

MEME KARSİNOMLARINDA HİSTOLOJİK GRADE VE ELASTOZİS İLİŞKİSİ

¹ Dr. Işık PAK, ² Dr. Fatma BURUK, ¹ Dr. Yeşim SAĞLİCAN

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi'nde 1989-1990 yılları arasında primer meme karsinomu tanısıyla basit veya radikal mastektomi uygulanan 89 olguya ait materyal retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda yaş, histopatolojik tip, histolojik grade, fokal elastozis ve stromal lenfoplazmasitik infiltrasyon değerlendirildi. Olguların histolojik grade dağılımı; Grade I % 28.0, Grade II % 48.3, Grade III % 23.5 idi. (-), (+), (++) olarak derecelendirilen periduktal ve perivasküler elastozis histopatolojik tip ve histolojik grade ile karşılaştırıldığında, infiltratif duktal karsinomların % 52.7'sinde, infiltratif lobüler karsinomların % 66.7'sinde elastotik boyanma pozitif iken infiltratif komedokarsinom, medüller karsinom ve müsinöz karsinom olgularında boyanma görülmedi. Elastozis (-) grubunda Grade I, 5 (% 20.0), Grade II, 24 (% 55.8), Grade III, 17 (% 80.9) olgu, (+) grubunda Grade I, 4 (% 16.0), Grade II, 11 (% 25.8), Grade III, 4 (% 19.0) olgu, (++) grubunda Grade I, 16 (% 64.0), Grade II, 8 (% 18.6), Grade III, 0 (% 0) olgu saptandı.

Bu çalışmada literatür bilgileri ile uyumlu olarak, meme karsinomlarında özellikle infiltratif duktal karsinomlarda elastozis varlığının histolojik grade ile ters bir korelasyon gösterdiği ve düşük grade'li tümörlerde elastozisin daha belirgin olduğu sonucuna varıldı.

GİRİŞ

Günümüzde erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen meme kanseri kadın ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır.

Meme karsinomunun yaş, tümör evresi, tümör boyutu, lenf düğümü tutulumu, nükleer ve histolojik

SUMMARY

Eighty-nine patients with primary breast carcinoma treated with simple or radical mastectomy in Ankara Oncology Hospital between the years 1989-1990, were analyzed retrospectively. In these patients, age, histopathologic type, histologic grade, focal elastosis and stromal lymphoplasmacytic infiltration were evaluated. The distribution of histologic grade of the tumors were: Grade I 28.0 %, Grade II 48.3 %, Grade III 23.5 %. Periductal and perivascular elastosis were graded as (-), (+), (++) and compared with histopathologic type and histologic grade. There was positive staining in 52.7 % of infiltrating ductal carcinoma and 66.7 % of infiltrating lobular carcinoma, whereas no staining was observed in infiltrating comedocarcinoma, medullary carcinoma and mucinous carcinoma. We obtained 5 cases in Grade I (20.0 %), 24 cases in Grade II (55.8 %), 17 cases in Grade III (80.9 %) with (-) elastosis, 4 cases in Grade I (16.0 %), 11 cases in Grade II (25.8 %), 4 cases in Grade III (19.0 %) with (+) elastosis, 16 cases in Grade I (64.0 %), 8 cases in Grade II (18.6 %), no cases in Grade III (0 %) with (++) elastosis.

In this study, compatible with previous reports, we observed that there is a paradox correlation between elastosis and histologic grade in breast carcinomas, especially in infiltrating ductal carcinomas, and elastosis is more prominent in low grade tumors.

grade ile belirlenen histolojik diferansiyasyonu, tümörün histolojik tipi, stromal reaksiyon, damar invazyonu, tümör nekrozu, elastozis ve son yıllarda kullanım alanına giren östrojen ve progesteron reseptörleri gibi çeşitli özelliklerinin prognozu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede etkili faktörler olduğu saptanmış veya iddia edilmiştir (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18).

¹ Sağlık Bakanlığı Onkoloji Hastanesi, Patoloji Bölümü Şefi

² Sağlık Bakanlığı Onkoloji Hastanesi, Patoloji Bölümü Araştırma Görevlisi

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Onkoloji Hastanesi'nde 1989-1990 yılları arasında primer meme karsinomu tanısıyla basit veya radikal mastektomi uygulanan 89 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait materyal rutin takip ve parafin bloklamadan sonra, 5 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlanarak, hematoksil-eozin ve Verhoeff'un elastika boyasıyla boyandı.

