

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE GÖZLEMCİLER ARASINDAKİ UYUM

Uz.Dr.Nilgün KAPUCUOĞLU (*) • Uz.Dr.Yeşim SAĞLICAN (*)

ÖZET: Yumuşak doku sarkomu olan hastalarda tümörün grade'i evrelendirmede kullanılan ve hastanın prognozunu belirleyen önemli parametrelerden birisidir. SB Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümünde 1991 yılı boyunca değerlendirilen ve materyali yeterli olan yumuşak doku sarkomlu 60 hastanın preparatları iki gözlemci tarafından tekrar gözden geçirilmiştir. Gözlemciler birbirlerinden habersiz olarak nekroz, mitoz sayısı, tümör diferansiasyonu, selülarite, pleomorfizm gibi yumuşak doku tümörlerinin grade'lenmesinde kullanılan parametreleri, grade ve histolojik tipi değerlendirmiştir. İncelenen parametrelerin değerlendirilmesi açısından gözlemciler arasında fark olup olmadığı ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı araştırılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜK: Yumuşak doku sarkomlar-grade'leme-tanı

SUMMARY: Grade of the neoplasm is one of the parameters which are used in staging and predicting the prognosis of patients who have soft tissue sarcomas. Sixty patients whose material have been evaluated during 1991, were admitted to this study according to the adequacy of the slides. The slides were reviewed by two independent observers. Not only the histopathological grade and the subtype of sarcoma but the parameters such as tumor necrosis, mitotic count, tumor differentiation, cellularite, and pleomorphism which are used in grading of soft tissue sarcomas were evaluated by two independent pathologists. The proportion in agreement between observers for the evaluated parameters, and the statistical significance of this difference were investigated.

KEY WORDS: Soft tissue sarcomas-grading-diagnosis

GİRİŞ

Tüm malignitelerin %1'inden daha azını oluşturan yumuşak doku sarkomları, morfoloji ve davranış açısından geniş bir spektruma sahiptirler. Bu nedenle tecrübeli patologlar arasında bile tümör tiplendirilmesinde büyük farklılıklar görülmektedir (1,2). Görüş ayrılıkları sadece histopatolojik tiplendirmede değil, bu tümörlerin prognozunda önemli bir yere sahip olan grade sistemlerinde de sürmektedir (3).

Bu çalışmada gradelemede kullanılan çeşitli parametrelerin tekrarlanabilirliği ve histopatolojik tip açısından patologlar arasındaki görüş ayrılıkları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümünde 1990-1991 yılları arasında incelenen yumuşak doku sarkomlarından neoadjuvan tedavi almamış ve yeterli materyale sahip 60 olgu, birbirinden bağımsız olarak, iki gözlemci tarafından tekrar değerlendirilmiştir.

Yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu belirtilen bu olgular gözlemciler tarafından tümör tipi, nekroz, mitoz, diferansiasyon, grade, selülarite ve pleomorfizm açısından değerlendirilmiştir.

Jenokolik ve genitouriner sarkomlar, parankimatöz organlardan gelişen sarkomlar, Kaposi sarkomu, ekstraskeletal Ewing sarkomu, dermatofibrosarkoma protuberans olguları çalışma dışı bırakılmıştır.

İncelenen parametreler şu şekilde skorlanmıştır (4): Diferansiasyon

Skor 1: Normal erişkin mezankim dokusuna benzeyenler

Skor 2: Histolojik tiplendirme yapılabilenler

Skor 3: Embriyonel, andiferansiye ve tümör tipi belirlenemeyen

Mitoz: En çok mitoz izlenen alanlarda büyük büyütme ile (x400) 10 alan sayılmıştır.

Skor 1: 0-9 mitoz/10 alan

Skor 2: 10-19 mitoz/10 alan

Skor 3: 20- ∞ mitoz/10 alan

Nekroz

Skor 1: İncelenen preparatlarda nekroz görülmemesi

Skor 2: İncelenen tümör yüzeyinin %50'sinden azında

Skor 3: İncelenen tümör yüzeyinin %50'sinden fazlasında

Grade: Üç histolojik kriter için belirlenen skorların toplamı

Grade 1: 3 veya 4

Grade 2: 5 veya 6

Grade 3: 7,8 veya 9

Pleomorfizm 3, selülarite ise 2 skor üzerinden değerlendirilmiştir.

Histolojik tiplendirmede Enzinger ve Weiss klasifikasyonu kullanılmıştır (5). Gerek duyulan olgulara histokimyasal ve immunohistokimyasal boyama yöntemlerine başvurulmuştur.

