

50 İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMA OLGUSUNDA PROGNOSTİK HISTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN AKSİLLER KÜRETAJ MATERYALİNDEKİ METASTATİK LENF NODÜLÜ SAYISI İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Doç. Dr. Şahsine TOLUNAY, Dr. Sibel Altınok BAYER, Prof. Dr. Oktan EROL

ÖZET: Bu çalışmada 50 invaziv duktal karsinoma olgusunda tümör büyüklüğü, histolojik grad, mitotik grad, pleomorfizm, tübüler yapı, lenfatik ve damar invazyonu, nekroz, lenfosit infiltrasyonu, desmoplastik reaksiyon gibi histopatolojik özellikler; aksiller küretaj materyalinde metastazlı lenf nodülü sayısı ile "chisquare" testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Biri erkek, 49'u kadın olan, yaş ortalaması 52 olarak saptanan olgularda tümör çapı, tübüler yapıların azalan oranı, pleomorfizm, lenfatik ve kan damarı invazyonlarının aksiller küretaj materyalindeki metastatik lenf nodülü varlığı ve sayısı ile arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Scaff Bloom Richardson (SBR) göre histolojik gradı oluşturan histopatolojik kriterler birbirleri ve histolojik grad ile "Mann-Whitney" testine göre karşılaştırıldı. Sonuçta tübüler oluşumların azalan oranı ile mitoz sayısı artışı, pleomorfizm görülmesi ve artan histolojik grad arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu istatistiksel sonuçlar literatür bilgileri ışığı altında irdelendi.

ANAHTAR KELİMELE: Meme, invaziv duktal karsinoma, lenf nodu metastazi, histolojik özellikler.

SUMMARY: RELATION BETWEEN PROGNOSTIC HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND METASTATIC AXILLARY LYMPH NODE SCORES IN 50 INVASIVE DUCTAL CARCINOMA: In this article we studied on fifty cases of invasive ductal carcinoma. We investigated relation between tumor size, histological grade, mitotic index, nuclear pleomorphism, presence of inflammatory and desmoplastic response, blood vessel and lymphatic vessel invasion and lymph node status by chi-square tests statistically. Relation between tumor size, nuclear pleomorphism, vessel invasion and lymph node status is statistically significant. We also investigated relation between histologic grade, mitotic index, ductoglandular differentiation, nuclear pleomorphism using by Mann Whitney tests in invasive ductal carcinoma. We found significant relation between ductoglandular differentiation and histologic grad, nuclear pleomorphism, mitotic index respectively. Our results in invasive ductal carcinoma were compared other studies in the literature.

KEY WORDS: Breast, invasive ductal carcinoma, nodal metastasis, pathological findings.

GİRİŞ

Meme tümörlerinde histopatolojik özelliklerin prognostik önemi çeşitli yazarlar tarafından ortaya konmuştur. Biz bu konudaki çalışmalardan yola çıkarak üniversitemiz arşivinden seçtiğimiz 50 invaziv duktal karsinoma olgusunda, belirlendiğimiz histopatolojik kriterleri, aksiller küretaj materyalindeki metastatik lenf nodülü sayısı ile istatistiksel olarak karşılaştırdık. Ayrıca bu vakalar için SBR'a göre histolojik gradı belirleyen nükleer pleomorfizm, mitotik indeks, tübüler diferansiyasyon arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Biri erkek olan olguların, biri bu hasta olmak üzere ikisi; lumpektomi + aksiller küretaj, geri kalanında mastektomi + aksiller küretaj uygulanmıştı. Hastaların yaşları 30 ila 74 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması 52 olarak bulundu.

Çalışmamızda Scaff Blomm Richardson gradlama şeması kullanıldı. Bu gradlama sistemine göre duktoglandüler formasyon, nükleer pleomorfizm, mitotik indeks değerlendirilmektedir. Avrupa'da en çok kullanılan gradlama şemasıdır. Diferansiyasyon derecesi olarak tümörün tübüler, glandüler veya papiller yapılar yapabilme kabiliyeti değerlendirilir. Bir puan bu yapılar tümörün her tarafında görüldüğünde; üç puan bu yapılar görülmediğinde, iki puan ikisi arasındaki durumlarda verilir. Pleomorfizm (anizokaryozis) bir puan nükleuslar düzenli ve normal meme epiteline benzer görünümde ise, üç puan nükleus belirgin olarak düzensiz, acayip şekilli ve dev hücre formasyonu göstermekte ise, iki puan; bu iki durumun arasındaki nükleus yapısı için verilir. Mitotik indeksi belirlemek için orta büyütmeye mitozun en bol olduğu alan seçilerek 400 büyültme altında 10 alanın ortalama mitoz sayısı alınır. Bir veya daha az mitoz bir puan, iki mitoz iki puan, iki ve daha üstü mitoz sayısı ise

üç puan olarak değerlendirilir. SBR gradlamasında üç-beş puan=İyi diferansiyasyon, grad I; altı-yedi puan=Orta diferansiyasyon, grad II; sekiz-dokuz puan=Kötü diferansiyasyon, grad III olarak değerlendirilir (1).