Tümörlerin histolojik tiplendirilmesinde WHO'nun meme kanserleri klasifikasyonu esas alındı. Histolojik grade için 1957'de Bloom ve Richardson (7) tarafından önerilen yöntem kullanıldı (Tablo 1).

Tablo -1 : Bloom ve Richardson'a Göre Meme Karsinomunun Histolojik Grade'lendirilmesi

Tubul Formasyonu:

- 1 puan : Tubul formasyonu belirgin
- 2 puan : Tubul formasyonu + solid adalar
- 3 puan : Tubul formasyonu çok az/yok

Pleomorfizm

- 1 puan : İzomorfizm
- 2 puan : Hafif pleomorfizm
- 3 puan : Belirgin pleomorfizm

Mitoz ve Hiperkromatik Nucleus (Her büyük büyütmeye):

- 1 puan : 1/yok
- 2 puan : 2-3
- 3 puan : 3'den fazla

- Grade I : 3-5 puan
- Grade II : 6-7 puan
- Grade III : 8-9 puan

Periduktal ve perivasküler elastozis Shivas ve Douglas (19), Masters ve arkadaşlarının (20) kullandığı kriterlere göre şu şekilde derecelendirildi: (-) yok veya hafif, (+) orta, (++) şiddetli.

Tümör çevresi stromadaki lenfoplazmasitik infiltrasyonu değerlendirilmesinde de elastozisinkine benzer kriterler kullanıldı: (-) yok veya hafif, (+) orta, (++) şiddetli.

Olgularımızın istatistiki değerlendirilmesinde "Chi-Square" testi uygulandı.

SONUÇLAR

Yaşları 28 ila 79 arasında (ortalama 48.9) olan 89 olgumuzun histopatolojik tip dağılımı; infiltratif duktal karsinom 74 (% 83.1), infiltratif lobüler karsinom 6 (% 6.7), intraduktal komponenti belirgin infiltratif duktal karsinom 5 (% 5.6), medüller karsinom 3 (% 3.4) ve müsinöz karsinom 1 (% 1.1) olarak saptandı.

Bu olguların Bloom ve Richardson yöntemine göre histolojik grade dağılımları ise; Grade I % 28.0, Grade II % 48.3, Grade III % 23.5 idi.

Mikroskopik olarak Verhoeff'un elastik boyası ile siyah, ince fibriller veya kalın şeritler halinde izlenen elastozis dağılımında duktus ve damarlar çevresi dikkate alındı. Çeşitli tümör tiplerinde saptadığımız elastozis insidansı ve miktarı Tablo 2'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi infiltratif duktal karsinomların % 52.7'sinde, infiltratif lobüler karsinomların % 66.7'sinde elastotik boyanma pozitif iken diğer tiplerde boyanma bulunmamaktadır.

Elastozis ile histolojik grade karşılaştırıldığında, Grade I tümörlerin büyük bir kısmının elastotik (% 80) ve küçük bir kısmının non-elastotik (% 20) olduğu görülürken, Grade III tümörlerin % 80.9'unun non-elastotik, % 19.0'ının elastotik olduğu dikkati

Tablo -2 : Histolojik Tiplere Göre Elastozis Dağılımı.

Histolojik Tip	(-)	(+)	(++)	Toplam Olgu
Infiltratif Duktal	35 (% 42.3)	18 (% 24.3)	21 (% 28.4)	74 (% 83.1)
Infiltratif Lobüler	2 (% 33.3)	1 (% 16.7)	3 (% 50.0)	6 (% 6.7)
Intraduktal Komp.				
Belirgin Inf. Dukt.	5 (% 100)	...	...	5 (% 5.6)
Medüller	3 (% 100)	...	...	3 (% 3.4)
Müsinöz	1 (% 100)	...	...	1 (% 1.1)

çekmektedir. Bu iki uç grade arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Grade II tümörlerde elastozis pozitifliği ve negatifliği yaklaşık olarak eşit oranlardadır (Tablo 3).

Tablo -3 : Histolojik Grade'lere Göre Elastozis Dağılımı ($p < 0.001$).