Verilerin istatistiksel analizinde Stuart-Maxell ki-kare ve Mc-Nemar testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Preparatları tekrar değerlendirilen 60 olgunun 35'i erkek, 25'i kadındır. Yaş ortalaması 46.28'dir.

İncelenen materyalin 30'u alt ekstremité, 10'u üst ekstremité, 13'ü gövde, 5'i retroperiton, 2'si baş-boyun bölgesinde lokalizedir.

Gözlemciler göre histolojik tiplerin dağılımı ve incelenen parametreler açısından gözlemciler arasındaki uyum sırasıyla tablo-1 ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomları gerek tanı gerek tedavi açısından kompleks bir neoplazi grubunu oluşturur. Tanı için pek çok histolojik kriterin bir arada değerlendirilmesi gerekir.

Literatüre göre gözlemciler arasında histopatolojik tip açısından uyum oranı %78, %66, %61 arasında değişmektedir (6-8). Bu serilerde ilk değerlendirmeyi yapan patologla-

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü

** Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü

TABLO 1: GÖZLEMCİLERE GÖRE HİSTOPATOLOJİK TİPLENDİRME

Histolojik Tip	1.Gözlemci	2.Gözlemci
Malign Fibröz Histiositom	12	16
Leiomyosarkom	12	10
Sinöyal Sarkom	3	4
Malign Schwannom	12	10
Rabdomyosarkom	3	3
Fibrosarkom	2	2
Liposarkom	9	10
Mezankimal Kondrosarkom	1	1
Malign Mezankimal Tümör	6	4

TABLO 2: İNCELENEN PARAMETRELER AÇISINDAN GÖZLEMCİLER ARASINDAKİ UYUM

	Uyum (olgu sayısı)	Uyum (%...)	P
Diferansiasyon	35/60	58.4	<0.001
Mitoz	40/60	66.7	<0.001
Nekroz	48/60	80.0	>0.05*
Grade	43/60	71.1	>0.05*
Pleomorfizm	39/60	65.0	<0.001
Selülarite	49/60	81.7	<0.01
Histolojik tip	50/60	83.4	>0.05*

*İstatiksel olarak gözlemci sonuçları uyumlu

rın tanıları sarkom tipi açısından ikinci gözlemci grubu tarafından %32, %6, %20 oranlarında değiştirilmiştir (6,7,9). Hatta ilk gözlemciler tarafından yumuşak doku sarkomu olarak değerlendirilen olguların tanıları da %7, %6, %5 oranlarında nonsarkomatöz tümör olarak değiştirilmiştir (6,9).

Serimizde ise histopatolojik tanı uyumu açısından %83.4 gibi yüksek bir oran elde edilmiştir. Bu, gözlemcilerin aynı ortamda eğitim almasına ve yumuşak doku sarkomları konusunda eşit deneyime sahip olmalarına bağlanabilir.

Presant ve arkadaşları (7) ile Alvegard ve arkadaşları (9) hem eğitim hem de yeni tanı yöntemlerinin kullanılması ile bu konudaki yanlış tanı oranının azalacağını savunmaktadırlar. Buna karşılık Harris ve arkadaşları (6) ise patologlar arası görüş farklılıklarının önlenemez olduğunu ve eğitim ile değiştirilemeyeceğini belirtmektedir.

Histopatolojik değerlendirmede ortaya çıkan görüş ayrılıklarının en aza indirilmesi ve en doğru tanıya ulaşılabilmesi için ideal çözüm Alvegard ve arkadaşlarının da (9) önerdiği gibi yumuşak doku sarkomlarının tanı ve tedavisinin belirli merkezlerde yapılmasıdır.

Literatürde cinsiyet, yaş, tümör boyutu, nekroz, lokalizasyon, operasyon şekli gibi parametrelerin öneme ait çelişkili yayınlar bulunmakla birlikte, tüm yayınlarda ortak olan tek sonuç histolojik grade'in tek başına bile en önemli prognostik gösterge olduğudur (10).

Bugüne kadar grade'i belirlemek amacıyla selülarite, pleomorfizm, infiltratif gelişim, matriks formasyonu gibi bir takım subjektif özellikler ve ikili, üçlü, dörtlü grade sistemleri kullanılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş diferansiasyon, mitoz ve nekrozun bir arada değerlendirildiği üçlü Coindre sisteminin sağkalım ve tedaviye yanıtı belirlemek için en uygun sistem olduğudur (5).

Malignitenin histolojik grade'i konusunda da gözlemciler arasında görüş ayrılıkları vardır (3,8,9). Coindre ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada grade konusunda iki gözlemci grubu arasındaki %75 uyumu son derece umut verici bulmuşlar; bu sonucun Hodgkin hastalığı klasifikasyonunda kullanılan Paris-Rye klasifikasyonu ile aynı düzeyde olduğunu ve hatta meme kanserinin grade'lenmesinde kullanılan Scraff ve Bloom klasifikasyonundan daha iyi olduğunu

belirtmişlerdir.

