

MEMENİN PROLİFERATİF LEZYONLARININ HİSTOPATOLOJİK TANILARININ TEKRARLANABİLİRLİĞİ

DUCTAL EPITHELIAL PROLIFERATIVE LESIONS OF THE BREAST.
A Reproducibility Study.

Aydanur KARGI
Meral KOYUNCUOĞLU
Tülay CANDAN
Emek ÖZEN
Gonca ATAÇ

SUMMARY

In this study, 72 cases of cystic disease of the breast, containing areas of ductal epithelial proliferative lesion were evaluated by 4 pathologists according to the criteria which were set by Page and modified by Tavassoli. There was complete agreement among 4 pathologist on the diagnosis of 35 (48.5 percent) cases, consisting of diagnoses of epithelial hyperplasia (65.7%), atypical ductal hyperplasia (28.5%) and ductal carcinoma insitu (56.9%). The reported complete agreement rate of these studies investigating the reproducibility of the histologic criteria for diagnosing of ductal epithelial proliferative lesions of the breast have been found to be ranging from zero to 58 percent. This study confirms that the diagnostic differences among pathologists could be reduced by providing agreement on the criteria.

(Key words: Atypical Hyperplasia, Carcinoma insitu, Epithelial Hyperplasia.)

ÖZET

Bu çalışmada çoğunluğu eksizyonel biyopsi ile çıkarılmış duktal epitelyal proliferatif lezyon içeren 72 memenin kistik hastalığı olgusu, Page ve arkadaşlarının belirlediği, Tavassoli'nin modifiye ettiği kriterlere göre 4 ayrı patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. Sonuçta 35 olguda (%48.5) 4 patoloğ görüş birliğine varmıştır. Bunların 23'ü (%67) epitelyal hiperplazi, 20'si (%28.5) atipik duktal hiperplazi, 2'si (%5.8) duktal karsinoma insitudur.

Bu çalışma belli kriterlere bağlı kalındığında, patoloğlar arası tanısal farklılıkların azaltılabileceği görüşünü desteklemektedir.

(Anahtar sözcükler :Atipik Hiperplazi, Epitelyal Hiperplazi, İnsitu Kanser, Patolojik Tanı.)

Patoloji ABD (Prof.Dr.E Özen, ABD Başk., Prof.Dr.T Candan,
Doç.Dr.A Kargı, Yrd.Doç.Dr.M Koyuncuoğlu, Arş. Grv.G.Ataç)
9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Inciraltı-İZMİR

Yazışma : Doç.Dr.M Koyuncuoğlu

Son zamanlarda yapılan geniş kitle taramaları ve hasta takibine dayanan çalışmalarda, memenin kistik hastalığı kapsamında değerlendirilen duktal epitelyal hiperplazili hastaların 4-5 kat artmış invaziv meme kanseri gelişme riski taşıdığı bildirilmektedir (1,2). Öte yandan bir uçta epitelyal hiperplazilerin bulunduğu duktal epitelyal proliferatif lezyonların olduğu spektrumun malin ucunu temsil ettiği öngörülen, atipi ve nekrozun olmadığı, kribriform veya mikropapiller tipte duktal karsinom insitunun biyolojik davranışı ve invaziv karsinoma dönüşme riski bilinmemektedir. Duktal epitelyal proliferatif lezyonların oluşturduğu bu spektrumda yer alan epitelyal hiperplazi, atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma insituları tanımlayan ve ayırteden histolojik kriterler de yetersiz kalmıştır. Bu da bu konuda daha önce Rısay ve Schnitt tarafından yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi patoloğlar arasında %42-100 arasında değişen görüş ayrılığı bulunmaktadır (3,4). Bu çalışmada genel kabul görmüş histolojik kriterlere bağlı kalarak, ünitemizde çalışan 4 ayrı patolog tarafından memenin duktal epitelyal proliferatif lezyonları değerlendirilmiş, bu kriterlerin tekrarlanabilirliği ve önemi araştırılmıştır.

TABLO 1: Duktal epitelyal proliferatif lezyonları değerlendirmede Page ve Tavassoli'nin belirlediği kriterleri

1. Atipsiz 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 görünümündedir. 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 ises epitelyal hiperplaziye benzer görünümde oluşu.
 - b. Duktal karsinoma insituya benzer görünümünde tutulumu olan duktus yapıları toplam boyutunun 2 mm'den küçük oluşu.

GEREÇ VE YÖNTEM

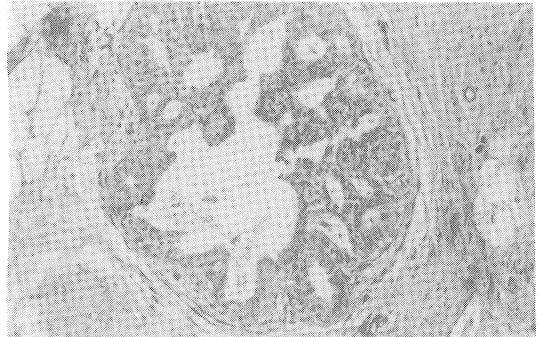
9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1990-93 Mayıs ayı süresince çoğunluğu eksizyonel biyopsi ile çıkarılmış, duktal epitelyal proliferatif lezyon içeren 72 memenin kistik hastalığı olgusu Page ve arkadaşlarının belirlediği (5) Tavassoli'nin modifiye ettiği, Tablo 1'de özetlenen kriterlere göre 4 ayrı patolog tarafından değerlendirilmiştir (1, 5).