Histolojik Grade	(-)	(+)	(++)
I	5 (% 20.0)	4 (% 16.0)	16 (% 64.0)
II	24 (% 55.8)	11 (% 25.8)	8 (% 18.6)
III	17 (% 80.9)	4 (% 19.0)	...

Olgularımızda 44 yaş esas alınarak elastozis dağılımı incelendiğinde 44 yaş üzerinde ve 44 yaş altında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Elastozis ile stromal lenfoplazmasitik infiltrasyon arasında da yaşa benzer şekilde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

TARTIŞMA

Meme kanserlerinde ilk kez 1860 yılında Billroth tarafından tanımlanan elastozis, duktuslar ve kan damarları çevresinde ve stromada yoğun elastik liflerin varlığı şeklinde açıklanabilir. Yakın zamana kadar elastozis fibrinoid nekroz, yağlı dejenerasyon, hyalinizasyon ve amiloidozis sanılarak yanlış yorumlanmıştır. Elastozisin natürü hakkındaki tartışmalar günümüzde de devam etmekle birlikte genel olarak kabul edilen görüş stromal fibroblastlar, düz kas hücreleri ve myofibroblastlar gibi mezankimal hücrelerin, elastik liflerin sentezinde aktif bir rol oynadığı yönündedir. Ancak epitelial neoplastik hücrelerin stromal mezankimal hücreler üzerinde stimulan etkisi olabileceği de düşünülmektedir (21,22,23,24). Bu görüşten yola çıkan bazı araştırmacılar benign epitelial hücrelerin de fibroblastları stimule edebileceğini öne sürmüşler ve fibrokistik hastalıkta epiteliyozisin şiddeti ile orantılı olarak elastozisin arttığını göstermişlerdir (25). Elastozisin yalnızca meme kanserinde değil, üretra, kolon ve deri kanserleri ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (3,26,27).

Meme kanserinin değişik histolojik tiplerinde elastozis dağılımı hakkında az sayıda yayın bulunmaktadır (11,21,22). Çalışmamızda, bu araştırmalarla uyumlu olarak infiltratif duktal karsinom ve infiltratif lobüler karsinomda elastozis pozitifliğinin yüksek olduğunu saptadık. Medüller karsinom, intraduktal komponenti belirgin infiltratif duktal karsinom ve müsinöz karsinom gibi spesifik histolojik tiplerde ise elastotik boyanma görmedik.

Olgularımızın % 28.0'ı Grade I, % 48.3'ü Grade II, % 23.5'i Grade III grubunda yer alıyordu. Bu üç grubun elastotik boyanma özelliklerini karşılaştırdığımızda Grade I ve II gruplarında elastozis insidansının Grade III grubundan belirgin bir şekilde yüksek olduğu dikkati çekti. Literatüre baktığımızda, birçok araştırmada sonuçlarımızla uyumlu olarak Grade I ve II tümörlerde elastozisin belirgin olduğu vurgulanmakta (1,20,22,27), birkaç çalışmada ise elastozis-grade ilişkisinde rol oynayan en önemli faktörün mitotik aktivite olduğu ileri sürülmektedir (4,22,28). Sonuçta prognozu olumlu yönde etkilediği kabul edilen iyi diferansiyasyonu yüksek elastozis ile birlikte bulunması nedeniyle elastozis de iyi bir prognostik gösterge olarak kabul edilebilir.

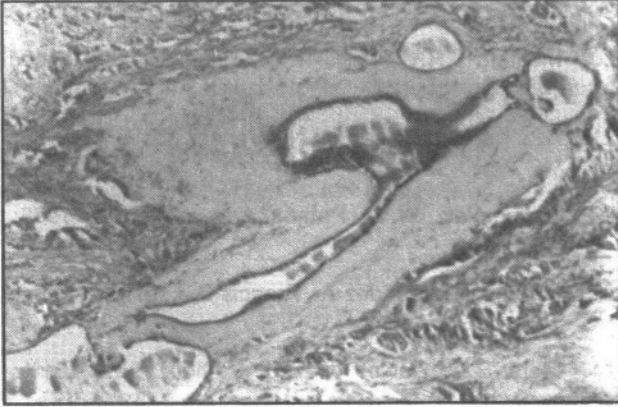
Meme kanserlerinde östrojen reseptörlerinin kullanım alanına girmesi ve reseptör pozitifliği ile elastozis arasındaki ilişkinin belirlenmesi, elastozisin tedaviyi yönlendirmede önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Aynı hormonal etkiye sahip bu iki faktör birlikte değerlendirildiğinde tedaviye alınacak yanıt çok daha yüksek olmakta, muhtemelen biri diğerinin eksikliğini tamamlamaktadır (20,29). Bazı araştırmacılar bu konuda daha da ileri giderek östrojen reseptörleri ile elastozisi hormonal tedaviye yanıt açısından birbirleri ile karşılaştırmışlar ve elastozisin östrojen reseptörlerinden daha önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Öyle ki, östrojen reseptörü (+) olup elastozis (-) olan tümörlerin tedaviye, tek başına östrojen reseptörü (-) olanlardan daha az yanıt verdiğini göstermişlerdir (30). Bu çalışmaların yanısıra her iki faktörün promotik önemi olduğu bilinen tümör grade'i ile ters bir korelasyon gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (1).

