazı olgular haricinde diğer çalışmalardan elde edilen verilerle genellikle uyumluydu. Bu istisnalar ırk, geç tanı, farklı patolojik değerlendirme ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olmasından ötürü alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olmasından ötürü alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında kalan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., Dizayn: N.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.Ş., N.Y., H.N.A., S.B.T., Analiz veya Yorumlama: N.Y., M.N.A., M.B., Literatür Arama: M.Ş., N.Y., H.N.A., S.B.T., Yazan: N.Y., M.N.A

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma--raretypes: review of the literature. Ann Oncol 2009;20:1763-70.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press Breast Cancer Research 2004;6:133.
3. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, et al. The importance of histologic type on breast cancer survival. J Clin Epidemiol 1997;50:283-90.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badev S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American

- Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
5. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
 6. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:541-7.
 7. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1442-8.
 8. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1994;18:702-11.
 9. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol* 2011;28:738-44.
 10. Aksoy A, Odabas H, Kaya S, Bozkurt O, Degirmenci M, Topçu TO, et al. Hormone receptor status and survival of medullary breast cancer patients. A Turkish cohort. *Saudi Med J* 2017;38:156-62.
 11. Mateo AM, Pezzi TA, Sundermeyer M, Kelley CA, Klimberg VS, Pezzi CM. Atypical medullary carcinoma of the breast has similar prognostic factors and survival to typical medullary breast carcinoma: 3,976 cases from the National Cancer Data Base. *J Surg Oncol* 2016;114:533-6.
 12. Chu Z, Lin H, Liang X, Huang R, Zhan Q, Jiang J, et al. Clinicopathologic characteristics of medullary breast carcinoma: A retrospective study of 117 cases. *Plos One* 2014;9:e111493.
 13. Roswn P. Invasive micropapillary carcinoma. Roswn's Breast Pathology. Philadelphia, PA. Lippincott Williams and Wilkins; 2104:763-74.
 14. Chen L, Fan Y, Lang RG, Guao XJ, Sun YL, Cui LF, et al. Breast carcinoma with micropapillary features: clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases. *Int J Surg Pathol* 2008;16:155-63.
 15. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004;44:18-23.
 16. Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol Res Pract* 2000;196:35-9.
 17. Vo T, Xing Y, Meric Bernstam F, Mirza N, Vlastos G, Symmans WF, et al. Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy. *Am J Surg* 2007;194:527-31.
 18. Kader HA, Jackson J, Mates D, Andersen S, Hayes M, Olivotto IA. Tubular carcinoma of the breast: a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 2001;7:8-13.
 19. Surov A, Hotzhausen HJ, Ruschke K, Spielmann RP. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol* 2011;52:597-601.
 20. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzeralla N. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:383-90.
 21. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE, Elberlein TJ, Margenthaler JA. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg* 2008;196:559-61.
 22. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006;59:1079-83.
 23. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S, Buchholz TA, Kau SW, Duan Z, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2005;23:7827-35.
 24. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:127-37.
 25. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993;71:3020-4.
 26. Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol* 2012;81:62-9.
 27. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005;91:185-94.
 28. Ozmen V, Boylu S, Ok E, Canturk NZ, Celik V, Kapkac M, et al. Factors affecting breast cancer treatment delay in Turkey: a study from Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health* 2015;25:9-14.