

HORMON RESEPTÖRLERİNİN MEME KARSİNOMLARININ HİSTOPATOLOJİK TİPLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Rüstem Nurten(*) • Nesimi Büyükbabani(**) • Engin Bermek(*)
Rıdvan İlhan(**) • Altan İplikçi(**)

ÖZET: Bu çalışmada değişik tipte 87 meme karsinomu vakasında östrojen ve bunlardan 17'sinde progesteron reseptör tayini yapılmıştır. Histopatolojik tipler ile östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitifliği arasında çok anlamlı bir ilişki elde edilememekle birlikte bazı tiplerde özellikler kaydedilmiştir. Bunun dışında tümörlerin reseptör durumunun yaş değişkenleriyle birlikte değerlendirmesi yapılmış ve bulgular kaynak bilgilerle karşılaştırılmıştır.

SUMMARY: 87 cases of malignant breast tumors were examined for their estrogen receptor content and in 17 of them progesterone receptor essay has been additionally performed. Although a significant correlation between the histologic type and estrogen and progesterone receptor content has not been found, some histopathologic types were associated with interesting findings. Receptor status of the tumours has been also correlated with patients age and the results were compared with those reported in the literature.

GİRİŞ

Patologun karşısına gelen bir meme lezyonunda en can alıcı nokta lezyonunun selim veya habis olduğuna doğru biçimde karar vermektir. Habis bir meme tümörünün varlığına karar verildiği zaman patolojinin fonksiyonu tamamlanmış sayılmaz. Yapılması gereken hastalığın prognozu hakkında bir öngörümde bulunabilmektir. Tanı koyulduğu sırada habis tümörün meme içindeki boyutları, meme dışına yayılıp yayılmamış olması ve tümörün kabul gören histopatolojik sınıflandırmalara göre tipi, prognostik önemi olan (3, 10) ve patolog tarafından saptanması gereken noktalar dır. Bununla birlikte bu morfolojik detaylar meme tümörü gibi hormonal manipülasyona cevap verdiği bilinen (22) bir tümörde tedavide uygulanacak stratejinin saptanmasında klinikçi hekime çok fazla yardım edememektedir.

Meme karsinomunda östrojen reseptör (ER) aktivitesinin ölçülmesinden sonra bu sonuçlar ile morfolojik detaylar ve klinik gözlemler birlikte değerlendirilmeye başlanmıştır. Klinik sonuç olarak göze çarpan reseptör pozitif tümörlerin hormonal manipülasyona daha iyi cevap verdikleri olmuştur (22). Bu hastalar daha geç relaps göstermekte ve global olarak yaşam süreleri daha uzun olmakta idi (2, 4, 8). Reseptör varlığının, hastanın yaşı ile ilgili olduğu ve postmenopozal kadınlarda daha yüksek bir reseptör pozitiflik düzeyi olduğu saptanmıştır (11).

İdeal olarak meme karsinomlu hastada yapılması gereken hem histopatolojik detayların hem de reseptör düzeyinin tayinidir. Fakat özellikle tümör boyutu küçük olan vakalarda tüm doku örneği histopatolojik inceleme için kullanılabilmektedir. Östrojen reseptörü ile anlamlı korrelasyonu bulunan özelliklerin bilinmesi dolayısıyla tümörün biyolojik davranışı hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Bu çalışmada amaç meme karsinomlarında histopatolojik tiplerin östrojen ve uygula-

(*) İst. Üni. İst. Tıp Fak. Biyofizik Anabilim Dalı Çapa-İSTANBUL

(**) İst. Üni. İst. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Çapa-İSTANBUL

nabilen vakalarda progesteron reseptör (PR) varlığı ile ne dereceye kadar ilişkili olduklarını saptamaktı. Bunun yanısıra hastanın yaşı parametresi ile reseptör varlığı arasında ilişki arandı.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada 1984 Şubat ayı ile 1987 Mart ayı arasında histopatolojik incelemeleri İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, reseptör tayinleri de Biyofizik Anabilim Dalında yapılmış olan 87 meme tümörü vakası incelenmiştir. Gerek biyopsi, gereksi mastektomi materyelinden elde edilen dokunun rutin formalin fiksasyonu ve parafin bloklaşmasından sonra hazırlanan kesitler H-E boyası ve gerektiğinde PAS, Alcian Blue, Mucicarmen boyaları ile boyanmış ve histopatolojik tiplendirme kabul gören sınıflandırma sistemlerine göre yapılmıştır (3, 10, 12).