Bugüne kadar elastozisin yaşla ilişkisini irdelemeye çalışan ilk kişi Lundmark (27) olmuştur. Yazar, 40 yaşın üzerinde elastoziste artış eğilimi saptadıysa da yaşla elastozis arasında olumlu bir korelasyon bulamamıştır. Çalışmamızda da yaşla elastozis arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

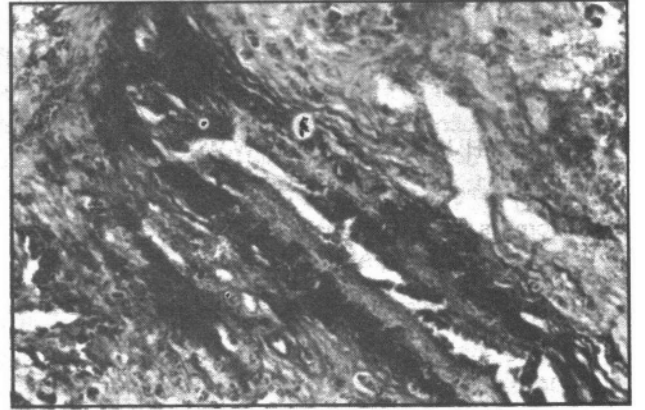
Literatürde meme karsinomunda elastosisin prognostik önemi ya tek başına ya da diğer histolojik bulgularla birlikte ele alınarak incelenmektedir. Fakat prognozu etkileyen iyi ve kötü pek çok faktör olması nedeniyle tek bir doku reaksiyonunun prognostik öneminden bahsetmek güçtür. Bu nedenle çalışmamızda tedaviyi yönlendirdiği ve prognozu iyi yönde etkilediği kabul edilen histolojik tip, histolojik grade ve elastosis bir arada ele alınmıştır. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak, meme karsinomlarında özellikle infiltratif duktal ve infiltratif lobüler karsi-

nomda elastosis varlığının histolojik grade ile ters bir korelasyon gösterdiği ve düşük grade'li tümörlerde elastosisin daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır.

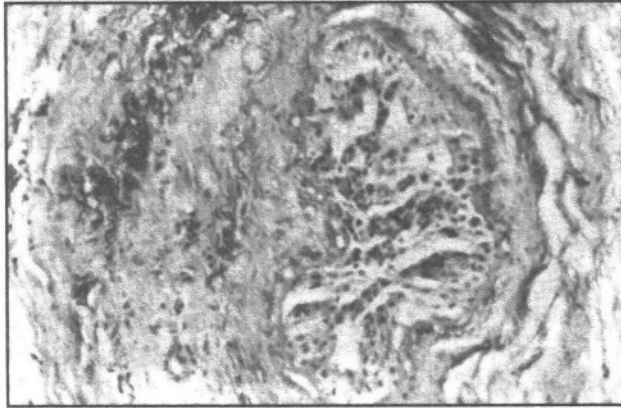
Elastosis bakılması kolay, rutin patoloji laboratuvarlarında uygulanabilen, gerektiğinde retrospektif olarak da kullanılabilen, basit, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. bu avantajları ile elastosisin meme karsinomlu olgularda rutin uygulamaya girmesi klinisyene hastanın tedavisi ve prognozu açısından yol gösterici olacaktır.