SONUÇ VE BULGULAR

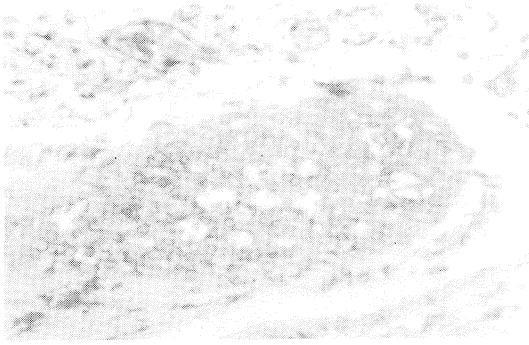
72 olgudan 4 patoloğun aynı görüşü bildirdiği 35 olgunun 23'ü epitelyal hiperplazi (%65.7), 10'u atipik hiperplazi (%28.5), 2'si ise duktal karsinoma insitudur. 23 hiperplazi olgusunun 9'u (%39.2) hafif-orta, 14'ü (%60.8) ise şiddetli hiperplazi olgularıdır. 4 patoloğdan biri, ikisi veya üçünün farklı görüş bildirdiği 37 olgunun tanılara göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir (Resim 1,2,3).



RESİM 1: 4 Patoloğun görüş birliğine vardığı, şiddetli hiperplazi bulguları gösteren duktus, H+E x 100



RESİM 2: Epitelyal hiperplazi, atipik hiperplazi ve duktal karsinoma insitu gibi çok farklı tanıları alan olgu, H+E x 100



RESİM 3: 4 patoloğun duktal karsinoma insitu olarak görüş birliğine vardığı, ancak ölçümle 2 mm'den küçük olduğu için atipik hiperplazi olarak değerlendirilen duktus H+E x 100

TABLO 2.

Olgu Sayısı	EH	ADH	DKİ
5	5	5	5
1	-	1	1
31	31	31	-

EH: Epitelyal Hiperplazi
ADH: Atipik Duktal Hiperplazi
DKİ: Duktal Karsinoma İnsitu

Tablo 2'de de görüldüğü gibi 5 olguda tanı epitelyal hiperplaziden duktal karsinoma insituya kadar değişmiş, en fazla görüş ayrılığı ise 31 olgu ile epitelyal hiperplazi ve atipik duktal hiperplazi tanuları grubunda olmuştur.

TARTIŞMA

Page ve Tavassoli, memenin kistik hastalığı içerisinde artmış kanser gelişme riski gösteren duktal epitelyal proliferatif lezyonların oluşturduğu spektrumda epitelyal hiperplazi ile sitolojik atipi ve nekrozun olmadığını nonkomedo duktal karsinoma in-

sitular arasında kalan her iki benin ve malin lezyonun özelliklerin taşıyan atipik duktal hiperplazi olarak isimlendirdikleri lezyonları tanımlamak için sitolojik özellikler, histolojik yapı ve lezyonun büyüklüğünü gözönünde bulunduran üçlü kriter uygulandığında, bu lezyonları aynı patoloğ tarafından farklı zamanlarda veya farklı patoloğlar tarafından aynı lezyon olarak tanıma oranının yüksek olacağını savunmaktadırlar. Son zamanlarda farklı çalışma gruplarının yaptığı çalışmalarda epitelyal, atipik duktal hiperplazi ve nonkomedo duktal karsinoma insitu tanımlamasında da belli kriterlere bağlı kalındığında tanısal kriterlerin tekrarlanabilir olduğu iddia edilmiştir (1, 2, 6, 7, 8). Öte yandan, duktal epitelyal proliferatif lezyonları tanımlayan histolojik kriterlerin tekrarlanabilirliğini araştıran, Rosai ile Schnitt ve ark. (3, 4) tarafından yapılan iki çalışmada da gösterildiği gibi patoloğlar bu lezyonları kendi bilgi birikimleri ışığında değerlendirmiş ve 5 patoloğun aynı görüş bildirdiği olgu olmamıştır (3). Tavassoli ve Page'in belirledikleri kriterlerin uygulandığı ikinci çalışmada ise tüm patoloğlar arasında %58 oranında görüş birliği oluşmuştur (4). Aynı kriterlere bağlı kalınarak yapılan çalışmamızda, buna yakın sonuçlar alınması (%48.5) bu kriterlerin patoloğlar arası tanısal farklılıkları kaldırmamakla birlikte belli ölçüde azaltmaya katkıda bulunacağı şeklinde yorumlanmıştır.

