

İnvaziv meme karsinomlarında tümör anjiogenezi ve lenf düğümü metastazları arasındaki ilişki

Dr. Kemal Bakır* Dr. Gülgün S. Koçak* Dr. Işın Pak*

ÖZET

Tümör biyolojisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada tümörün belirgin bir büyüklüğe ulaşması için anjiogenezis (neovaskülarizasyon)'in gerekliliği gösterilmiştir. Özellikle meme karsinomlarında lenf düğümü metastazı ile kantitatif olarak neovaskülarizasyon'un ilişkisi araştırılmıştır. Biz de 1991-1992 yılları içerisinde Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümünde invaziv meme karsinomu tanısı alan 33 olguda tümör dokusunda mikrovasküler yapıları immunohistokimyasal yöntemi kullanarak Faktör VIII (Von Willebrand faktörü) ile boyadık ve sayılabilir duruma getirdik. Yaptığımız sayım sonucunda lenf düğümü metastazı olan ve olmayan olgulardaki mikrovasküler yapıların sayılarını istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Anahtar kelimeler: Anjiogenezis, lenf düğümü metastazı, meme karsinomu

Tümör biyolojisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada, tümörün belirgin bir büyüklüğe ulaşması için anjiogenezis (neovaskülarizasyon)'in gerekliliği gösterilmiştir.^{1,2} Neovaskülarizasyon olmadığı zaman sınırlı beslenme nedeniyle, tümörler ancak 1-2 mm'lik çapa ulaşabilirler.¹

Neovaskülarizasyon için endotel proliferasyonu koşul değildir. Sholley ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yeni damarların, büyük damarlarda varolan endotelilerin yeniden dağılımı ile oluştuklarını göstermişlerdir.³

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda tümör büyüklüğü, histolojik grade ve nükleer grade, hormon reseptör durumu, peritümöral damar invazyonu, proliferatif aktivite ve ploidi gibi birçok prognostik faktöre ek olarak meme karsinomlarında tümör içindeki mikrodamar sayısının da prognostik faktör olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.⁴ Aynı çalışmalarda mikrodamar sayısının lokal veya uzak metastaz ile ilişkili olduğu da vurgulanmıştır.^{2,4}

Çalışmamızda tümör dokusu içindeki damar sayısı ile lenf düğümü metastazı, tümör büyüklüğü, histolojik grade, nükleer grade ve boyanma grade'i arasındaki ilişki araştırılmıştır.

SUMMARY

Recent studies in tumour biology indicates that angiogenesis has been necessary for tumour progression. In these studies particularly the relation of lymph node metastasis in breast carcinomas with neovascularisation is studied quantitatively. In the Pathology Department of Ankara Oncology Hospital between 1991-1992 we have stained microvascular structures in tumour tissue of 33 cases, diagnosed as invasive breast carcinoma, by immunohistochemical methods using Factor VIII (Von Willebrand factor) in order to make these structures countable. The numbers of microvascular structures in cases with and without lymph node metastasis are compared statistically.

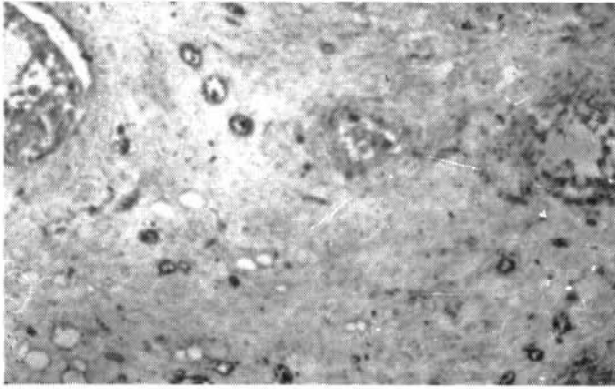
Key Words: Angiogenesis, lymph node metastasis, breast carcinoma

