

Yüzey Epiteli Kaynaklı Over Kanserlerinde Nicel Patolojik Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi*

Dr. Ayhan Özcan**, Dr. Bülent Celasun**, Dr. Müfit Cemal Yenen***, Dr. Murat Dede***, Dr. Saffet Dilek***

ÖZET:

Yüzey epiteli kaynaklı over kanserlerinde klinik evre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Ancak, bu parametre prognozu belirlemede her zaman yeterli olmamakta ve başka prognostik parametrelere gereksinim duyulmaktadır. Bunlar arasında önemi son yıllarda giderek artan nicel (kantitatif) patolojik prognostik faktörler de bulunmaktadır.

Bu çalışmada, neoplastik hücrelerin nükleer alanların ölçümüne (MNA: mean nuclear area), neoplastik epitelin oranının belirlenmesine (VPE: volume percentage of epithelium) ve tümörde belli bir alandaki mitoz sayısının saptanmasına (MAI: mitotik aktivite indeksi) dayanan üç nicel morfometrik parametre kullanılmıştır. Sonuçlar ile sağ kalım olasılıkları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Over kanserleri, morfometri.

GİRİŞ:

Over kanserleri kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir (1). Over kanserlerinde başlangıç belirtileri genellikle nonspesifik olup, olguların % 60-70'i abdominal ve pelvik yayılım yapmış olarak ileri evrede başvurmaktadır. Bu evredeki hastalara genellikle kitleyi küçültmeye yönelik cerrahi girişimler ve kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi bu olguların % 75'inde etkili olabilmektedir (1).

Over kanserlerinde prognozu belirlemede birçok faktörlerin (klinik, serum belirleyicileri, histolojik derece, steroid reseptörleri, onkogenler, tümör baskılayıcı genler, ve nicel patolojik parametreler) rol oynadığı bilinmektedir (1). Bu parametrelerin bir kısmının prognostik değerlerinin kesin, bir kısmının ise tartışmalı olduğu bildirilmektedir (1). En önemli prognostik parametre klinik evredir (1-4). Ancak, evre tek başına prognozu belirlemede her olgu için yeterli olmamakta ve yukarıda adı geçen birçok prognostik parametrenin de değerlendirilmesine gereksinim duyulmaktadır (1). Özellikle erken evre over kanserlerinde olguların yaşam süreleri arasında belirgin farklılıklar olmaktadır. Bu nedenle, klinik faktörler dışında prognozu etkileyen başka faktörlerin de olabileceği düşünülmüştür. Bunlar arasında nicel patolojik parametreler

SUMMARY

The evaluation of the quantitative prognostic factors in ovarian carcinomas of surface epithelial origin

Clinical stage is one of the most important prognostic factors in ovarian carcinomas of surface epithelial origin. However, this parameter may not be sufficient in determining the prognosis. Therefore, other prognostic parameters are needed. Among these, quantitative pathologic prognostic factors have been described and their importance has increased in recent years.

In this study, three quantitative morphometric parameters based on the nuclear area of the neoplastic cells (MNA: mean nuclear area), the proportion of the neoplastic epithelium (VPE: volume percentage of epithelium) and the mitotic number (MAI: mitotic activity index) were evaluated. The correlation between the measurement results and survival probabilities have been evaluated statistically.

Key words: Ovarian carcinoma, morphometry.

(VPE, MNA, MAI) ve DNA indeksi gibi faktörler de bulunmaktadır.

Over kanserlerinde tümörün histolojik derecesi belirlenirken tümördeki heterojenite nedeniyle patologlar arasında farklılıklar olmaktadır (2). Bu nedenle tümörün histolojik derecesi over kanserlerinin prognozunu belirlemede yeterince yardımcı olmamaktadır ve daha tutarlı biçimde saptanabilen prognostik faktörlere gereksinim duyulmaktadır. Tümör hücresinin ve dokusunun özelliklerine dayanan nicel patolojik parametrelerin daha objektif ve yinelenabilir olmaları nedeniyle, erken evre over kanserlerinde prognostik değerleri olabilir (2). Nicel patolojik parametreler, sistematik olarak gelişigüzel seçilmiş alanlardaki ölçüm sonuçlarına göre saptandığından, tümördeki heterojeniteden doğan sorunlar ortadan kaldırılabilmektedir (1-2). Bu parametreler, morfometri ve stereoloji gibi değişik yöntemlerle saptanabilmektedir (1).

