

MEME KARSİNOMLARINDA KONVANSİYONEL PROGNOSTİK HISTOPATOLOJİK PARAMETRELER VE HORMON RESEPTÖRLERİ İLE CEA BOYANMA ÖZELLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzman Dr. Elif SELEK (*), Böl. Şef Yrd. Ali Rıza KANDİLOĞLU (*), Böl. Şefi Hakan POSTACI (*), Uz. Dr. Sevil SAYHAN (*)

ÖZET: 1991-1992 yıllarında SSK İzmir Buca Hastanesi'nde primer meme karsinom nedeniyle 48 modifiye radikal, 2 basit mastektomi uygulanmış 50 materyal incelendi. Olgular, prognostik önemi olduğu bilinen çeşitli histopatolojik parametreler (histolojik tip, histolojik grade, tümör nekrozu, elastozis, lenfatik ve kan damarı invazyonu, lenf nodu tutulumu) açısından araştırıldı. Bulgular steroid reseptör değerleri ve CEA boyanma özelliği ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Östrojen reseptörü pozitif 13 olgunun 9 unda CEA boyanması izlenmedi. CEA pozitifliği ile primer tümör çapı, histolojik grade ve damar invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Lenf nodu metastazı ile CEA pozitifliği arasındaki ilişki ise anlamlılık sınırındaydı ($P=0,06$).

ANAHTAR KELİMELEER: Meme karsinomu, prognostik parametreler, steroid reseptör, CEA

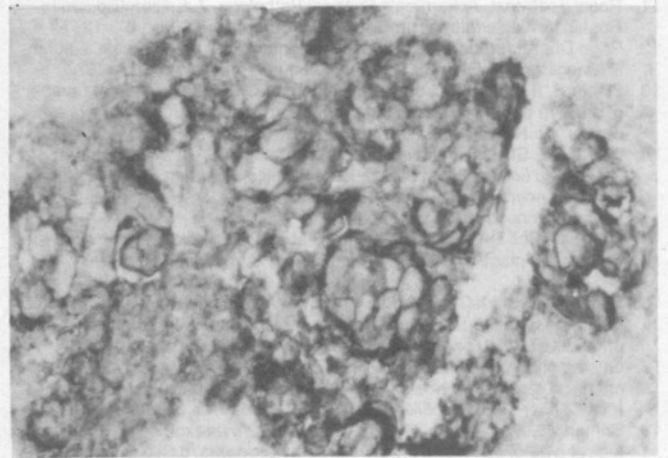
GİRİŞ

Kolon karsinomları ve fetüs barsak dokularında yüksek oranda bulunması nedeniyle onkofötal antijen olarak adlandırılan CEA yalnız kolorektal karsinom ve fötal dokularda bulunmayıp, birçok benign ve malign hastalıklarda serumda yüksek düzeyde izlenir. Ayrıca kolorektal, meme, mesane, pankreas, akciğer, mide, serviks, tiroid medüller, prostat karsinomları ve koryokarsinomda doku düzeyinde CEA varlığı gösterilmiştir^{1,2,3}.

Karaciğerde metabolize edilen CEA'nin Shousha ve Lyssiotis⁴ 1978 de meme karsinomlarında lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterdiğini bildirdiler. Daha sonraki çalışmalarda CEA nin serum seviyesi ile tümör varlığı arasında korelasyon olduğu ve tedavinin monitorizasyonu, nüks ve metastazın erken tayininde yararlı olduğu belirtildi^{3,5,6,7}. Değişik çalışmalarda meme karsinomlarında % 1,6-%83 arasında değişen oranlarda CEA pozitifliği saptandığı, normal meme dokusunda ise boyanmanın olmadığı vurgulandı. Bu nedenle CEA immünreaktivitesinin, intraduktal karsinomun atipik duktal hiperplaziden ayırımında rol alabileceği belirtildi^{6,7}.