Crade'i belirleyen parametrelere bakıldığında uyumsuzluğun temelde tümör diferansiasyonu ve mitozla bağlı olduğu görülmektedir (8). Bazı otörlerce diferansiasyon, tümör dokusu ile normal erişkin mezankim dokusu arasındaki benzerliklerin tanınmasına bağlı olduğundan subjektif bir kriter olarak kabul edilmektedir (1,8).

Mitoz sayısının ise sayım için seçilen alanın niteliğine ve fiksasyon gibi teknik nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterdiği ileri sürülmektedir (8,11).

Coindre ve arkadaşları (8) yine aynı çalışmasında iki gözlemci grubu arasında mitoz sayısı açısından ancak %73 oranında uyum bulmuştur.

Bazı araştırmacılar ise en selüler alanda yapılsa bile mitoz sayısının, tümörün proliferatif kapasitesinin ideal belirleyicisi olmadığını, mitotik indeksin daha iyi bir belirleyici olabileceğini ileri sürmektedirler. Ayrıca proliferasyon oranını belirlemede Ki-67 antikor, "DNA flow cytometry", AgNOR gibi yöntemler umut vericidir (12).

Pek çok araştırmacı tarafından başlıca ve bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilen nekroz kantitatif bir bulgudur (13,14). Bununla birlikte nekrozun değerlendirilmesinde de görüş ayrılıkları olmaktadır (%81) (8). Pleomorfizm ve selülarite subjektif kriterler olarak kabul edilmektedir, prognostik belirleyicilikleri tartışmalıdır (13,14).

Çalışmamızda grade %71.7, nekroz ise %80.0 oranında uyumlu bulunmuştur. Bu oranlar ise literatürde bildirilen oranlara çok yakındır.

Diferansiasyon (%58.4), mitoz (%66.7), pleomorfizm (%65.0) ve selülarite (%81.7) açısından gözlemciler arasındaki uyum değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak bu kriterlerin tekrarlanabilir olmadığı tespit edilmiştir.

Grade her ne kadar tüm araştırmacılar tarafından yumuşak doku sarkomlarının prognozunu belirleyen parametrelerden biri olarak kabul edilse de çalışmamızda da tespit edildiği gibi gözlemciler arasında uyum en fazla %75 oranına ulaşabilmektedir (8). Bu nedenle grade'lemede kullanılan ve özellikle bağımsız olarak prognozu da etkilediği belirtilen nekroz, mitoz gibi kriterler değerlendirilirken daha dikkatli olunmalı ve daha objektif sonuçlar veren yöntemler kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Trojani M, Contesso G, Coindre JR, et al. Soft tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variable and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33:37-42.
2. Baldrsson G, Agnarsson A, Benediktsson KR and Hrafnkelson J. Soft tissue sarcomas in Iceland 1955-1988. Analysis of prognostic factors. *Acta Oncol* 1991; 30(5): 563-8.
3. Leyvraz S, Costa J. Issues in the pathology of sarcomas of the soft tissue and bone. *Seminars in Oncol* 1989; 16(4): 273-80.
4. Coindre JM, Bui NB, Bonichan F, Mascarel I and Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 61(11):2305-9.
5. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 2nd ed. St Louis: The CV Mosby Company, 1988:1-18.
6. Harris M, Hartley AL, Blair V, et al. Sarcomas in North West England: 1. Histopathological peer review. *Br J Cancer* 1991; 64(2): 315-20.
7. Presant CA, Russell WO, Alexander RW and Fu YS. Soft tissue and bone sarcoma histopathology peer review: The frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. *J Clin Oncol* 1986; 4(11):1658-61.
8. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58(2): 306-9.
9. Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol* 1989; 7(12): 1845-51.

10. Alvegard TA, Berg NO, Ranstam J, et al. Prognosis in high grade soft tissue sarcomas. Acta Orthop Scand 1989;60(5):517-21.
11. Myhre-Jensen O, Kaae S, Madsen EH and Sneppen O. Histopathological grading in soft tissue tumors. Acta Path Microbiol Immunol Scand (A) 1983; 91:145-50.
12. Myhre-Jensen O, Hogh J, Ostgaard SE, Nordentoft AM and Sneppen O. Histopathological grading of soft tissue tumors. J Pathol 1991x 163:19-24.
13. Costa J, Wesley RA, Glatstein E and Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Cancer 1984; 53 (3):530-41.
14. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. Cancer 1989; 63(7): 1437-51.