MATERYAL VE METOD

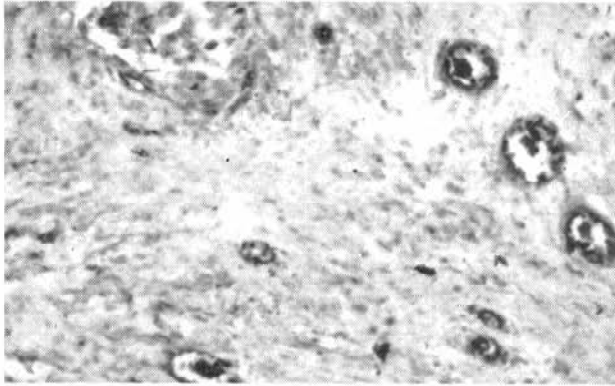
Ocak 1991-Ağustos 1992 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümünde radikal mastektomi materyalleri incelenen 33 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların 1'i erkek olup, diğer 32'si kadındır. Hastaların yaşları 31-72 arasında değişmektedir (ortalama: 47,24). Erkekteki tek olgumuzun histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinomdur. Kadınlardaki meme karsinomlarının ise 1'i intraduktal karsinom, 2'si medüller karsinom, 29'u invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. Kadın meme karsinomlarında invaziv duktal karsinom tanısı alan olgular çalışmamızın temelini oluşturmaktadır. Bu olguların 6'sında lenf düğümü metastazı saptanamazken, 23'ünde lenf düğümü metastazı gözlenmiştir.

Her olgunun H.E. ile boyalı preparatları incelenerek, tümör içeren parafin blokları seçildi ve bunlardan 5 mikron kalınlığında boyasız kesitler hazırlandı. Bu kesitlere biotin-streptavidin yöntemi ile F VIII (Biogenex) uygulandı. Bu preparatlar iki gözlemci tarafından aynı anda dual ışık mikroskobu ile incelendi. X40 objektif ile en çok damar içeren alanlar saptandı ve bu alanlarda X200 ve X400 objektif ile damar sayımı yapıldı.

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü



Resim 1: LDP olgulardaki tümör içi mikrodamarlar (X 200).



Resim 2: LDN olgulardaki tümör içi mikrodamarlar (X 400).

Ayrıca H.E. boyalı preparatlarda Bloom ve Richardson'a göre, 5 tümörün histolojik grade'i, nükleer grade'i; F VII uygulanan preparatlarda ise boyanma grade'i değerlendirildi. Boyanma gradelenmesi 1-4 pozitif değerleri üzerinden yapıldı.²

Tüm bu bulgular student's testi, tek yönlü varyans analizi, Mann-Whitney U testi ve korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Mikrodamar Sayısı ve Lokal Metastaz

Tablo 1'de gösterildiği gibi lenf düğümü metastazı olmayan (LDN=Lenf Düğümü Negatif) invaziv duktal karsinom olgularında X200 objektif ile ortalama mikrodamar sayısı $56,67 \pm 22,95$; X400 objektif ile $22,67 \pm 9,77$ 'dir. Lenf düğümü metastazı olanlardaki (LDP=Lenf Düğümü Pozitif) ortalama mikrodamar sayısı X200 objektif ile $65,13 \pm 25,36$; X400 objektif ile $30,83 \pm 12,31$ 'dir. LDP olan invaziv duktal karsinom olgularında mikrodamar sayısı, LDN olanlardan daha fazla olmakla birlikte (Resim 1,2) her iki büyütmede de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

İnvaziv duktal karsinom için yapılan radikal mastektomilerden ayrılan lenf düğümü gözden geçirilmediğinde, LDN ve LDP gruplarındaki ortalama lenf düğümü sayısı

Tablo 1: LD negatif ve LD pozitif invaziv duktal karsinom olgularında X200 ve X400 büyütmede mikrodamar sayısı

OLGU	LD Negatif Mikrodamar Sayısı		LD Pozitif Mikrodamar Sayısı	
	X200	X400	X200	X400
1	37	19	104	54
2	92	35	80	40
3	41	13	57	23
4	79	35	45	26
5	47	18	85	30
6	44	16	107	60
7			48	24
8			70	30
9			45	22
10			56	28
11			64	30
12			25	19
13			75	29
14			50	25
15			30	19
16			45	32
17			93	40
18			57	19
19			91	49
20			55	25
21			42	20
22			121	50
23			53	15

sırasıyla, $20,5 \pm 10,3$ ve $19,1 \pm 11,8$ olarak bulunmuştur ($p > 0,05$).

LDP olan erkek invaziv duktal karsinomundaki mikrodamar sayısı X200 objektifte 41, X400 objektifte 17'dir. Kadın meme karsinomlarında LDN olan 1 intraduktal karsinom olgusunda mikrodamar sayısı X200 objektifte 45, X400 objektifte 28; 2 medüller karsinom olgusunda ise ortalama olarak X200 objektifte 56, X400 objektifte 16 olarak saptanmıştır. Bu ortalamalar LDN invaziv duktal karsinom ortalamalarına yakındır.

Intraduktal karsinom ile 2 invaziv duktal karsinomlu olgunun intraduktal karsinom görülen alanlarında, tümör adalarını çevreleyen ve birbiri peşisıra dizilen küçük damarların varlığı dikkati çekmiştir (Resim 3).