MATERYAL VE METOD

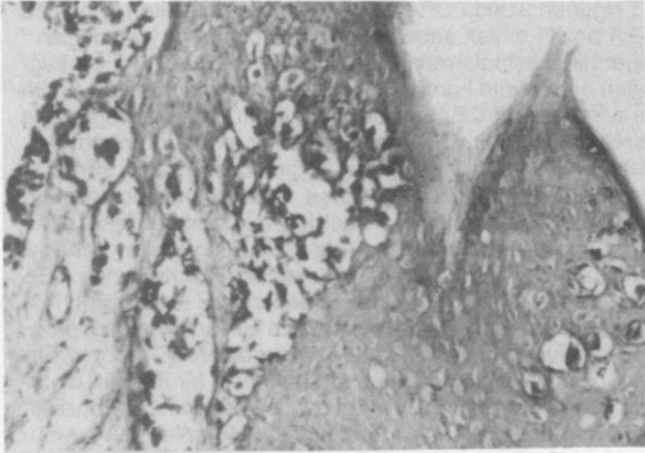
1991-1992 yıllarında SSK İzmir Buca Eğitim Hastanesi'nde primer meme karsinomu nedeniyle 48 modifiye radikal, 2 basit mastektomi uygulanan 49 olgu çalışma içine alındı. Bir olgu bilateral, eşzamanlı meme karsinomuna sahipti. Çalışmaya taze, tespitsiz olarak gönderilmiş, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörü çalışabildiğimiz olgular dahil edildi. Materyalin sağ yada sol memeye ait olduğu gönderme raporunda belirtilmiş, aksiller bölge ve tümör işaretlenmişti. Önce nekrozsuz, yeterli tümör içeren, uygun örnek alınarak reseptör tayini amacıyla frozen kesitleri yapıldı. Makroskobik tanımlama ve parça alımı için Patoloji Çalışma Grubu (Pathology Working Group)⁸ nun önerdiği yöntem uygulandı. Mastektomi materyali % 10 luk formalinde bir gün tesbit dildikten sonra, her bir kadrandan lezyonlu ve lezyonsuz alanları içeren en az 2 parça takibe alındı. Dikkatlice diseke edilen aksiller bölgede saptanan her bir lenf düğümünden en geniş çapı içeren birer örnekleme yapıldı. Rutin takip sonrası hazırlanan parafin bloklardan elde edilen kesitler hematoksileneozin ile boyandı. Tüm preparatlar belirlenen histopatolojik parametreler açısından ışık mikros-



Resim 1 : Kombine karsinom olgusunda sitoplazmik ve membranöz CEA pozitifliği (X400).

kobu düzeyinde değerlendirildi. Primer tümör çapı 2 cm nin altı, 2-4 cm arası ve 4 cm nin üstü olmak üzere üç grupta incelendi. Tümörlerin histolojik tiplendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün klasifikasyonu esas alındı. Histolojik derecelendirme için 1957 de Bloom ve Richardson⁹ tarafından önerilen, daha sonra Ellston ve Ellis¹⁰ tarafından modifiye edilen yöntem uygulandı. Damar invazyonu için, lümen içinde tümöral hücrelerle birlikte fibrin, pıhtı ve trombüs varlığı yanısıra tek sıralı endotelle döşeli olma koşulu arandı. Yeterli tümör içeren, frozen bloktan, Dandlike ve arkadaşları tarafından tanımlanan fluoresan işaretleme yöntemi ile ER ve PR tayini yapıldı. Sigma Chemical Company'nin 10mg lık (E-6507) nolu estradiol ve (P-8779) nolu progesteron preparatı kullanıldı. Fluoresan mikroskobu ile her preparatta toplam 500 hücre sayıldı. Pozitif boyanan hücre oranı % 10 ve üzerinde olan olgular pozitif olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal CEA çalışması için antikolar (StrAvigen SuperSensitive) ve kromojen BioGenex Firmasından temin edildi. Fareden elde edilen CEA'ya karşı geliştirilmiş, dilu-yona gerek duyulmayan, kullanıma hazır, monoklonal primer antikor (AM 009-5M) kullanıldı. Negatif kontrol için fareden elde edilen süpersensitif negatif kontrol serumu (HK 119-7M), pozitif kontrol için ise CEA pozitif primer kolon karsinomu kullanıldı. Kromojen olarak Fast Red, zıt boya olarak Mayer hematoksileni uygulandı. Seçilmiş bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlıkdaki kesitler, deparafinize ve rehidrate edildikten sonra, nemli hava barındıran özel bir kaba