Histopatolojik kriterler olarak tümör büyüklüğü, histolojik grad, mitotik indeks, nükleer pleomorfizm, tübüler diferansiyasyon, lenfatik ve damar invazyonu, stromada lenfositik ve desmoplastik reaksiyonun olup olmadığı ele alındı ve bu kriterler aksiller küretaj materyalindeki metastazlı lenf nodülü sayısı ile "chi-square" testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

SBR göre histolojik gradı oluşturan mitotik indeks, tübüler diferansiyasyon, nükleer pleomorfizm arasındaki ilişki "Mann-Whitney" testine göre araştırıldı.

BULGULAR

SBR'a göre olguların % 46'sı grad II tümöre sahipti. Tümörün büyüklüğüne göre ise % 32'lik bir kısmı 4-4.9 cm arasında bir tümör çapı tesbit edildi. % 28 olguda aksiller küretaj materyalinde metastaz saptanmazken metastaz olan olguların % 42'sinde beşten fazla lenf nodülünde metastaz gözlenmekte idi (Tablo 1). Olguların 16'sında lenfatik, ikisinde kan damarı invazyonu saptandı. Stromadaki desmoplastik reaksiyon, lenfosit infiltrasyonu (-), (+), (++), (+++) 'lik üzerinden değerlendirildi.

Lenf nodu kondüsyonu ile tümör çapının büyüklüğü karşılaştırıldığında; tümör çapı arttıkça metastaz gözlenen lenf nodülü sayısında artış görüldü.

Tümör çapı, lenfatik ve damar invazyonu, tübüler yapıların azalan oranı, nükleer pleomorfizm ile aksiller küretaj materyalinde lenf nodülü metastazı arasında anlamlı ilişki saptandı. Pleomorfizm ile metastazlı lenf nodülü sayısı arasında pleomorfizme göre grad I-II arasında daha belirgin anlamlı ilişki tesbit edildi (Tablo 2). Tübüler diferansiyasyon ile

TABLO 1: TÜMÖRLERİN BÜYÜKLÜK VE LENF NODU METASTAZ YÜZDESİNE GÖRE DAĞILIMI

Çap	Vakalar	Lenf nodülü metastazı							
		(-)LN		1-3 (+)LN		3-5 (+)LN		5< (+)LN	
(Cm)	Sayı	%	NO	%	NO	%	NO	%	NO
<1 cm	1	%2	-	%0	1	%2	-	%0	-
1-1.9 cm	6	%12	2	%4	1	%2	2	%4	-
2-2.9 cm	15	%30	10	%20	2	%4	1	%2	2
3-4.9 cm	16	%32	2	%4	3	%6	3	%6	8
>5 cm	12	%24	-	%0	3	%6	-	%0	9
TOPLAM	50		14		10		5		21

lenf nodülü metastazı arasında özellikle grad I-II ve I-III arasında belirgin anlamlı ilişki mevcuttu (Tablo 3).

Histolojik grad, mitoz, stromada lenfosit infiltrasyonu ve desmoplastik reaksiyon olup olmaması, nekroz bulunup bulunmaması ile lenf nodülü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Tümörün sağ veya sol medede olması ile lenf nodülü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Histolojik grad ve mitotik indeks lenf nodülü metastazı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmemesine rağmen; grad ve mitotik indeksteki artışa paralel olarak metastaz görülme oranındaki artış dikkati çekti (Tablo 4,5).

Histolojik gradı oluşturan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; sadece tübüler yapıların azalan oranı ile histolojik grad, mitotik indeks, pleomorfizm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Histopatolojik özelliklerin prognozla ilişkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Bu konuda çalışma yapan yazarlar arasında histolojik grad, tümör çapı ve aksiller küretaj lenf nodülü metastazının prognozla ilişkisi konusunda görüş birliği bulunmaktadır.

Clayton ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Bloom-Richardson gradlaması ve Modifiye Scaff-Bloom-Richardson gradlamalarının yaşam süresi ile iyi korelasyon gösteren gradlama şemaları olduğunu bulmuşlardır (2).

