

MEME KANSERİNDE HISTOLOJİK VE NÜKLEER GRADE'İN ÖNEMİ

Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (*)

Grade, subjektif bir değerlendirme olmasına rağmen bugün, tümörün derece ve seyrini, yani prognozunu ve bununla beraber yaşam süresini belirleyen, ayrıca tedavinin planlanmasında çok büyük önemi olan bir parametredir. Bu öneme karşın hastalığın evrelendirmesinde kullanılmamıştır (1, 2).

Neden grade?; Meme kanserli hastalar ilk zamanlar evrelerine göre tedavi ediliyordu. Aynı evre ve tedaviye rağmen sonuçlar çok farklı idi.

Prognozda, kabaca heterojeniteyi oluşturan;

1. Hastaların, semptomların başlangıcı ile doktora başvuru süresindeki farklılıklar.

2. Hastaların farklı hastalık evresinde bulunması

3. Merkezler arasındaki tedavilerin farklı oluşu gibi faktörler mevcuttu (1,2).

Histopatolojik tipler de prognoza göre homojen değildi. Tümördeki tüm bu farklılıkların ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar grade'in oluşumunu sağladı (3).

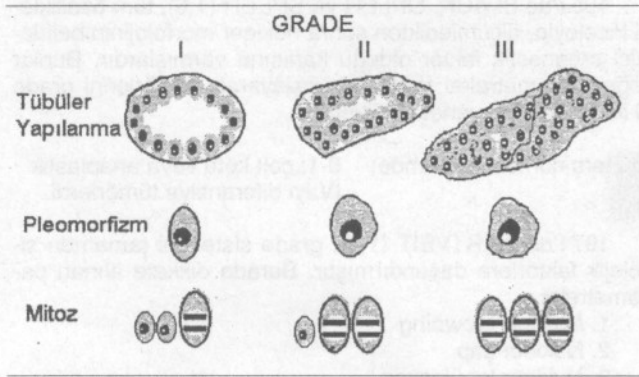
Meme kanserinde, aksiller lenf nodülü tutulumu da hastalığın seyri açısından grade'e paralel olarak çok değerli bir bulgudur. No olgular, prognoz en iyi beklendiği gruptur. Bunlarda relaps % 25 civarındadır. Son yıllarda yapılan sıvrılı meme cerrahisi ve cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi, gerçek nodal tutulumun ortaya konmasında şüpheler doğurmuştur. Dolayısı ile prognostik faktör olarak grade, en ön plana çıkmıştır (4).

1925 yılından bu güne kadar pek çok grade sistemi yapılmıştır. Bunlardan bir kısmı, duktoglanduler differansiasyon veya tümörün sekretuar derecesini dikkate alır (5). Bazıları nukleer ve nukleoler karakteri vurgular (1, 4, 6, 7). Bir kısmı da duktal formasyon ve nukleer değişiklikleri birlikte değerlendirir (8). Günümüzde ise genelde tubuler yapılanma, hücre morfolojisi ve mitoz üçlüsünün ayrı ayrı değerlendirilmesi ve numaralandırılması esasına dayanan grade sistemleri kullanılmaktadır.

HİSTOLOJİK GRADE

Her tümörde olduğu gibi, meme kanserinde de genellikle 3'e ayrılan bir grade sistemi vardır. Tarihi gelişimi içinde

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji ABD İSTANBUL

TABLO 1 : SBR SİSTEMİ PARAMETRELERİNİN ŞEMATİZE ŞEKLİ

grade, sonuçta karşımıza histolojik ve nukleer olmak üzere iki grupta çıkmaktadır.

Meme kanserinde histolojik grade ilk kez 1925 yılında GREENOUGH, R.B. tarafından kullanılmıştır. Greenough, 8 ayrı histolojik özelliği göz önünde bulundurarak, tümörleri I'den III'e grade'lemiştir (1, 4).

1928'de PATTEY ve SCHARFF bu sistemi kullanmıştır. 1933'de HAAGENSEN (1), 164 olguda 15 histolojik özelliğe göre, grade için bulgularını 3 ana grupta toplamıştır.

1. Büyüme paterni
2. Hücre morfolojisi
3. Çevre stromanın reaksiyonu

1950'de BLOOM (1), önceki grade sistemlerine kendi görüşlerini de ekleyerek, grade için üç temel faktörün önemini vurgulamıştır.