* SSK Buca Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR



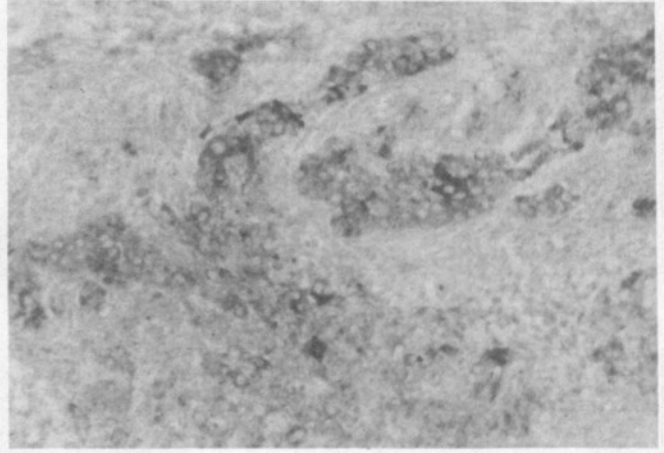
Resim 2 : Paget hastalığında CEA pozitif paget hücreleri (X200).

yerleştirildi. Her bir kesite sıra ile monoklonal primer antikor, link, label ve sübstrat solüsyonu, enkübasyon protokolünde belirtilen sürelerle uygun şekilde damlatıldı. Basamaklar arasında kesitler fosfat tamponlu solüsyonu (PBS, pH 7,6) ile yıkandı. BSA boyanma yöntemi ile CEA pozitifliği kırmızı renkte izlendi. Pozitif boyanma baskın olarak sitoplazmik olup bazı olgularda sitoplazmik boyanmaya bir miktar membranöz boyanmanın eşlik ettiği görüldü. Robertson⁶ ve arkadaşlarının belirttiği şekilde sınırlı fokal boyanmalar hafif, yaygın fokal boyanma orta, diffüz boyanma ise şiddetli olarak değerlendirildi. Sonuçlar histopatolojik bulgular ve ER, PR değerler ile karşılaştırılarak incelendi.

BULGULAR

En genç olgu 29, en yaşlı olgu 81 yaşında olup yaş ortalaması 52,26'dır. Yaşı bilinmeyen olgu yoktu. 27 olguda (% 54) primer tümör sağ meme, 23 olguda (% 46) sol meme yerleşimli idi. Olguların 11'inde (% 22) tümör üst dış-periferik kadran, 7'sinde (%147 üst iç-santral kadran, 4'ünde (% 8) üst iç-periferik kadran, 3'ünde (% 6) alt dış-periferik kadran, 2'sinde (%4) alt iç-periferik kadran, 1'inde (%2) üst iç-santral kadran lokalizasyonlu olup, 12 olgu (% 24) multisantrik yerleşimli, 8 olgu (%16) ise primer tümör çapının büyük olması nedeniyle birden fazla kadranda yaygın olarak izlendi.