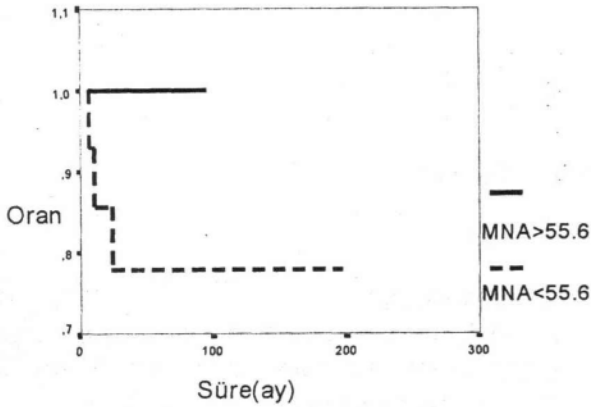
Over kanserli olgularda bu konuda şimdiye kadar yapılan morfometrik çalışmalarda saptanmış olan eşik değerleri MAI (30), VPE (%65) ve MNA (55.6 μ m²) kullanılmıştır (1-4). Bu konudaki çalışmalarda, özellikle erken evredeki olgularda

* Bu yazı "6. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi ve Sonrası Eğitim Semineri"nde poster olarak sunulmuştur.

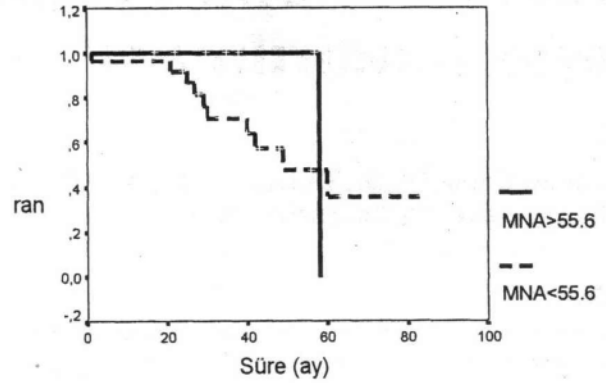
** GATA Patoloji AD, Ankara

*** GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara

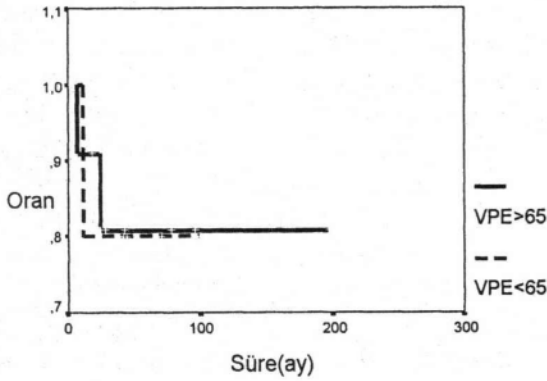
Şekil-1a. Evre II hastalarda MNA 'ya göre sağkalım oranı (P=0.48)



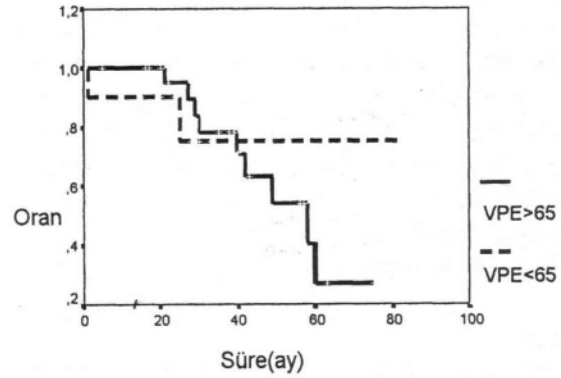
Şekil-1b. Evre III hastalarda MNA'ya göre sağkalım oranı (P=0.22)



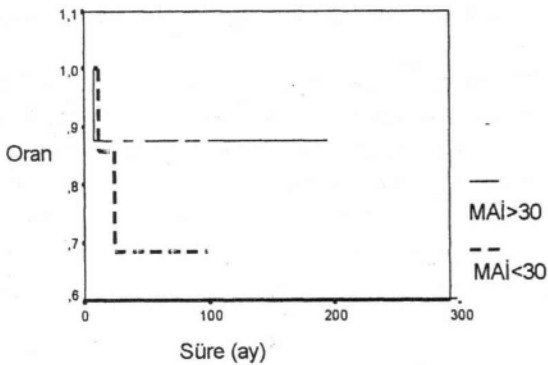
Şekil-2a. Evre II hastalarda VPE'ye göre sağkalım oranı (P=0.94)