1. Tubal formasyonun derecesi
2. Hücre şekli ve sınır özellikleri (Nukleus şekil, boyut ve boyanmasındaki değişiklikler)
3. Nukleer hiperkromazi ve mitotik aktivite

1957'de BLOOM ve RICHARDSON (3), önceki sistemlere düzen, kolaylık ve çabukluk getirmeye çalışarak, parametreleri üç ayrı grupta, 1'den 3'e kadar puanlamıştır.

1. Tübüler formasyon
 - Belirgin 1 puan
 - Orta derecede mevcut 2 puan
 - Çok az veya yok 3 puan
2. Pleomorfizm
 - Çok az 1 puan
 - Orta derecede 2 puan
 - Çok 3 puan
3. Hiperkromazi ve mitoz
 - Her büyük büyüme alanında seyrek 1 puan
 - Her büyük büyüme alanında 2-3 2 puan
 - Her büyük büyüme alanında 3'ten fazla 3 puan

- 3 ile 9 arasında çıkan sayısal değerlere göre tümörleri,
- 3-5 ----- Grade I (düşük)
 - 6-7 ----- Grade II (orta)
 - 8-9 ----- Grade III (yüksek) grade'lerine ayırmıştır.

TABLO-2 : SURVİVE-GRADE İLİŞKİSİ

5 yıllık survive	G.I	G.II	G.III
GREENOUGH-1925	% 68	% 33	% 0
HAAGENSEN-1933	% 80	% 38	% 13
BLOOM-1950	% 97	-	% 25
BLOOM-RICHARDSON-1957	% 85-77-72	% 46-47	% 32-33

TABLO-3: BR SİSTEMİNE GÖRE 25 PATOLOG TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLEN 10 OLGUDA GRADE'E AİT PUANLAMA SONUÇLARI

PUAN/OLGU	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3			20	1			1			
4			5	14			10		3	
5		2	2	10	1		12		11	
6		17	10	1	14	7	3		11	
7		5	13			10	9			2
8		1				10		4		13
9								21		10

1984'de ELSTON (5), Bloom-Richardson sistemini modifiye etmiş, nukleer hiperkromazi ile mitotik aktiviteyi özel olarak ele almıştır. Piknotik nukleusla karışabileceği düşüncesi ile hiperkromaziyi değerlendirme dışı tutmuştur. Mitoz sayımında da farklı bir yöntem önererek, çalışmalarını 1991'de yayınlamıştır.

ELSTON SİSTEMİNDE PARAMETRELER (MBR)

1. Tübüler formasyon
 - a) Tümörde % 75'ten fazla lumenleri belirgin tübül yapısı varsa 1 puan
 - b) Solid alanlar ve orta dereceli tübül yapısı varsa (% 10-75, 2 puan
 - c) Minimal tübül yapısı varsa veya hiç yoksa (% 10'dan az) 3 puan
2. Nukleer Pleomorfizm
 - a) Nukleuslar üniform veya regülarse 1 puan
 - b) Nadir belirgin nukleol, orta derecede nukleer şekil ve boyut farklılığı 2 puan
 - c) Belirgin nukleer varyasyon, sık birkaç nukleol ve bizar nukleus varsa 3 puan
3. Mitoz
 - a) 0-9 mitoz / 10 HPF 1 puan
 - b) 10-19 mitoz / 10 HPF 2 puan
 - c) 20'den fazla / 10 HPF 3 puan

Mitoz tümörün periferinde, en az 10 alanda büyük büyüme ile sayılmalıdır. Elston 0,59 mm çaplı alan ve 0,274 mm² lik alanı, X25 objektifle gözlemiştir.

1987 ve 1989'da da CONTESSO ve HELPAP gibi araştırmacılar Bloom-Richardson sistemini modifiye ederek, tübül formasyonu, hiperkromazi, mitoz sayıları ve nukleollere ait özelliklere daha çok önem vermişlerdir.

LE DOUSSAL ve arkadaşları tarafından 1989'da oluşturulan SCARFF-BLOOM-RICHARDSON (SBR) sistemi, bugün Avrupa'da en sık kullanılan bir sistem olmuştur (4).