Olguların 22'si invaziv duktal karsinom (İDK), 8'i İDK+invaziv lobüler karsinom (İLK), 4 ü atipik medüller karsinom, 3'ü intraduktal komponenti belirgin İDK, 3'ü İLK, 2'si invaziv papiller karsinom, 2'si Paget hastalığı, 2'si İLK + müsinöz karsinom, biri ise metatipik karsinom histolojisine sahipti. 6 olgunun histolojik derecesi 1, 33 olgunun 2, 11 olgunun histolojik derecesi ise 3 olarak değerlendirildi. Peritümöröl lenfosit infiltrasyonu 10 olguda izlenmez iken 30 olguda hafif derecede, 9 olguda orta derecede ve bir olguda ise belirgin lenfositik yanıt saptandı. Histolojik derecesi 2 ve 3 olan 44 olgunun 33 ü değişen derecelerde lenfositik infiltrasyona sahipti. Elastosis mevcut olan 25 olgunun 8 inde ER, 9 unda ise PR pozitifliği saptandı. Olguların 38 inde tümöre değişik lezyonlar eşlik etmekteydi. En sık izlenen eşlik eden lezyon memenin kistik hastalığı olup 20 olguda mevcuttu. Yaş ilerledikçe memenin kistik hastalığına duktal ve atipik duktal hiperplazinin eklendiği görüldü. 26 olguda lenfatik ve kan damarı invazyonu saptandı. İnvazyon görülen olgulardan 24'ünde primer tümör çapı 2 cm nin üzerindeydi.



Resim 3 : Bir İDK olgusunda, aynı tümörde heterojen CEA pozitifliği (X200).

Histolojik derecesi 2 ve 3 olan olgulardan 15 inde perinöral invazyon saptandı. 34 olguda izlenen tümör nekrozunun histolojik grade yükseldikçe belirginleştiği görüldü. Olguların 26 sında saptanan kalsifikasyon nekrozdan bağımsız dağılım göstermekteydi. Bazı olgularda kalsifikasyon tümör çevresi olağan duktustlar içinde izlendi. Her iki Paget hastalığını da içeren 7 olguda meme başı, 6 olguda ise deri tutulumu saptandı. Meme başı ve deri tutulumu izlenen olguların tamamında primer tümör çapı 2 cm nin üzerindeydi. Lenf nodu metastazı saptanan toplam 27 olgunun 8'i 1-3 adet, 19 u ise 4 ve üzerinde metastatik lenf noduna sahipti. Ayrıca 4'ün üzerinde metastatik lenf noduna sahip olgulardan 9 unda perinöral yayım mevcuttu. Bu olgulardan 7'sinde aynı zamanda lenfatik ve kan damarı tutulumu da izlendi.

CEA pozitifliği saptanan 22 (%44) olgunun 14 ünde pozitiflik sitoplazmik ve membranöz (Resim 1), 5'inde membranöz, 3'ünde ise sitoplazmik (Resim 2) dağılım göstermekteydi. Pozitif olguların 8'i İDK, 6'sı İDK + İLK, 2'si Paget hastalığı, biri İLK, biri atipik medüller karsinom, biri tübüller karsinom, biri taşlı yüzük hücreli karsinom, biri intraduktal komponenti baskın İDK, biri İLK+ müsinöz karsinom morfolojisine sahipti. Boyanma tümörlerde heterojen bir dağılım göstermekte olup normal duktal ve lobüler epiteldé ve hiperplazi ve atipik hiperplazi alanlarında izlenmedi. CEA pozitifliği saptanan toplam 2 olgunun 20 sinde primer tümör çapı 2 cm nin üzerindeydi (Tablo 1). CEA pozitif olgulardan 13 ünde kan damarı ve lenfatik invazyon görüldü (Tablo 2). ER pozitif 13 olgunun 9'unda ve PR pozitif 14 olgunun 8'inde CEA negatif olarak saptanmıştır. CEA pozitifliği saptadığımız 22 olgunun 15 inde lenf nodu metastazı izlendi. Bu olguların 13'ünde metastatik nod sayısı 4 ve üzerindeydi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Meme karsinomlarında CEA pozitifliği, çeşitli çalışmalarında %1,6-%83 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Pozitiflik oranlarındaki bu değişiklik araştırmacılar tarafından farklı immünohistokimyasal tekniklerin kullanılması ve pozitifliği değerlendirme kriterlerinin farklı olmasına bağlanmaktadır. Ek olarak CEA pozitifliğinin aynı tümörde bile heterojen bir dağılım göstermesinin de etkili olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda CEA pozitifliği % 44 olup bu sınırlar içerisinde yer almaktadır^{5,6,7}.

