

Intraduktal Karsinomu Sınıflandırmada ve İnvaziv Duktal Karsinomu Grade'lemede Kullanılan Sistemlerin Gözlemciler Arası Tekrarlanabilirliği

Dr. Nilgün Kapucuoğlu*, Dr. Gülgün Koçak*, Dr. Işın Pak*

ÖZET

Yirmi yedi intraduktal, 52 intraduktal+invaziv duktal ve 1 invaziv papiller karsinoma ait lamalar 3 gözlemci tarafından birbirinden bağımsız olarak tekrar değerlendirilmiştir. Intraduktal karsinom sınıflandırılmasında ve invaziv duktal karsinom grade'lemesinde kullanılan sistemlerde gözlemciler arası uyum araştırılmıştır. Sitonükleer özellikler ve nekroz yaygınlığına göre yapılan değerlendirmede gözlemciler arası uyum iyidir. Diğer sistemlerde ise gözlemci çiftleri arasındaki uyum zayıf ve iyi arasında değişkenlik göstermektedir. Bloom and Richardson grade'lemesi için uyum zayıf, 1 ve 3 nolu gözlemciler arasında ise şans olasılığından bile düşüktür. İnvaziv duktal karsinomda nükleer grade için 2 ve 3 nolu gözlemciler arası uyum iyi, fakat diğer gözlemciler arasındaki uyum kötüdür.

Anahtar kelimeler: meme, duktal karsinoma in situ, sınıflandırma, invaziv duktal karsinom, grade

GİRİŞ

Tarama amaçlı mammografinin kullanımıyla birlikte tüm meme karsinomları arasında görülme oranı %1-5 olan intraduktal karsinom %10-25'e ulaşmıştır (1,2,3). Yapılan çalışmalar intraduktal karsinomun histolojik, radyolojik, biyolojik ve klinik davranış olarak heterojen olduğunu göstermiştir (3,4,5,6,7). Tedavi şekli konusunda da henüz görüş birliği yoktur (8,9).

Klasik olarak intraduktal karsinom yapısal paternine ve nekroz içerip içermemesine göre sınıflandırılmaktadır. Ancak pek çok tümör birden fazla patern gösterdiği için geniş bir mikst grup oluşmaktadır (2,10,11).

Günümüzde intraduktal karsinomun biyolojik davranışı hakkında bilgi verecek, tedaviyi yönlendirebilecek farklı sınıflandırma sistemleri ileri sürülmektedir.

Grade; invaziv duktal karsinomlarda tüm evrelerde, lenf nodu tutulumundan sonra ikinci önemli prognostik parametredir. Histolojik grade'e yöneltilen eleştiriler, onun subjektif bir yöntem olduğu, bu nedenle tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu noktasında odaklanmaktadır (12,13).

* SB Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara

SUMMARY

Interobserver reproducibility of intraductal carcinoma classification and invasive ductal carcinoma grading systems

Twenty seven intraductal, 52 intraductal+invasive ductal and 1 papillary carcinoma were re-evaluated by 3 observers, independently. Interobserver variation for the intraductal classification and invasive ductal carcinoma grading systems were tested. Interobserver agreement was good for systems concerning cytonuclear features and extent of necrosis. But interobserver agreement varied between poor and good for other classification systems. Agreement for Bloom and Richardson's grading was poor and it was less than expected by chance between the 1st and 3rd observers. Interobserver agreement for nuclear grading in invasive ductal carcinoma was good between the 2nd and 3rd observers but agreement between other observers were poor.