SBR SİSTEMİNDE PARAMETRELER**1. TUMÖRÜN OLUŞTURDUĞU TÜBÜLER, GLANDÜLER ve PAPİLLER YAPILANMA:**

Mevcut ve düzenli yapılanma gösteriyorsa	1 puan
Orta derecede ise	2 puan
Çok az veya yoksa	3 puan

2. PLEOMORFİZM (ANİZONLUKLEOZİS):

Hücreler normal meme duktus epitelyumlarına çok benziyorsa	1 puan
Orta derecede bir pleomorfizm varsa	2 puan
Belirgin, giant veya bizar nukleuslar varsa	3 puan

3. MİTOTİK İNDEKS:

X400 alanda	1'den az mitoz varsa	1 puan
	2 mitoz	2 puan
	2'den çok mitoz	3 puan

3-9 arasındaki puana göre;

PUAN	SBR-GRADE	DİFERANSİYASYON
3-5	I	İYİ
6-7	II	ORTA
8-9	III	KÖTÜ

Bu sistemde mitoz araştırmasında; tümörün genellikle periferi, orta büyütmeli bir objektifle süratle taranır. Mitozun bol olduğu alanlar belirlenir. Bu alanlardaki mitoz x400 büyütme ile sayılır. x400 objektifin alan ölçümü 0,159 mm²'dir. Bu alandaki maksimum mitoz sayısı mitotik indeksi verir.

1992 yılında TAVASSOLI (1), SBR sistemindeki papiller yapılara da önem vererek, nekrozun da değerlendirmeye sokulması gerektiğine işaret etmiştir (4). Mitozu Elston'un yöntemine göre sayarak (5), tübüler yapı varlığının survive'deki önemine işaret etmiştir. Hem histolojik, hem de Black'in nukleer grade'inin birlikte yapılmasını savunmuştur (6).

Kliniğe daha fazla faydalı olacağı düşüncesi ile grade için ikili bir sistem önermiştir.

Buna göre;

1. Düşük grade:

- Tübül veya sekonder lumen formasyonu % 75 ve daha fazla
- Nukleer üniformite, minimal değişiklikler
- Nukleol belli belirsiz
- 10 ayrı x400 büyütme alanında 5'ten az mitoz
- Nekroz mevcut değil.

2. Yüksek grade:

- Tubul veya sekonder lumen formasyonu % 25 ve daha az
- Nukleer plomorfizm
- Belirgin veya multipl nukleol
- 10 ayrı x400 büyütme alanında 5 veya daha çok mitoz
- Nekroz olabilir veya olmayabilir.

Tavassoli mitoz sayımında microstar x400,0.66 mm alan çaplı objektif kullanılmıştır.

NUKLEER GRADE

1957'de BLACK, OPLER ve SPEER (1,6), tüm özellikleri inceleyip, ölçümledikten sonra nukleer morfolojinin belirleyici prognostik faktör olduğu kanısına varmışlardır. Bunlar diğer parametreleri tamamen dışlayarak, tümörlerini grade 0 ile IV arasına yerleştirmişlerdir.

Bu ters nümerik sistemde; 0-1: çok kötü veya anaplastik IV:lyi diferansiye tümörlerdi.

1971'de HARTVEİT (1,7), grade sistemini tamamen sitolojik faktörlere dayandırmıştır. Burada dikkate alınan parametreler,

1. Nukleer crowding
2. Nukleer çap
3. Nukleer lobülasyon
4. Hücre sınıflarının özellikleridir.

Grade; düzgün nümerik sistemle I-II-III olarak ayrılmıştır.

GRADE-I: 1) Sitoplazma sınırları düzenli, iyi sınırlı.
2) Minimal nukleer crowding ve lobülasyon
3) Nukleus-sitoplazma oranının 1,5'den küçük olması.

GRADE-III: 1) Sitoplazma sınırları düzensiz
2) Belirgin nukleer crowding ve lobülasyon
3) Nukleus-sitoplazma oranının 1,5'den yüksek olması.

Ara bulgular GRADE - II'yi vermektedir.

1980'de FISHER ve GRUBU (1,8). Bloom-Richardson'un histolojik grade'i ile Black-Speer'in nukleer grade'i üzerinde çalışmış, tübüler veya adenokistik yapıların derecesi ile, nukleer grade'deki yeni düzenlediği nümerik sistemi birleştirerek I,II ve III olarak derecelendirdiği "Nukleer grade + Histolojik grade" i oluşturmuştur.

Birçok patolojik ve klinik veri ile korelasyon gösteren bu sistemi yine de Histolojik grade olarak adlandırmıştır.

1989'da, Scarff-Bloom-Richardson sistemi içindeki tübüler, glandüler ve papiller formasyon parametreleri çıkarılmış, sadece nukleer pleomorfizm ve mitotik indeks dikkate alınarak yapılan grade sistemi MODİFİYE SCARFF-BLOOM-RICHARDSON (MSBR) adını almıştır (3).

Burada grade 1'den, 5'e kadardır.