Normal meme epiteli ve fibrokistik hastalıkta hücrel

TABLO 1 : CEA POZİTİFLİĞİ VE PRİMER TÜMÖR ÇAPI

CEA ŞİDDETİ	TÜMÖR ÇAPI			OLGU SAYISI
	0,1-2 cm	2,1-4 cm	4,1 cm ve üzeri	
YOK	2	12	14	28
HAFİF	1	4	8	13
ORTA	1	3	1	5
ŞİDDETLİ	0	2	2	4
TOPLAM	4	21	25	50

TABLO 2 : CEA POZİTİFLİĞİ VE DAMAR İNVAZYONU

CEA	DAMAR İNVAZYONU		OLGU SAYISI
	YOK	VAR	
YOK	15	13	28
HAFİF	7	6	13
ORTA	0	5	5
ŞİDDETLİ	2	2	4
TOPLAM	24	26	50

TABLO 3 : CEA POZİTİFLİĞİ VE LENF NODU METASTAZI

CEA	LENF NODU METASTAZI			OLGU SAYISI
	YOK	1-3	4 ve üzeri	
YOK	16	5	7	28
HAFİF	4	2	7	13
ORTA	2	1	2	5
ŞİDDETLİ	1	0	3	4
TOPLAM	23	8	19	50

CEA boyanmasının olmadığı, sadece tümöre komşu kistik duktus ve lobül lümeninde boyanma olabileceği belirtilmektedir. Bunun da karsinomdaki CEA'dan zengin sekresyon ve debrilerin komşu dokuya taşınma yolu ile oluştuğu vurgulanmakta ve intraduktal karsinomun atipik duktal proliferasyonlardan ayırımında rol alabileceği belirtilmektedir^{6,7}. CEA pozitifliğinin histolojik tiplere dağılımının anlamlı olmadığı, hatta aynı tümörde bile heterojen bir dağılım gösterdiği vurgulanmaktadır^{5,6,7}. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İDK, intraduktal komponenti baskın İDK, İLK, Paget hastalığı, atipik medüller karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, tübüler karsinom ve İLK + müsinöz karsinom kombinasyonunu içeren farklı histolojik tiplerde heterojen dağılım (Resim 3) gösteren CEA pozitifliği saptandı. Shousha ve Lyssiotis⁴ CEA pozitifliği ile primer tümör çapı ve lenf nodu metastazı arasında önemli ilişki olduğunu belirttiler. Daha sonra Walker 2 yıllık klinik takip sonrası olgularında CEA pozitifliği ile lenf nodu metastazı yada rekürrens arasında bir ilişki olmadığını bildirdi. Bizim çalışmamızda ise CEA pozitifliği saptanan toplam 22 olgunun 15'inde lenf nodu metastazı mevcut olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır (P=0,06). Bocker ve arkadaşları¹² grade 3 tümörlerde CEA boyanma oranının yüksek olduğunu belirttiler. Ancak çalışmamızda histolojik grade ile CEA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Gion ve arkadaşları¹³ ise CEA pozitifliği ile ER seviyesi arasında anlamlı ilişki olduğunu rapor ettiler. Ancak takiben birçok araştırmacı tarafından CEA pozitifliği ile ER seviyesi arasında herhangi bir ilişki olmadığı kaydedildi^{6,7,14,15,16}. Bizim çalışmamızda ER pozitif toplam