Bu vakalarda östrojen ve progesteron reseptör tayini radyoligand bağlama yöntemiyle gerçekleştirildi. Meme tümör dokusundan hazırlanan sitozoldeki reseptör miktarının belirlenmesi için bağlanmış ve bağlanmamış steroidler Dextran Coated Charcoal (DCC) ile ayrıldı. Scatchard analizi sonucu ER için 5 fmol/mg, PR için 5 fmol/mg sitozol protein miktarları pozitif değer olarak belirlendi.

BULGULAR

Tümörler arasında % 43,68 ile en kalabalık grubu diğer özel farklılaşma şekillerinden birini göstermeyen invaziv duktal karsinom oluşturmakta idi. İnvaziv duktal karsinom olarak ele alınmakla birlikte özel bir farklılaşma şeklini gösteren (Komedo, Kribriform, Skirröz ve Medüller) tümörler grubu % 21,85 ile ikinci, % 10,34 ile invaziv lobüler karsinom üçüncü en kalabalık grupları meydana getirmekteydi. Tablo 1'de tümörlerin histopatolojik sınıflandırması ve östrojen reseptörü varlığı ile olan ilişki gösterilmektedir. Tüm tipler göz önüne alındığında vakaların % 35,63'ünde östrojen reseptörleri 5 fmol'un üzerinde iken % 64,37 vakanın reseptör negatif olduğu saptanmaktadır. İnvaziv duktal karsinomda % 37 olan östrojen reseptör pozitifliği bu tümörün skirröz varyantında % 62'ye ulaşmaktadır. İnvaziv lobüler karsinomda bu oran % 22'dir.

Progesteron reseptörü araştırılan 17 vakadan % 52'si reseptör pozitif % 48'i negatiftir (Tablo II).

Hastaların yaşı 28 ile 79 arasında değişmekteydi. Östrojen reseptör pozitif düzeyi 50 yaşın altındaki hastalarda % 30,5 düzeyinde iken (Tablo III) bu oranın 50-59 yaş grubundaki hastalarda yükselerek 60 yaşın üstündeki hastalarda % 40,9'a ulaştığı görülmektedir. Progesteron reseptörü pozitifliği de yaş ile ilişkili olarak benzer bir yükselme göstermekte ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda % 60'a ulaşmaktadır (Tablo IV).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin birlikte incelendiği 17 vakanın % 29'unda her iki reseptör pozitif iken, vakaların % 41'inde her iki reseptör de negatiftir (Tablo V).

TARTIŞMA

Araştırmacılar birçok meme tümörlerinde hormon reseptör düzeylerinin hastanın yaşı ile yakından ilgili olduğunu saptamışlardır (7, 13, 21). Bu çalışmada da aynı durum saptanmaktadır. Östrojen reseptörü pozitif olan vakalarda yaşla ilgili olarak belirgin bir artış saptanmaktadır. Bu olgu premenapozal kadında östrojen reseptörlerinin dolaşımda bulunan endojen östrojen tarafından bağlanmasına atfedilmektedir (11, 21).

Tüm histopatolojik tipler göz önüne alındığında östrojen reseptörleri için pozitiflik oranı % 65-70 olarak bildirilmektedir (1, 7, 13, 14, 23). Chabon ve ark. (6) ise 398 vakalık serilerinin ancak yarısında pozitif değer saptamışlardır. Serimizde tüm histopatolojik tipler göz önüne alındığında % 35,6'sında pozitif östrojen reseptör değeri bulunmuştur. King (16) aynı tümörden alınan örneklerde bile farklı laboratuvarlarda değişik sonuçlara

Tablo I- Östrojen reseptörü incelenen tümörlerin histopatolojik tiplere göre dağılımı.

HİSTOPATOLOJİK TİP	VAKA SAYISI	%	ER (+)	ER (-)
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM	38	43.68	14 (% 37)	24 (% 63)
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM +				
SKİRRÖZ	8	9.20	5 (% 62)	3 (% 38)
MEDÜLLER	5	5.75	3 (% 60)	2 (% 40)
KOMEDO	5	5.75	1 (% 20)	4 (% 80)
KRİBRİFORM	1	1.15	1 (% 100)	-
İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM	9	10.34	2 (% 23)	7 (% 78)
TUBÜLER KARSİNOM	8	9.20	3 (% 50)	3 (% 50)
MÜSİNÖZ KARSİNOM	3	3.45	-	3 (% 100)
DUKTAL VE LOBÜLER KARSİNOM	3	3.45	-	3 (% 100)
KOMEDOKARSİNOM	1	1.15	-	1 (% 100)
PAPİLLER KARSİNOM	1	1.15	-	1 (% 100)
İN SİTU LOBÜLER KARSİNOM	1	1.15	1 (% 100)	-
MİKST TİPLER (2 ve 3'lü)	4	4.60	-	4 (% 100)
T O P L A M	87	100.0	31 (% 35.63)	56 (% 64.37)

Tablo II- Progesteron reseptörü incelenen tümörlerin histopatolojik tiplere göre dağılımı.