1. 2 puan: MSBR grup 1
2. 3 puan: MSBR grup 2
3. 4 puan: MSBR grup 3
4. 5 puan: MSBR grup 4
5. 6 puan: MSBR grup 5

Üzerinde tartışılan parametrelerle oluşturulan grade sistemi daha çok invaziv duktal karsinomda kullanılmış veya kullanılması önerilmiştir. Diğer meme kanserlerini bu parametrelere göre grade'lemek hem zor, hem de yanılgılara neden olabilir. Diğerleri daha düşük malignite potansiyeline sahip ayrı bir prognostik grup olarak düşünülmeli ve prognozlarına göre davranılmalıdır (3,5). Diğer taraftan American Joint Committee on Cancer, tüm tümörlerde olduğu gibi meme kanserlerinin her tipi için de GX-G1-G2-G3-G4 histopatolojik grade sistemini uygulamaktadır (11).

GRADE İÇİN DEĞERLENDİRMEDE DİKKAT EDİLECEK KONULAR

1. İyi fiksasyon-iyi kesit-iyi HE boya dikkat edilecek konuların başında gelir (1,3,5).

2. Tümörün heterojen yapısı nedeni ile, değişik alanlarında % 11'e varan değişik grade yapısında kısımlar bulunabilir. Bazı kısımları tübülden zenginken, bazen intraduktal karsinoma alanları, trabeküller, diffüz invazyonlar veya çok az diferansiye hücre gruplarını daha fazla görmek mümkündür. Buna karşın hiperkromazi ve mitoz skalası çok fazla değişken değildir. Tümör hakkında kesin karar için tümörün büyüklüğüne göre 1-2 cm²'lik 1-3 kesit yeterlidir. Bu kesitler tümörün periferinden alınmalıdır.

3. Primer ve metastatik tümörler arasında belirgin bir grade farkı olabilir. Benzerlik % 82 civarındadır. Metastazda, primer odağa göre grade'nin yüksek olduğu olgular % 12, düşük olgular ise % 6 kadardır (3). Haagensen bu oranı 103 olguda % 71/19-10 şeklinde bulmuştur (1). Uzak metastazlı olgularda ise metastaz alanlarında grade çok daha kötü bulunmuştur. Lokal rekürrenslerde ise grade, genellikle ilk tümöre benzer.

4. Teknik hataya bağlı olmayan tümör dejenerasyonu söz konusu ise;

a) Spontan dejenerasyon hızlı büyüyen tümörlerde sık görülür. Ancak tümörün tamamına bakılınca, özellikle periferde grade için yeterli ve uygun kısımlar bulunabilir.

b) Radyoterapi nedenli dejenerasyon: Bunlarda grade'lemek hatalı olur. Yine kenar kısımlarına bakılabilir. Fakat çalışma sonuçlarını incelemek daha iyidir.

5. Intraduktal, komedo, müsinöz, meduller ve lobüler kanserler daha iyi prognoza sahip oldukları için bunları grade'lemek lazımdır. Elston da İDK dışındaki tümörlerin bu grade sistemi dışında tutulmasını önermektedir (1).

GRADE VE KLİNİK

Grade'in survive'yi ne derecede etkilediği, henüz grade'in kullanıldığı ilk günden itibaren gösterilmiştir (1,3,4) (Tablo-2).

No ve N+ olgularda grade farkları survive'ye de değişik şekilde yansımaktadır. Metastazlı tümörlerde grade yüksek ise, ki genellikle böyledir, survi de çok kısadır (3). Önemli bir grubu oluşturan No olgularda biyolojik davranış farklılıkları da vardır. Daha homojen gruplar oluşturmak için biyolojik davranışları birbirine yakın gruplar elde edilerek, tedavi planlaması yapılır. Meme kanserindeki düşük ve yüksek risk grupları uygulaması No olgular içinde; Düşük risk grubu No olgular, Yüksek risk grubu No olgular olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu bölümlenmede kullanılan en göreceli ve güvenilir parametre yine grade'dir. Grade dışında ikinci derece parametreler ise; Siklik hormonal kondüsyon, tümör boyutu, proliferasyon kinetiği, DNA içeriği ve diğer morфомetrik verilerdir. Böylece grade'in derecesi başta olmak üzere, prognostik faktörler kemoterapi ve radyoterapiyi belirler.

SONUÇ

Hastalığın daha iyi tedavi edilebilmesi ve kliniğe daha fazla yardımcı olmayı hedefleyen grade sistemleri üzerinde bugüne kadar yapılan amaca yönelik araştırmalar henüz

tam oturmamış ve herşeyi açıklamamaktadır. Farklı objektif ve farklı alanlarda sayılan mitoz da bazen gerçek değeri yansıtmamaktadır. Grade'in subjektif bir değerlendirme olması tekrarlanabilirliği de ayrı bir problemdir (1, 3). Dalton ve arkadaşlarının 10 meme kanserini birer lam halinde 25 ayrı patoloğa incelemeleri sonucu görülen farklılıklar da bunun güzel bir örneğidir (2) (TABLO-3).