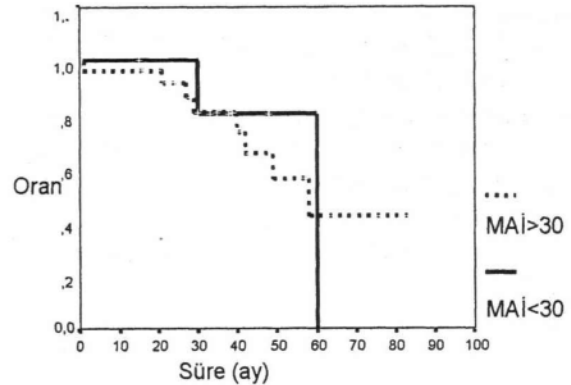
Şekil-2b. Evre III hastalarda VPE'ye göre sağkalım oranı (P=0.86)



Şekil-3a. Evre II hastalarda MAİ'ye göre sağkalım oranı (P=0.52)



Şekil-3b. Evre III hastalarda MAİ 'ye göre sağkalım oranı (P=0.71)



prognostik açıdan daha yararlı bilgi verdiği düşünüldüğünden üç morfometrik grup oluşturulmuştur (1-4). Bu üç morfometrik grup şu şekildedir: Grup A (en iyi prognozlu grup): MAI < 30, VPE < 65; Grup B: MAI < 30, VPE > 65; Grup C (en kötü prognozlu grup): MAI > 30. Bu çalışmada da olgular bu üç morfometrik grup altında incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1974-1998 döneminde histopatolojik inceleme ile yüzey epiteli kaynaklı over kanseri tanısı konulan 80 olguya ait klinik veriler GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.'dan sağlanmıştır (tablo-1). Olguların yaşları 25 ile 77 arasında olup, 13'ü FIGO I, 19'u FIGO II, 46'sı FIGO III ve 2'si FIGO IV evrededir. İzlenme süreleri 1 ile 197 ay arasında olup, öldüğü kesin olarak bilinen