HİSTOLOJİK TİP	VAKA SAYISI	%	PR (+)	PR (-)
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM	4	23.52	1 (% 25)	3 (% 75)
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM +				
MEDÜLLER	1	5.88	1 (% 100)	-
TUBÜLER KARSİNOM	3	17.64	2 (% 67)	1 (% 33)
İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM	3	17.64	2 (% 67)	1 (% 33)
İN SİTU LOBÜLER KARSİNOM	1	5.88	1 (% 100)	-
MÜSİNÖZ KARSİNOM	1	5.88	1 (% 100)	-
DUKTAL VE LOBÜLER KARSİNOM	1	5.88	-	1 (% 100)
PAPİLLER KARSİNOM	1	5.88	-	1 (% 100)
MİKST TİPLER (2 ve 3'lü)	2	11.76	1 (% 50)	1 (% 50)
T O P L A M	17	100.0	9 (% 53)	8 (% 47)

Tablo III- Östrojen reseptörü pozitifliğinin hasta yaş gruplarına göre dağılımı.

YAŞ	VAKA SAYISI	ER (+)	ER (-)
50	36	11 (% 30.5)	25 (% 69.5)
50-59	29	11 (% 37.9)	18 (% 62.1)
60	22	9 (% 40.9)	13 (% 59.1)

Tablo IV- Progesteron reseptörü pozitifliğinin hasta yaş gruplarına göre dağılımı.

YAŞ	VAKA SAYISI	PR (+)	PR (-)
50	6	3 (% 50)	3 (% 50)
50-59	6	3 (% 50)	3 (% 50)
60	5	3 (% 60)	3 (% 40)

Tablo V- Östrojen ve progesteron reseptörlerinin birlikte incelendiği vakalarda dağılım.

	Vaka Sayısı
ER (+) PR (+)	5 (% 29)
ER (+) PR (-)	1 (% 6)
ER (-) PR (-)	7 (% 41)
ER (-) PR (+)	4 (% 24)

varılabileceğine işaret etmekte ve pozitiflik için seçilen sınır değer öneminde bahsetmektedir. Bu sınır değer bizim laboratuvarımızda 5 fmol/mg protein olarak saptanmıştır. Bazı laboratuvarlarda bu değer 3 fmol/mg proteindir (16). Ayrıca reseptör proteinin ısıya duyarlı olduğu bilindiğinden tümör dokusunun nakli sırasında soğukta koruma kuralına uyulmaması sonuçları önemli ölçüde etkileyebilecektir (22).

Histopatolojik tiplerden invaziv duktal karsinomun belirli bir farklılaşma göstermeyen tipinde pozitiflik düzeyi % 37 iken, yine duktal karsinomun skirroz tipinde bu oran % 62'ye ulaşmaktadır. Parl ve Wagner (23), östrojen reseptörünün stromal hücreden ziyade epitelyal neoplastik hücreye ait bir özellik olduğu bilindiğinden, daha sellüler tümörlerde daha yüksek bir reseptör pozitiflik düzeyinin beklenmesinin mantıklı olduğunu fakat sonuçlarının buna uymadığını ve skirroz tümörlerde daha hücresel olanlara benzer değerler saptadıklarını söylemektedirler. Serimizde skirroz tümörlerde reseptör pozitiflik düzeyi % 62 olarak saptanmıştır. Pozitiflik oranı invaziv duktal karsinomdan hayli yüksektir. Invaziv duktal karsinomun medüller diferansiyasyon gösteren tipinde östrojen reseptörü pozitifliği % 60 olup literatürde bununla çelişen verilere rastlanmaktadır (13, 14, 20, 21, 23). Meyer ve ark. (19), 6 vaka medüller karsinomdan 5'ini (% 83) negatif bulmuştur. Medüller karsinomun iyi bir prognozu olduğu bilinmekte (18), bu olgu ile saptadığımız yüksek reseptör pozitifliği uyum göstermektedir.