Tübüler yapılar yanı sıra papiller yapıların da değerlendirilmesi ne derece doğrudur? Çok az diferansiye tümörlerde de papiller yapılanmayı görmek mümkündür. Bunlara ek olarak nekroz da göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinikte kullanılan düşük ve yüksek risk grubu tümörlerde olduğu gibi tedaviye yönelik olarak, ikili bir sistem mi kullanılmalıdır? O zaman da, üçlü sistemdeki 1 ile 2 mi, yoksa 2 ile 3 mü birleştirilmelidir? (1).

Bugün Avrupa'da yaygın olarak histolojik grade kullanılmakta, fakat nukleer grade'in de belirtilmesinin iyi olacağı kanısı vardır. Belirli bir eğitim ve yetiştirme sürecine bağlı olarak aynı merkezlerden gelen puanlama sonuçları birbirine çok yakındır. Halen süren çalışmalar her iki grade sistemlerindeki karmaşayı ortadan kaldırmak, sistemi basitleştirmek ve güveni artırmaya yöneliktir.

Bugünkü koşullarda tüm patoloğlar üniform bir yaklaşım içinde olmalı, parametreler ayrı ele alınmalı, çok iyi belirlenmeli ve değerlendirilmelidir. Tecrübe ve eğitimle daha iyi sonuçlara varılacağı bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. TAVASSOLI, F.A.: Pathology of the Breast. Appleton-Lange, Norwalk 1992:36-43
2. DALTON, L.V., PAGE, D.L., DUPONT, W.D.: Histologic Grading of Breast Carcinoma: A Reproducibility Study. Cancer, 1994;73:2765-2770
3. BLOOM, H.J.G., RICHARDSON, W.W.: Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer: A Study of 1409 Cases of Which 359 Have Been Followed for 1 Years. Br J Cancer, 1957; (XI-3):359-377.
4. LE DOUSSAL, V., TUBIANA-HULIN, M., FRIEDMAN, S., HACENE, K., SPYRATOS, F., BRUNET, M.: Prognostic Value of Histologic Grade Nuclear Components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): An improved Score Modification Based on a Multivariate Analysis of 1262 Invasive Ductal Breast Carcinomas. Cancer, 1989;64:1914-1921.
5. ELSTON, C.W.: Grading of Invasive Carcinoma of the Breast, in PAGE, D.L., ANDERSON, T.J. (Eds): Diagnostic Histopathology of the Breast. New York, Churchill Livingstone, 1987;300-311.
6. BLACK, M.M., SPEER, F.D.: Nuclear Structure in Cancer Tissues. Surg, Gynecol Obstet 1957;105:97-102.
7. HARTVEIT, F.: Prognostic Typing in Breast Cancer. Br. Med. J 1971;4:253-257.
8. FISHER, E.R., REDMOND, C., FISHER, B.: Histologic grading of Breast Cancer. Pathol. Annu. 1980;15:239-251.
9. CONTESSO, G., MOURIESSE, H., FRIEDMAN, S., GENIN, J., SARRAZIN, D., ROUESSE, J.: The importance of histologic Grade in Long-term Prognosis of Breast Cancer. A Study of 1010 Patients, Uniformly Treated at the Institut Gustave Roussy. J. Clin. Oncol 1987;S:1378-1386.
10. HELPAP, B.: Nucleolar Grading of Breast Cancer. Virchows Archiv A Pathol Anat 1989;415 501-508
11. American Joint Committee on Cancer, Manual for Staging of Cancer. 3th Ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1988:148.
12. BERG, J.W.: Clinical Implications of Risk Factors for Breast Cancer. Cancer 1984; 53:589-591
13. ASCO Educational Book. 30th. Annual Meeting. 1994;5-18
14. ANDERSON, M.J., KRANER, B.S.: Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage Breast Cancer. Eds: BLAND, K.I., COPELAND, E.M. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant disease. London, Philadelphia, Tokyo. W.B. Saunders Company 1991:817-842.
15. HENDERSON, H.C., HARRIS, J.R., KINNE, D.W., HELMAN, S.: Cancer of the Breast. Eds: DE VITTA, V.T., HELMAN, S., ROSENBERG, S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. New York, London, Tokyo. J.B. Lippincott Company. 1989:1197-1268.