No	Yaş	Tanı	Derece	MAI	VPE	MNA	Evre	Süre (ay)	No	Yaş	Tanı	Derece	MAI	VPE	MNA	Evre	Süre (ay)
1	61	S.P.K.A.K	Orta	15	74	49,9	3	3	41	42	S.P.K.A.K	Orta	55	75	40,5	3	27
2	51	S.P.K.A.K	İyi	24	58	46	3	18	42	60	İ.A.K		75	80	41	2	78
3	35	S.P.K.A.K	İyi		44	30,9	2	42	43	47	B.K		3	93	45,7	1	63
4	59	E.A.K	Orta	14	61	45,4	1	62	44	40	S.P.K.A.K	Orta	151	86	53,2	3	75
5	60	S.P.K.A.K	Orta	60	85	52	1	123	45	69	S.P.K.A.K	İyi	13	62	36,3	2	71
6	55	S.P.K.A.K	Orta	15	69	61,5	2	24	46	39	M.P.K.A.K	Border	53	65	53,9	3	28
7	48	M.P.K.A.K	Orta	13	46	48,3	3	48	47	64	S.P.K.A.K	Orta	12	78	40,9	2	26
8	66	S.P.K.A.K	Orta	25	72	59,1	3	14	48	52	S.P.K.A.K	Orta	64	91	39,6	3	63
9	43	E.A.K	Orta		67	39,7	1	87	49	61	S.P.K.A.K	Orta	68	76	61,6	3	47
10	56	S.P.K.A.K	Az	63	74	40,5	2	8	50	72	S.P.K.A.K	Az	45	84	63,9	3	57
11	49	B.K		10	55	45,1	1	4	51	59	S.A.A	Az	70	77	36,2	2	42
12	54	S.P.K.A.K	Orta	16	46	51,1	1	159	52	42	S.P.K.A.K	Orta	25	65	38,4	2	18
13		E.A.K	Orta	50	55	37,4	3	22	53	52	S.P.K.A.K	Orta	53	68	48,7	3	56
14	53	S.P.K.A.K	Orta	23	66	53,5	3	60	54	43	S.P.K.A.K	Orta	51	59	42,1	3	1
15	37	S.P.K.A.K	Orta	43	81	41,3	3	18	55	55	S.P.K.A.K	Orta	47	75	45,9	1	6
16	70	S.P.K.A.K	Orta	54	62	56,5	3	30	56	61	S.P.K.A.K	Orta	12	70	42,2	1	53
17	60	S.P.K.A.K	Orta	59	70	48,9	2	25	57	44	M.P.K.A.K	Border	25	54	23,2	3	33
18	48	S.P.K.A.K	Orta	34	60	29,3	3	24	58		S.P.K.A.K	Border	23	58	38,8	3	8
19	41	S.P.K.A.K	İyi		42	41,6	3	25	59	63	S.P.K.A.K	Orta	93	65	24,8	2	45
20	55	S.P.K.A.K	Orta	33	79	38,1	3	40	60	27	S.P.K.A.K	İyi	25	71	39,3	2	43
21	54	S.P.K.A.K	Orta	36	85	56,6	3	58	61	49	S.P.K.A.K	Orta	53	76	51,9	2	43
22	58	S.P.K.A.K	Orta	45	50	58,2	3	9	62	61	S.P.K.A.K	Orta	64	89	28,5	3	43
23	64	S.P.K.A.K	İyi	40	63	45,4	3	28	63	47	S.P.K.A.K	Orta	79	73	45,9	3	40
24	50	S.P.K.A.K	Orta	46	75	55,7	1	23	64	57	M.P.K.A.K	Border	8	46	28,2	3	22
25	55	S.P.K.A.K	Orta	35	69	37,6	4	21	65	52	S.P.K.A.K	Orta	26	70	65,7	3	38
26	57	M.A.A	Az	8	39	40,1	1	5	66	48	S.P.K.A.K	Orta	65	87	57,3	3	35
27	64	S.A.A	Az	61	86	34,1	3	1	67	60	M.P.K.A.K	Orta	2	57	43,6	1	40
28	44	S.P.K.A.K	Orta	100	82	32,6	3	42	68	44	E.A.K	Orta	15	79	32,4	1	34
29	63	S.P.K.A.K	Orta	80	53	49,3	3	1	69	51	S.P.K.A.K	Az	43	79	32	3	39
30	45	S.P.K.A.K	Orta	41	80	46	2	197	70	48	E.A.K	Orta	20	77	49,6	2	12
31	47	S.P.K.A.K	Orta	18	68	32,8	3	30	71	57	E.A.K*	Orta	40	84	46	2	28
32	56	B.K		38	79	61,3	2	96	72	43	S.P.K.A.K	Orta	105	86	33,9	3	20
33	77	S.P.K.A.K	Orta	147	65	43,1	3	4	73	55	S.P.K.A.K	Orta	58	80	65,5	3	22
34	44	S.P.K.A.K	Orta	36	72	39,6	4	49	74	60	İ.A.K		52	58	36,6	3	20
35	31	S.P.K.A.K	İyi	12	51	35,6	2	100	75	58	S.P.K.A.K	Orta	25	80	38,1	2	18
36	66	M.M.M.T		118	72	39,7	2	3	76	47	S.P.K.A.K	Orta	55	68	76,7	3	17
37	44	S.A.A	Az	216	80	39,9	3	16	77	52	S.P.K.A.K	Orta	50	82	39,7	3	16
38	60	M.P.K.A.K	İyi	10	56	47,7	1	2	78	25	S.P.K.A.K	İyi	7	65	29,8	3	15
39	44	S.P.K.A.K	Orta	60	74	49,1	3	28	79	58	İ.A.K		42	81	39,1	3	5
40	63	S.P.K.A.K	Orta	45	60	39,9	3	83	80	53	S.P.K.A.K	Orta	94	81	45,9	3	5

SPKAK: Seröz papiller kistadenokarsinoma MPKAK: Müsinöz papiller kistadenokarsinoma PAK: Papiller adenokarsinoma BK: Berrak hücreli karsinoma EAK: Endometroid tip adenokarsinoma İAK: Undiferansiye adenokarsinoma AK*: Uterus ve overde MMT: Malign mikso müllerian tm. SAA: Seröz az diferansiye adenokarsinoma MAA: Müsinöz az diferansiye adenokarsinoma

Tablo 1: Overin yüzey epiteli kaynaklı karsinomlu olguların klinik, histolojik ve morfometrik verileri

14 olgu vardır.