Invaziv meme tümörlerinin bir diğer tipi olan lobüler karsinomda 9 vakada (% 23) östrojen reseptörleri pozitif bulunmuştur. Literatürde bu tümör tipi için çok yüksek pozitiflik yüzdeleri bildiren gruplar (1, 7, 13, 23) olduğu gibi invaziv duktal karsinom ile bu tümör tipi arasında belirgin bir farklılığa rastlamayanlar da bulunmaktadır (20, 21). Göz önünde bulundurulması gereken bir başka nokta yüksek oranlar bildiren bazı araştırmacıların gruplarının (7, 23) inceledikleri lobüler karsinom vakalarının sayısının çok sınırlı olması ve dolayısıyla anlamlı bir çıkarım yapmaya elverişli olmamasıdır.

Histopatolojik tipin yanı sıra birçok grubun üzerinde durarak östrojen reseptörlerinin pozitifliği ile ilgisini araştırdığı bir başka patolojik özellik tümörün histolojik grade'idir (7, 15, 17, 20, 21). Genel olarak varılan sonuç grade I (iyi differansiye) tümörlerden grade III (kötü differansiye) tümörlere doğru gittikçe östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliğinin azaldığıdır. Grade I tümörler içersine iyi farklılaşma az sayıda mitotik figür içeren nüve yapısına ve belirgin biçimde tubuler yapı oluşturmaya meyilli tümörler alınmaktadır (5). Invaziv karsinomlardan tubuler karsinom bu özelliklere sahiptir. Serimizde 8 tubuler karsinom vakasında % 50 oranında östrojen reseptörleri saptanması bunu doğrulamaktadır. Tümörün histolojik grade'i ile ilgili bulunan bir başka olgu da östrojen ve

progesteron reseptörlerinin birlikte pozitiflikleridir (17, 21). Tümör grade'i arttıkça östrojen ile progesteron reseptörlerinin birlikte pozitifliği anlamlı biçimde kaybolmaktadır. Serimizde her iki reseptörün birlikte pozitif olduğu 5 vakamızdan iki tanesi tubuler karsinomdur.

Progesteron reseptörleri tayin edilen 17 vakada sayılar küçük olduğundan histopatolojik tipler ile reseptör pozitifliği arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığı hakkında yorum yapmak hayli güçtür.

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin birlikte pozitif olmalarının yapılacak hormonal tedaviye cevaplılığı öngörme açısından, fonksiyone eden bir östrojen reseptörünün varlığını, nükleer translokasyonun oluştuğunu göstermesi dolayısıyla faydalı bir gösterge olduğu belirtilmektedir (9, 22). 17 vakamızın % 29'unda her iki hormon reseptörü pozitif iken literatürde (7, 9) daha yüksek sayılar bildirilmektedir. Östrojen reseptörünün negatif olup progesteron reseptörünün pozitif olduğu grup % 24'tür ve bu bulgunun yorumu açık değildir.

Reseptör düzeyleri ile histopatolojik tipler arasında anlamlı bir ilişkinin bulunup bulunmadığına karar vermek açısından, literatürle çelişen bulgularımız varlığını da göz önüne alarak daha geniş vaka serilerinin üzerine çalışmanın gerektiğine inanmaktayız. Bu arada özellikle üzerinde durulması gereken noktalar biyokimyasal analiz için seçilecek doku örneğinin yeterli miktarda tümör dokusu içermesi ve bunun hemen yapılacak bir dondurma kesiti (Frozen section) ile kanıtlanması, doku örneğinin mutlaka soğuk şartlarda nakli olacaktır. Bunlar yalancı negatiflikleri önemli ölçüde engellemeye yetecektir. Ayrıca histopatolojik tip dışında histolojik ve nükleer grade, ayrıca konağın tümöre immün cevabını gösteren lenfositik infiltrasyon (7, 20) gibi histopatolojik özelliklerin de tayini, bütün bu değişkenlerin klinik takip yolu ile tedaviye yanıtla ilişkilerinin anlamlılık derecelerinin ortaya çıkarılması bu büyük sağlık problemiyle efektif savaş stratejilerinin oluşturulmasında yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Antoniadès, K., Spector, H.: Correlation of Estrogen Receptor Levels with Histology and Cytomorphology in Human Mammary Cancer. *Am J Clin Pathol* 71: 497-503, (1979).
- 2- Bishop, H. M., Elston, C. W., Blamey, R. W., Haybittle, J. L., Nicholson, R. I., Griffiths, K.: Relationship of Oestrogen-Receptor status to survival In Breast Cancer. *Lancet* 2; 283-4, (1979).
- 3- Black, M. M., Barclay, T. H. C., Hankey, B. F.: Prognosis in Breast Cancer Utililzing Histologic Characteristics of the primary tumor. *Cancer* 36: 2048-55, (1975).
- 4- Blamey, R. W., Bishop, H. M., Blake, J. R. S., Doyle, P. J., Elston, C. W., Haybittle, J. L., Nicholson, R. I., Griffiths, K.: Relationship Between Primary Breast Tumor Receptor Status and Patient Survival. *Cancer* 46: 2765-9, (1980).
- 5- Bloom, H. J. G., Richardson, W. W.: Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer. *Br. J. Cancer* 11: 359-77, (1957).
- 6- Chabon, A. B., Goldberg, J. D., Venet L.: Carcinoma of the Breast: Interrelationships Among Histopathologic Features, Estrogen Receptor Activity, and Age of the Patient. *Hum. Pathol* 14 (4): 368-72, (1983).
- 7- Chua, D. Y. F., Pang, M. W. Y., Rauff, A., Aw, S., Chan, S.: Correlation of Steroid Receptors with Histologic Differentiation in Mammary Carcinoma. A Singapore Experience. *Cancer* 56: 2228-34, (1985).
- 8- Cooke, T., George, D., Shields, R., Maynard, P., Griffiths, K.: Oestrogen receptors and Prognosis in Early Breast Cancer *Lancet* 1: 995-7, (1979).
- 9- Degenshein, G. A., Bloom, N., Tobn, E.: The Value of Progesterone Receptor Assays in the Management of Advanced Breast Cancer. *Cancer* 46: 2789-93, (1980).
- 10- Fisher, E.R., Gregorio, R. M., Fisher, B., with the assistance of Reymond, C., Vellios, F., and Sommers, S. C., and cooperating Investigators.: The Pathology of Invazive Breast Cancer. A Syllabus Derived From the Findings at the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No: 4) *Cancer* 36: 1-85, (1975).
- 11- Gapinski, P. V., Donegan, W. L.: Estrogen Receptors and Breast Cancer: Prognostic and thera-