Scaff Bloom Richardson (SBR) gradlama sistemi duktuloglandüler formasyonu ve nükleer pleomorfizmi, mitotik indeks kriter olarak alır. Modifiye Scaff Bloom Richardson'da diferansiyasyon derecesi gözardı edilmiştir. Tübüler ve papiller yapıların bulunması dikkate alınmadan nükleer pleomorfizm ve mitotik indekse göre gradlama yapılır. Black'ın nükleer gradlama metodu ise nükleer ve nükleolar dataları dikkate alır (1).

TABLO 2: PLEOMORFİZM İLE LENF NODU KONDÜSYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Pleomorfizm	LN (-)	LN (+)	Vaka Sayısı
I	5	3	8
II	7	28	35
III	1	6	7
TOPLAM	13	37	50

Clayton ve ark. tümör büyüklüğü ile tümöre bağlı ölüm görülme oranını araştırmıştır. Tümör büyüklüğünün geniş olduğu vakalarda 1,7 kez; yüksek mitoz sayısı olan vakalarda 2,8 kez; deri komşu kas veya göğüs duvarına invazyon saptanan vakalarda 2,5 kez ölüm görülme sıklığında artış bulmuşlardır (2).

Carter ve ark., aksiller küretaj materyalinde metastaz bulunması ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. 5 yıllık yaşam oranının tümör çapı ve aksiller küretaj materyalinde metastaz görülme oranı arttıkça azaldığını belirtmişlerdir (3). Tümör çapının prog-

nozla güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (2,4).

Black ve ark. invaziv duktal karsinomalarda perivenöz lenfoid hücre infiltrasyonunun, aksiller lenf nodülünde sinüs histiositozunun önemli prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir (5).

Clayton ve ark. tümörde sellülarite, hastanın yaşı, aksiller lenf nodüllerinde sinüs histiositozu ve foliküler hiperplazi, geniş kan damarlarının varlığı ve kan damarına invazyonun prognozla korelasyon göstermediğini söylemektedirler (2).

Donegan ve ark. meme karsinomlu hastalarda nodal metastazlarda ekstrakapsüler yayılımın sık rastlandığını belirtmişlerdir. 143 vakalık serilerinde 58,7 oranında saptamışlardır. Ekstrakapsüler metastaz saptanan hastalarda tümör sağ kalım oranının düşük olduğunu bulmuşlardır. Prognostik değerinin tartışıldığını belirtmişlerdir (6).

Clayton ve ark. tümör çapı, tümörde nekroz bulunmasının prognozla anlamlı ilişkisini ortaya koymuşlardır. Nekrozun, geniş tümör çapı, yüksek mitoz sayısı ile apoptozisin ise anaplastik nükleus ve yüksek mitoz sayısı ile birlikte görüldüğünü belirtmişlerdir (2).

Nükleer pleomorfizm, mitotik indeks, tübüler diferansiyasyonun prognostik önemi konusunda yazarlar arasında görüş birliği bulunmamaktadır.

TABLO 3: TÜBÜLER DİFERANSİYASYON İLE LENF NODU KONDÜSYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Tübüler yapılar	LN (-)	LN (+)	Toplam
I	1	6	4
II	10	10	11
III	6	23	29
TOPLAM	13	37	50

TABLO 4: HİSTOLOJİK GRAD İLE LENF NODU KONDÜSYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Histolojik grad	LN (-)	LN (+)	Toplam
I	4	11	15
II	5	18	23
III	2	10	12
TOPLAM	13	37	50

TABLO 5: MİTOTİK İNDEKS İLE LENF NODU KONDÜSYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Mitoz	LN (-)	LN (+)	Toplam
I (0-9)	9	15	24
II (10-19)	5	10	15
III (20 üstü)	1	10	11
Toplam	15	35	50

Doussal ve ark. SBR'un üç komponentini (duktus farklılaşması, nükleer pleomorfizm ve mitotik indeks) hastaların yaşam süreleri ile birlikte incelemişler; mitotik indeks ve nükleer pleomorfizmin yüksek oranda, yaşam sürelerini önceden haber veren kriterler olduğunu, duktus farklılaşmasının ise yaşam süresinin önceden belirlenmesinde çok az oranda bilgi verdiğini saptamışlardır (1).

Clayton ve ark. son çalışmalarda tek başına mitoz sayısının, nükleer pleomorfizmin, tübüler diferansiyasyonun prognoz belirlenmesinde en iyi yol gösterici kriterler olduğunu hatırlatarak bu farklı sonuçların uygulanan metod ayrılıklarına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (2).