Key words: breast, ductal carcinoma in situ, classification, invasive ductal carcinoma, grade

Bu çalışmada intraduktal ve invaziv meme karsinomlarında tedaviyi yönlendirme ve prognostik açıdan önemli olan çeşitli grade'leme sistemlerinde gözlemciler arası uyum incelenerek yöntemlerin tekrarlanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

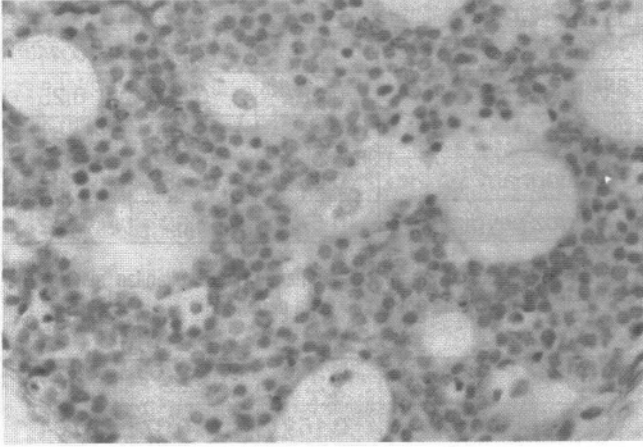
GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 1994-1997 yılları arasında insizyonel biyopsi, total eksizyon ve modifiye radikal mastektomi materyalinde gözlenen 80 intraduktal karsinom ve intraduktal+invaziv duktal karsinomu olgusu çalışma grubunu oluşturmuştur.

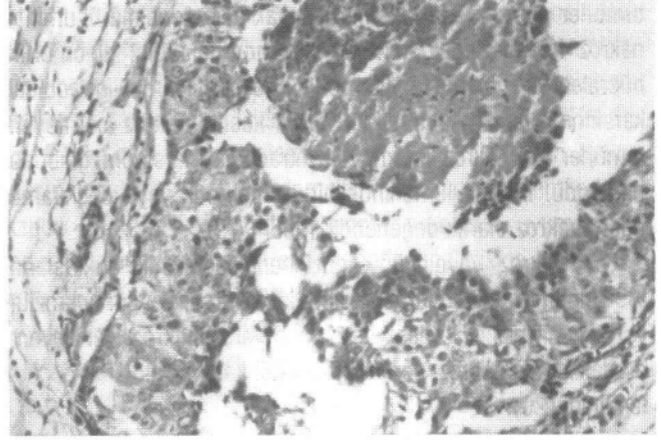
Intraduktal karsinomu sınıflandırmak için klasik yapısal patern yanısıra son yıllarda ileri sürülen sistemler kullanılmıştır.

1) Yapısal paterne göre, lezyonlar komedo, solid, kribri-form, mikropapiller ve papiller olarak sınıflandırıldı.

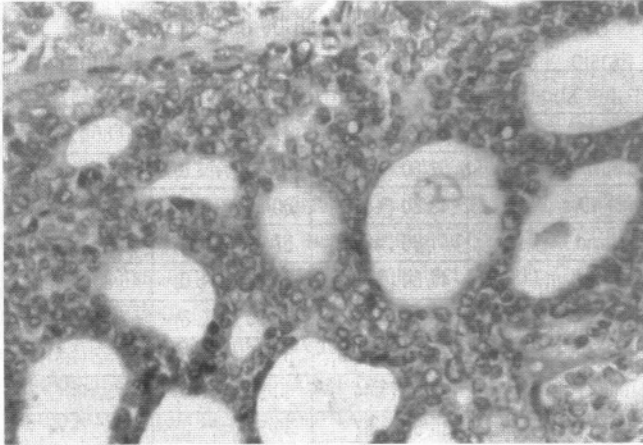
Belirgin nükleer atipi gösteren hücrelerin çevrelediği duktusların lümeninin %50'sinden fazlasında nekroz bulunan



Resim 1 : Sitonükleer yapı ve Holland sistemine göre iyi diferansiye duktal karsinoma insitu (x200, H&E)



Resim 2 : Tüm grade'leme sistemlerinde yüksek grade'li veya grade III olarak değerlendirilen duktal karsinoma in-situ (x100, H&E)



Resim 3 : Sitonükleer yapı ve Holland sistemine göre diferansiye, Van Nuys sistemine göre orta grade duktal karsinoma in-situ (x200, HgE)

olgular komedo karsinom olarak değerlendirildi. Duktus kesitinde, lümeninde %50'den az nekroz varsa tümör nekrozlu solid intraduktal karsinom olarak, solid patern içerisinde gruplandı(14). Diğer tipler klasik kitaplarda tanımlandığı şekilde değerlendirildi (15). Olgular %50'den fazla hakim olan paterne göre sınıflandırıldı. Hakim olan patern yoksa mikst olarak gruplandırıldı.