Olgulara ait, GATA Patoloji AD'nin arşivinde bulunan parafin bloklardan hazırlanan 4-6 µm kalınlığındaki HE boyalı kesitlerde en az diferansiye ve nekrozuz 0.5 x 0.5 cm'lik bir alan işaretlenmiştir. Bu alanda en büyük büyültmede (x40 büyültmeli ve numerik açıklığı 0.75 olan objektif ile 450 p.m'lik çaptaki bir alanda) birbirini izleyen 25 alandaki mitotik şekillerin sayısının toplamı alınarak MAI saptanmıştır. Bu konudaki çalışmalarda MAI için meme kanserlerinde kullanılan 10 alan yerine, daha kullanışlı olduğu düşünülen 25 alandaki mitozların sayısının toplamı kullanılmıştır (1-2). Olguların ikisinin kesitleri

morfometrik değerlendirmeye uygun olmadığı için değerlendirilememiştir.

Çalışmada Intel Pentium MMX 233 MHz işlemcili, Matrox Meteor görüntü yakalama kartı bulunan 128 MB RAM'lı bir kişisel bilgisayar kullanılmıştır. Tüm değerlendirmede Zeiss Vision KS400 versiyon 3.0 görüntü analizi yazılımı kullanılmış olup, çalışma için gerekli makrolar Dr. Bülent Celasun tarafından hazırlanmıştır. VPE, 10'luk objektifle MAI için seçilen alanda epitel ve stromaya karşılık gelen en az 50 nokta işaretlenerek saptanmıştır. MNA için 100'lük immersiyon objektifte "sistematik gelişigüzel örnekleme" yöntemi ile seçilen

çekirdeklerin çevresi çizilmiştir. Her olgu için 50 çekirdek çizilmiş ve ortalama çekirdek alanı μm^2 olarak saptanmıştır. Her olguda MAI için yaklaşık olarak 15 dk, VPE için 10 dk ve MNA için ise 30 dk'lık bir zaman harcanmıştır.

Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak MNA, VPE ve MAI'ye göre evre II ve III için sağkalım oranları saptanmıştır. P değerleri Tarone-ware'e göre bulunmuştur. Evre IV olguların sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirilmelerde evre III-IV olgular birlikte değerlendirilmiştir. Evre I olgularda ölen olmadığı için eşik değerlere göre sağkalım oranları saptanmamıştır.

BULGULAR

Olgulara ait klinik, histolojik ve morfometrik veriler Tablo-1'de özetlenmiştir. Olguların 57'si seröz papiller kistadenokarsinoma (SPKAK), 6'sı müsinöz kistadenokarsinoma (MPKAK), 6'sı endometroid adenokarsinoma (EAK), 3'ü berrak hücreli karsinoma (BK), 3'ü indifferansiye adenokarsinoma (UAK), 3'ü seröz az diferansiye adenokarsinoma (SAA), 1'i müsinöz az diferansiye adenokarsinoma (MAA) ve 1'i malign mikst müllerian tümör (MMMT) olarak histolojik tanı almışlardır. Borderline lezyonların 3'ü MPKAK, 1'i SPKAK olarak değerlendirilmiştir. Ölen 13 olgunun hepsi de SPKAK tanısı almış olup, bunların 3'ü FIGO II, 9'u FIGO III ve 2'si FIGO IV evredeki olgulardır.

VPE, MAI ve MNA değerleri eşik değerlerin üstünde olan olguların büyük çoğunluğunu SPKAK tanısı almış olgular meydana getirmektedir. 14 olgu grup A, 17 olgu grup B ve 49 olgu grup C olarak belirlenmiştir. Ölen olguların birinde MAI belirlenememiş olup, geri kalan 13 olgunun 4'ü grup B ve 9'u grup C'dir. Bu olguların 12'sinde VPE $> 65\%$, 9'unda MAI > 30 ve birinde MNA $> 55.6 \mu\text{m}^2$ 'dir. MNA $\geq 55.6 \mu\text{m}^2$ olan olguların hepsinde VPE $\geq 65\%$ 'tir. MNA $\geq 55.6 \mu\text{m}^2$ olan 13 olgudan 7'si sağlıklı, 5'i takipte kaybolmuş ve yalnızca biri ölmüştür.

Evre II ve evre III olgular için MNA (şekil-1a ve b) VPE (şekil-2a ve b) ve MAI'ye (şekil-3a ve b) göre sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Olguların 4'ü borderline lezyonlar olup, birinde (olgu 46) MAI > 30 olarak saptanmıştır. Diğer üç olgu da (olgu 57, 58 ve 64) MAI < 30 , VPE $< 65\%$ ve MNA $< 55.6 \mu\text{m}^2$ 'dir.