Aksiller lenf nodülü metastazı olmayan olgularda mitoz en iyi prognoz belirleyici kriter olarak gösterilmiştir. Çaplar 2,5 cm veya daha küçük olan tümörlerde ise lenfatik invazyon ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür. Duktus farklılaşmasının yüksek oranda olması, stromal sklerozun az veya hiç olmaması, tümör sınırlarının düzgün olması ile iyi prognoz arasında zayıf bir paralellik göstermiştir. Mitotik indeks ve tümör çapı ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (2).

Rank ve ark.'larının yaptıkları çalışmada tübül formasyonu ve mitoz sayısının prognostik olarak anlam taşımadığı, pleomorfizmin nüklele ilişkili olduğunu bulmuşlardır (7).

Russo ve ark. histolojik grad ve nükleer gradın, mitotik indeks kadar olmasa da bu kriterlerin meme kanserlerinde ölüm riski ve rekürrens belirlenmesinde önemli olduğunu bildirmişlerdir (8).

Clayton bir başka çalışmasında aksiller lenf nodlarında metastaz bulunan 399 invaziv duktal karsinomada uzun süreli yaşam oranının en iyi ön habercilerini, aksiller metastaz sayısını, en geniş metastazın büyüklüğünü, lenf nodülünün kapsüller invazyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mitoz sayısını, tümör gradını, primer tümör evresini, tümör kenarlarının düzgün olmasını, tümörde nekrozu, multifokal primer tümör görülmesini yaşam süresi ile zayıf fakat anlamlı olarak ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir (9). Davis ve ark. ilave bir tedavi almayan postmenopozal kadınlarda primer tümörde damar invazyonunun bulunmasının erken rekürrens güçlü bir ön habercisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (10).

TABLO 6: OLGULARIN HISTOLOJİK GRAD, MİTOTİK İNDEKS, PLEOMORFİZM VE TÜBÜLER DİFERANSİYASYONA GÖRE DAĞILIMI

Grad	Hist. grad	Mitoz	Pleomorfizm	Tübüler yapı
I	15	24	8	10
II	23	15	35	11
III	12	11	7	29
Toplam	50	50	50	50

Çalışmamızda prognostik histopatolojik kriterleri lenf nodülü metastazı ile karşılaştırdık. Tümör çapı, lenfatik ve damar invazyonu tübüler yapıların azalan oranı, nükleer pleomorfizm ile lenf nodülü metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Histolojik grad, mitoz ile lenf nodülü metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulamamamıza rağmen; histolojik grad ve mitotik indeksteki artışa paralel olarak metastaz görülme oranında artış tesbit ettik. Histopatolojik kriterlerin prognozla ilişkisi hastaların uzun süre takibi ile daha sağlıklı olarak ortaya konabilir. Lenf nodülü metastazı varlığının prognozla ilişkisi bilindiği için çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerin hastaların takibinde ve prognoz belirlenmesinde yol gösterici olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Doussal VLE, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtatos F, Brunet M.: Prognostic Value of Histologic Grade Nuclear Components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Cancer 1989;64:1914-1921.
2. Clayton F: Pathologic Correlates of Survival in 378 Lymph Node-Negative Infiltrating Ductal Breast Carcinomas. Cancer 1991; 68:1309-1317.
3. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast cancer Cases. Cancer 1989;63:181-187.
4. Nair MK, Sankaranarayanan R, Nair SK, Amma S, Varghese C, Padmakumari G, Cherian T: Overall Survival from Breast Cancer in Kerala, India, in Relation to Menstrual, Reproductive, and Clinical factors. Cancer 1993; 71:1791-1796.
5. Black MM, Barclay THC, Hankey B: Prognosis in Breast Cancer Utilizing Histologic Characteristics of the Primary Tumor. Cancer 1975;36:2048-2055.
6. Donegan W, Stine SB, Samter TG: Implications of Extracapsular Nodal Metastases for Treatment and Prognosis of Breast Cancer. Cancer 1993;72:778-782.
7. Rank F, Dornbrowsky P, Jespersen NC, et al.: Histologic Malignancy Grading of Invasive Ductal Breast Carcinoma. Cancer 1987;60:1299-1308.
8. Russo J, Frederick J, Ownby HE, et al.: Predictors of Recurrence and Survival of Patients with Breast Cancer. Am J Clin Pathol 1987; 88:123-131.
9. Clayton F, Hopkins CL: Pathologic Correlates of Prognosis in Lymph Node-Positive Breast Carcinomas. Cancer 1993;71:1780-1790.
10. Davis B.W., Gelber R.D., Goldhirsch A., et al.: Prognostic Significance of Tumor Grade in Clinical Trials of Adjuvant Therapy for Breast Cancer with Axillary Lymph Node Metastasis. Cancer 1986;58:2662-2670.