- peutic implications. Surgery 88 (3): 386-93, (1980).
- 12- Histological Typing of Breast Tumors. Second Edition. International Histological Classification of Tumors, no 2 World Health Organisation, (1981).
 - 13- Katayama, I., Shimuzu, M., Miura, M., Maruyama, M., Kobayashi, M., Iino, Y., Izuo, M., Wakatsuki, S.: Histochemical Demonstration of Endogenous Estrogen in Breast Carcinomas: Biochemical and Clinical Correlation. Virchows Arch (Pathol Anat) 402: 353-9, (1984).
 - 14- Kern, W. H.: Morphologic and Clinical Aspects of Estrogen Receptors in Carcinoma of the Breast. Surg. Gyn. Obstet. 148: 240-2, (1979).
 - 15- King, R. J. B.: Analysis of Estradiol and Progesterone Receptors in Early and Advanced Breast Tumors. Cancer 46: 2818-21, (1980).
 - 16- King, R. J. B.: Quality Control of Estradiol Receptor Analysis. The United Kingdom Experience. Cancer 46: 2822-4, (1980).
 - 17- McCarty, K. S. Jr., Barton, T. K., Fetter, B. F., Woodard, B. H., Mossler, J. A., Reeves, W., Daly, J., Wilkinson, W. E., McCarty, K. S. Sr.: Correlation of Estrogen and Progesterone Receptors with Histologic Differentiation in Mammary Carcinoma Cancer 46: 2851-8, (1980).
 - 18- McDivitt, R. W., Stewart, F. W., Berg, J. W.: Tumors of the Breast. Atlas of Tumor Pathology. Second series, Fascicle 2. Washington D. C.: Armed Forces institute of Pathology, 86 (1968).
 - 19- Meyer, J. S., Bayer, W. C., Rao, B. R.: Subpopulations of Breast Carcinoma Defined by S-phase Fraction, Morphology, and Estrogen Receptor Content. Lab. Invest. 39: 225-35, (1978).
 - 20- Millis, R. R.: Correlation of Hormone Receptors with Pathological Features in Human Breast Cancer 46: 2869-71, (1980).
 - 21- Mohammed, R. H., Lakatua, D. J., Haus, E., Yasmineh, W. J.: Estrogen and Progesterone Receptors in Human Breast Cancer. Correlation with Histologic Subtype and Degree of Differentiation. Cancer 58: 1076-81, (1986).
 - 22- Osborne, C. K., McGuire, W. L.: Current Use of Steroid Hormone Receptor Assays in the Treatment of Breast Cancer. Surg. Clin. North Am. 58 (4): 777-88, (1978).
 - 23- Parl, F. F., Wagner, R. K.: The Histopathological Evaluation of Human Breast Cancers in Correlation with Estrogen Receptor Values. Cancer 46 (2): 362-7, (1980).