TARTIŞMA

Yüzey epiteli kaynaklı over kanserlerinde klinik evre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Olguların %30-40'ı erken evrede yakalanmaktadır. Bizim çalışmamızda da olgu-

ların % 40'ı erken (FIGO I ve II), %60'ı ileri (FIGO III ve IV) evredir. Aynı evredeki ve klinik özellikleri ortak olan olgular arasında hastanın yaşam süresi arasında farklılıklar olmaktadır. Bu farklılığın önceden saptanması başka ek prognostik parametrelerin kullanılması ile mümkündür. Bu amaçla prognostik değerinin yüksek olduğu bilinen klinik faktörlere ve histolojik dereceye ek olarak, olguların prognozlarının belirlenmesinde yukarıda giriş bölümünde adı geçen diğer parametrelere de gereksinim duyulmaktadır. Brinkhuis ve ark. (1), önceki çalışmalara dayanarak ileri evre over kanserli olgularda prognostik faktörler üzerinde bir derleme yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda klinik faktörlerin, histolojik derecenin, EGFR'nin, nicel patolojik parametrelerden MAI, MNA ve ACOPS (advanced carcinoma of ovary prognostic score)'un prognostik değerlerinin kanıtlanmış olduğunu saptamışlardır (1). Diğer faktörlerin ise prognostik değerleri tartışmalıdır. Over kanserli olgularda tümördeki heterojenite nedeniyle histolojik derecesi konusunda patoloğlar arasında farklılıklar olmaktadır. Bu durum daha duyarlı ve objektif olan nicel patolojik parametrelerin önemini giderek artmasına neden olmuştur.

Vücudun diğer tümörlerinde önemli olduğu bilinen histolojik tipin, yüzey epiteli kaynaklı over kanserli olgularda tümörün biyolojik davranışını belirlemede bir katkısının olmadığı, histolojik derecesinin daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir (1-4). Borderline ve erken evre over kanserlerinde MNA'nın önemli nicel morfometrik prognostik faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (1-4). İleri evre (FIGO III ve IV) yüzey epiteli kaynaklı over kanserlerinde de MNA'nın önemli bir nicel prognostik parametre olduğu bildirilmiştir (1-4). Baak ve ark. erken evre yüzey epiteli kaynaklı over kanserli 102 olguda MNA'yı ($P=0.0002$) VPE ($P=0.16$) ve MAI'ye ($P=0.10$) göre daha anlamlı bulmuşlardır (1). Schueller ve ark. 64 olgulu bir seride akım sitometrisi ile DNA indeksini belirlemişler ve bu indeksin tümörün biyolojik davranışını üzerinde hem erken evre, hem de ileri evre over kanserli olgularda anlamlı olduğunu saptamışlardır (3). Akım sitometrisi veya morfometri ile saptanan DNA indeksinin diğer morfometrik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişler (3). Schueller ve ark. VPE ve MAI ile yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (3). Bizim çalışmamızda da MNA, MAI ve VPE tüm evreler için istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Sonuç olarak, yüzey epiteli kaynaklı over kanserlerinde nicel morfometrik parametreler tümördeki heterojeniteden et-

KAYNAKLAR

1. Brinkhuis M, Meijer GA, Baak JPA: An evaluation of prognostic factors in advanced ovarian cancer. A review. Eds.: Brinkhuis M.: Advanced ovarian cancer quantitative pathologic features in grading and prognosis, first ed., Amsterdam, 1995, pp:10-25.
2. Brugghe J, Baak JPA, Wiltshaw E, Brinkhuis M, Meijer GA, Fisher C: Quantitative prognostic features in FIGO I ovarian cancer patients without postoperative treatment. Gynecologic Oncology, 1997, 68:47-53.
3. Schueller JA, Cornelisse CJ, Hermans J, Trimbos JB, van der Burg MEL, Fleuren GJ: Prognostic factors in well differentiated early stage epithelial ovarian cancer. Cancer, 1993, 71:787-795.
4. Schueller JA, Trimbos JB, vd Burg M, Cornelisse CJ, Hermans J, Fleuren GJ: DNA index reflects the biological behavior of ovarian carcinoma stage I-IIa. Gynecologic Oncology, 1996, 62:59-66.