13 olgunun 9'unda CEA boyanması izlenmez iken, 4 olguda CEA pozitif olarak saptandı. Yine Shousha ve arkadaşları¹⁷ diğer bir çalışmalarında CEA pozitifliği ile 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının korelasyon gösterdiğini rapor ettiler. Smith ve arkadaşları¹⁴ CEA pozitifliğinin tümör çapı ve prognoz ile korele olmadığını, CEA pozitif, aksiller lenf nodu metastazlı operabl olgularda, hastalıktan bağımsız sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Karşıt olarak Monsour ve arkadaşları¹⁵ CEA pozitifliğinin özellikle rekürrensle ilişkili olduğunu ve bu konuda diğer prognostik faktörlerden daha iyi olduğunu belirttiler. Sonuçta çalışmaların bir kısmında CEA pozitifliğinin primer meme karsinomlarında, tümör çapı, histolojik grade, lenf nodu metastazı ve ER seviyesi gibi prognostik faktörlerle iyi bir korelasyon gösterdiği rapor edilirken, çalışmaların çoğunluğunda ise böyle bir ilişkinin olmadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda ise sadece CEA pozitifliği ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki anlamlılık sınırında olup, tümör çapı, histolojik grade ve damar invazyonu ile CEA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

KAYNAKLAR

- Rasai J: Gastrointestinal tract/large bowel. In : Rosai J, ed. Ackerman's Surgical Pathology, 7. Edition, st Louis : C.V. Mosby company, 1989, 600-610
- Lind HM, Haghighi P. Carcinoembryonic antigen staining in choriocarcinoma. Am. Journal of Pathology 1989; 135: 111-119.
- Wahren B, Lidbrink E, Wallgren A, Enöröth P, Zajicek J. CEA and other tumor markers in tissue and serum or plasma of patient with primary mammary carcinoma. Cancer 1978;42: 1870-1878.
- Shousha S, Lyssiotis T. Correlation of carcinoembryonic antigen in tissue sections with spread of mammary carcinoma. Histopathology 1978; 2: 433-447
- Waalkes TP, Enterline JP, Shaper JH, Abeloff MD, et al. Biological markers for breast carcinoma. Cancer 1984; 53: 644-651.
- Robertson JFR, Ellis IO, Bell J, Todd JH et al. Carcinoembryonic antigen immunocytochemistry in primary breast cancer. Cancer 1989; 64:1638-1645.
- Kuhajda FP, Offutt LE, Mendelsohn G. The distribution of carcinoembryonic antigen in breast carcinoma: Diagnostic and prognostic implications. Cancer 1983; 52: 1257-1264.
- Pathology Working Group, Breast Cancer Task Force: Standardized management of breast specimens. Am J Clin Pathol 1973; 60: 789-798.
- Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 1957; 11:359-377.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19:403-410.
- Walker RA. Demonstration of carcinoembryonic antigen in human breast carcinomas by the immunoperoxidase technique. J Clin Pathol 1980; 33: 356-360.
- Bocker W, Schweikart G, Pollow K et al. Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) in 120 mammary carcinomas and its correlation with tumour type, grading, staging plasma CEA and biochemical receptor status. Pathol Res Pract 1985;180: 490-497.
- Gion M, Mione R, Fasan S, Pallini A, Brusca G. Carcinoembryonic antigen, ferritin and tissue peptide antigen in serum and tissue. Cancer 1988; 57:917-922.
- Smith SR, Howell A, Minawa A, Morrison JM. The clinical value of immunocytochemically demonstrable CEA in breast cancer: A possible method of selecting patient for adjuvant chemotherapy. Br J Cancer 1982; 46: 757-764.
- Mansour EG, Hastert M, Park CH, Koehler KA, Petrelli M. Tissue and plasma carcinoembryonic antigen in early breast cancer. A prognostic factor. Cancer 1983; 51:1243-1248.
- Schwartz MR, Randolph RL, Panko WB. Carcinoembryonic antigen and steroid receptors in the cytosol of carcinoma of the breast: Relationship to pathologic and clinical features. Cancer 1985; 55: 2464-2471.
- Shousha S, Lyssiotis L, Godfrey VM, Scheurer PJ. Carcinoembryonic antigen in breast cancer tissue: A useful prognostic indicator. Br Med J 1979; 1: 777-779.