Ayrıca Page ve Tavassoli'nin de tartıştığı gibi epitelyal hiperplazi ve atipik duktal hiperplazilerden histolojik olarak ayırımında güçlük çekilen duktal karsinoma insitu tipinin biyolojik davranışının bu lezyonlarının epitelyal hiperplazi veya atipik duktal hiperplazilerden farklı olmadığı gösterilirse bu lezyonları histolojik olarak ayırt etmek gereksiz olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990 ; 65 : 518-29.
2. Mc Divitt RW, Stevens JA, Lee NC et al. Histologic types of benign breast disease and risk for breast cancer. *Cancer*. 1992 ; 69 : 1408-14.
3. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1991 ; 15 : 209-21.
4. Schnitt SJ, Conolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kepsom RL, Gelman R. Interobserver Reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol*. 1992 ; 16 (12) : 1133-43.
5. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol*. 1992 ; 23 (10) : 1095-7.
6. Page DL, Dupont WP, Rogers LW et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985 ; 55 : 2698-708.
7. Dupont WD, Por FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993 ; 71 : 1258-65.
8. London SJ, Conolly SL, Schnitt SJ et al. A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer. *JAMA*. 1992 ; 267 : 941-4.

YORUM

MEMEDE ATİPİK HİPERPLAZİ VE İNSİTU DUKTAL KARSİNOM AYRIMINDA PATOLOGLARIN SORUMLULUĞU

R Kayar

Kargı ve arkadaşları bu çalışmada uluslararası tıp literatüründe çok yeni ve az incelenmiş fakat büyük önem taşıyan bir konuyu ele almışlardır. Ülkemizde ise gerek patoloğlar ve gerekse meme uzmanları konuya hayli uzak kalmışlardır. Ancak, 3 yıl süreyi kapsadığı belirtilen (herhalde birkaç yüz hastadan) çalışmada 72 olgunu nasıl seçtiği belirtilmemiştir. Yani laboratuvara ulaşan tüm meme spesimenlerinin ne kadarı kistik hastalık ve ne kadarı nonproliferatif lezyondur? Kistik hastalık diye nitelenen grupta hangi patolojik kriterler dikkate alınmıştır? Bunlar ortaya konmuş olsaydı proliferatif lezyonların alt gruplarının birbirlerine oranlarının hiç olmazsa yabancı serilerle kıyaslama olanağı bulunabilecekti.

Çalışmada görev alan 4 patoloğun görüşlerinin bildirildiği tabloda (Tablo 2) tanuların

hangi noktalarda bulunduğu, hangi noktalarda birbirinden uzaklaştığını anlamak güçtür.

Tartışmada Rosai ve Rosen'in de vurgulandığı gibi kriterlerdeki fikir birliğinin olmadığı bir alanda sortak kriterleri kullananlar arasına bile %42'lik bir anlaşmazlık bulunduğu gözardı edilmemeliydi (1). Nitekim sunulan çalışmada da 4 patoloğun tanıda birleşmediği olgular çoğunlukta (%51.5)

Yazarların sonuç cümlesinde "Duktal karsinoma insitu'ların biyolojik davranış ve klinik öneminin bilinmediği" ve "epitelyal ve atipik hiperplazilerden farklı davranmadıkları gösterilirse ayırım da gereksiz olacaktır" şeklinde ifade ettikleri görüşlerini geçerli kabul etmek olanaksızdır. Çünkü duktal karsinoma insitu kanserin ta kendisidir. Oysa atipik hiperplaziler'de 15 yıl içinde sadece %10-20 arasında invaziv kanser gelişim söz konusudur (1, 2). Günümüzde tartışmalı olan konu bu grupların biyolojik davranış ve klinik önemleri değil, duktal karsinoma insituların alt prognostik gruplarını hangi kriterlerin belirlediğidir (3). Prognozu genellikle daha iyi bir kanser olan duktal karsinoma insitu ile kanserleşme potansiyeli taşıyan atipik hiperplazi'lerin ayırımının ileride gereksiz olacağını beklemek doğru bir düşünce olamaz.

Çalışmada Tavassoli-Page kriterlerinin birbirlerinden farkı (lezyon çapı) ve diğer kriterler (Bodian-Haagensen) ile alınan sonuçlara değinilmemiştir (4). Böyle bir çalışmada sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyen faktörlerin başında gelen kriter seçimine ve bu kriterlerin sonuçları nasıl etkilendiğine de yer vermek gerekirdi.

Konuya ilişkin son söz henüz söylenmiş değildir. Patoloğlarımızın bu alanda yapacakları araştırmaların geleceğe ışık tutabilecek değerde olabileceğine dikkatleri çekmek isterim.

KAYNAKLAR

1. Rosen PP. Proliferative Breast Disease. An unresolved diagnostic dilemma. *Cancer*. 1993 ; 71 : 3798.
2. Kayar R. Proliferatif lezyonların selim meme hastalıkları içindeki yeri ve kanser riskleri. *Ulusal Cer Derg*. 1995 ; 11 (5) : 296-397.
3. Silverstein MJ- Poller DN, Walsman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*. 1995 ; 345 : 1154-7.
4. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer*. 1993 ; 71 : 3908.