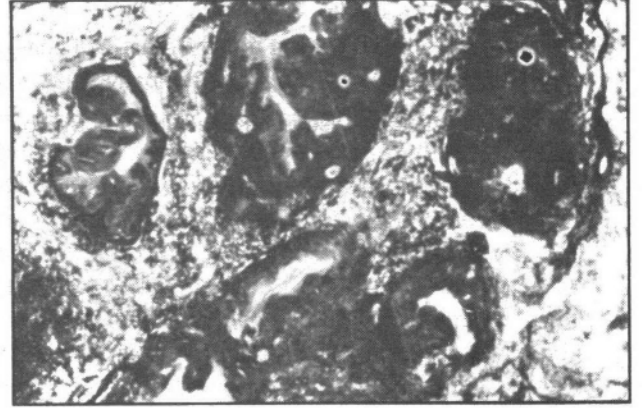
Resim 1 : Grade infiltratif duktal karsinom'da periduktal elastosis (HE x 40).



Resim 3 : Grade 1 İnfiltratif Duktal Karsinom'da Periduktal ve Perivasküler (++) elastosis. (Verhoeff'un Elastika Boyası x 40).



Resim 2 : Grade 1 İnfiltratif Duktal Karsinom'da Periduktal (+) elastosis (Verhoeff'un Elastika Boyası x 100).



Resim 4 : Grade 1 infiltratif Duktal Karsinom'da periduktal (+++) elastosis (Verhoeff'un Elastika Boyası x 40).

KAYNAKLAR

1. Anastassiades O.TH., Bouropoulou V., et al.; Path. Res. Prac. 1979; 165: 411-421.
2. Andersen J.A., Fishermann K., et al.; Annals of Surgery 1981; 194(1): 1-3.
3. Azzopardi J.G. (ed); Problems in Breast Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979.
4. Baak J.P.A., Kurver H.J., et al.; Cancer 1985; 56: 374-382.
5. Black M.M., Barclay T.H.C., et al.; Cancer 1975; 36: 2048-2055.
6. Blanco G., Holli K., et al.; Br. J. Cancer 1990; 62: 142-146.
7. Bloom H.J.G., Richardson W.W.; Br. J. Cancer 1957; 11: 359-377.
8. Cornelis J.H., Gallager H.S., et al.; Breast Cancer Res. Treat. 1986; 8: 189-196.
9. Cutler S.J., Black M.M., et al.; Cancer 1969; 24(4): 653-667.
10. Davis B.W., Gelber R.D., et al.; Cancer 1986; 58: 2662-2670.
11. Fisher E.R., Gregorio R.M., et al.; Cancer 1975; 36(1): 1-85.
12. Giri D.D., Lonsdale R.N., et al.; J. Pathol. 1987; 151: 297-303.
13. Haagensen C.D.; Diseases of the Breast, 3rd edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986.
14. Harris J.R.; Breast Disease, Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1987.
15. Humeniuk V., Forrest A.P.M., et al.; Cancer 1983; 52: 1448-1452.
16. Leong A.S-Y., Raymond W.A.; Pathology 1989; 21: 169-175.
17. Parl F.F., Dupont W.D.; Cancer 1982; 50: 2410-2416.
18. Rosai J.; Surgical Pathology, 7th edition, Washington D.C., The C.V. Mosby Company, 1989.
19. Shivas A.A., Douglas J.G.; J.R. Coll Surg. Edinb. 1972; 17: 315.
20. Masters J.R.V., Millis R.R., et al.; Br. J. Cancer 1979; 39: 536-539.
21. Azzopardi J.G., Laurini N.; Cancer 33(1): 174-183, 1974.
22. Bogomoletz W.V.; Pathol. Annual Part 2, 1986; 347-366.
23. Martinez-Hernandez A., Francis D.J., et al.; Cancer 1977; 40: 7000706.
24. Mera S.L., Davies J.D.; J. Pathol. 1987; 151: 103-110.
25. Parfrey N.A., Doyle C.T.; Pathol. 1985; 16: 674-676.
26. David R., Buchner A.; Cancer 1980; 45: 2301.
27. Lundmark C.; Cancer 1972; 30: 1195.
28. Thoresen S.; Br. J. Cancer 1982; 46: 457-458.
29. Çamlıbel A.M.; Uzmanlık Tezi, Ankara 1986.
30. Millis R.R.; Cancer 1980; 46: 28-69.