Mikrodamar Sayısı ve Diğer Prognostik Parametreler

Yukarıda belirtildiği gibi damarların F VIII ile boyanma yoğunluğu 1+'ten 4+'e kadar, subjektif olarak gradelendi. LDN olanlarda boyama grade'i ortalaması $2,83 \pm 1,17$ iken LDP olanlarda $2,04 \pm 1,02$ 'dir ($p > 0,05$).

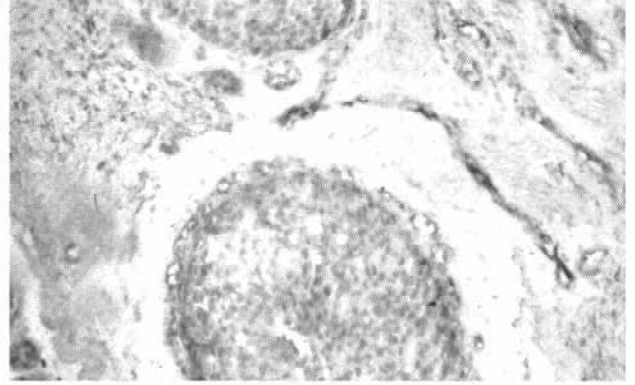
Her iki büyütmeye mikrodamar sayısı ile histolojik grade ve nükleer grade karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tümör evrelemesinde önemli bir yeri olan tümör çapı ile mikrodamar arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı ilişki olmadığı ortaya çıkmıştır ($p > 0,05$; X200 için $r = -0,158$, X400 için $r = -0,16$).

TARTIŞMA

Tümör gelişimi için neovaskülarizasyon koşuldur. Daha da önemlisi damar oluşumunun eksikliği tümör gelişimini durdurmaktadır.⁶ Neoplastik dokunun çevre dokuda angiogeneze oluşturacak özel bir kapasiteye sahip olduğu ve ayrıca tümör angiogenezis faktörü içerdiği saptanmıştır.⁶ Brem ve arkadaşları kendi çalışmalarında, benign lezyonlardaki neovaskülarizasyonun, neoplastik transformasyonun göstergesi olabileceği de ileri sürmüşlerdir.⁶

Meme kansinomlarında birçok prognostik faktör olmakla birlikte, bunlar ancak birarada kullanıldıkları zaman değerlidirler. Buradan yola çıkarak yapılan birçok çalışmada angiogenezis ile metastazın ilişkisi araştırılmıştır. Bosari ve arkadaşları ile Weidner ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada LDP olan meme kansinomu hastalardaki ortalama mikrodamar sayısı LDN olan hastalardan daha fazladır^{2,4} ve istatistiksel olarak anlamlı



Resim 3: İntraduktal kansinom alanları çevresindeki mikrodamar dizilimi (X 200).

farklılık vardır ($p < 0,001$).

Çalışmamızda ise, Fish ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak,⁷ lenf düğümü metastazı ile mikrodamar sayısı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanamamıştır. Ancak dikkati çeken nokta, LDP olan olgulardaki ortalama mikrodamar sayısının, LDN olanlardan daha yüksek olduğudur. Mikrodamar sayısı ile histolojik grade, nükleer grade, boyanma grade'i, tümör çapı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tüm bu bulgular ışığında, angiogenezin meme kansinomunda yararlı bir prognostik faktör olmadığı görüşündeyiz. Her ne kadar LDP olan olgularda mikrodamar sayısı daha fazla sayıda saptanmışsa da metastaz ve neovaskülarizasyonun birbirinden bağımsız parametreler olduklarını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1 Jensen HM, Chen I, DeVault MR, Lewis AR. Angiogenesis induced by "normal" human breast tissue: A probable marker for precancer. *Science*, 218: 293-295, 1982.
- 2 Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-Correlation in invasive breast carcinoma. *The New Eng J Med*, 324: 1-8, 1991.
- 3 Sholley MM, Ferguson GP, Seibel HR, Montour JL, Wilson JD. Mechanisms of Neovascularization-Vascular sprouting can occur without proliferation of endothelial cells. *Lab Invest*, 51: 624-634, 1984.
- 4 Bosari S, et al: Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol*, 23: 755-761, 1992.
- 5 Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*, Vol. II, Seventh Edition, pp. 1244, 1989.
- 6 Brem SS, Jensen HM, Gullino PM. angiogenesis as a marker of preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer*, 41: 239-244, 1978.
- 7 Fish DE, Hall NR, Hunt N, Goldin RD et al. Angiogenesis and metastasis in breast carcinoma. *The Journal of Pathology*, 167 (Supp.): 141, 1992