2) Sitonükleer sınıflandırma; invaziv karsinomlardakine benzer kriterler kullanılarak artan pleomorfizme göre düşük, orta ve yüksek olarak grade'lendiler. Nükleus boyut ve şekli dikkate alındı.

Düşük grade; monomorfik, santral yerleşimli, yuvarlak, belirgin nükleol içermeyen, çok az mitoz gösteren nükleuslar.

Komşu lenfositin 1-3 katı büyüklükte (Resim - 1). Yüksek grade; pleomorfik, düzensiz nükleer membranlı, kaba kromatinli, bir veya birden çok nükleol içeren nükleuslar. Komşu lenfositin 5 katından daha büyükler (Resim - 2). Orta grade; orta derecede pleomorfizm gösterirler, nükleol içerebilirler. Komşu lenfositin 3-5 katı boyuttalar (16) (Resim - 3).

3) Van Nuys sınıflandırılması; nükleer grade 3 olan intraduktal karsinomlar grup 3'ü oluştururlar (Resim - 2). Nükleer grade 1 ve 2 olan lezyonlar ise komedo nekroz gösterip göstermemelerine göre sırasıyla grup 2 (Resim - 3) ve 1 olarak sınıflandırılırlar.

Grade 1 nükleus; difüz kromatinli, belirgin nükleol içermeyen, 1-1.5 eritrosit çapında nükleus olarak tanımlandı. Grade 2; 1-2 eritrosit çapında, kaba kromatinli, nükleol içerebilen, grade 3 ise 2 eritrositten daha geniş çaplı, veziküler, bir veya daha fazla sayıda nükleol içeren nükleus olarak tanımlandı.

Tek tük deskuame veya tek hücre nekrozu komedo nekroz olarak değerlendirilmedi. Nükleuslar en yüksek grade'i gösteren alana göre değerlendirildi (17).

4) Holland sınıflandırması; lezyonlar sitonükleer polarizasyon ve yapısal farklılaşma (hücre polarizasyonu) dikkate alınarak iyi, orta ve az diferansiye olarak 3 gruba ayrıldılar.

İyi diferansiye intraduktal karsinomda, uniform, ince kromatinli nükleuslu hücreler belirgin polarizasyon gösterirler (Resim - 1). Az diferansiye intraduktal karsinomda kaba kromatinli, pleomorfik nükleuslu hücreler, polarizasyon göstermeden organize olurlar (Resim - 2). Orta diferansiye intraduktal karsinomda ise nükleuslar iyi-orta arası özelliklere sahiptirler, kısmen polarite kaybı gösterirler (Resim - 3). Nekroz az diferansiye formun özelliği olmakla birlikte tüm grade'lerde görülebilir (18). Birden fazla farklılaşma görüldüğünde en az farklılaşma gösteren alan esas alındı.

5) Nottingham sınıflandırması; iri , pleomorfik hücrelerle çevrili, lümeni nekrotik debris içeren duktuslardan oluşan tümörler pür komedo karsinom olarak değerlendirildi. Luminal nekroz içeren ancak komedo karsinomdaki gibi pleomorfik hücrelerden oluşmayan tümörler nekroz içeren intraduktal karsinom olarak kabul edildi. Hiç bir kesitte nekroz içermeyen tümörler ise nekroz içermeyen intraduktal karsinom grubunu oluşturdu. Duktus lümeninde birkaç nekrotik veya deskuame hücre nekroz olarak değerlendirilmedi (19).

6) Nekroz yaygınlığı; gözlenen neoplastik duktusların %90'ından fazlasının lümeninde nekroz varsa, yaygın nekrozlu; %10'undan azının lümeninde nekroz varsa nekroz içermeyen; aradakiler ise nekroz içeren intraduktal karsinom olarak değerlendirildi (20).

İnvaziv duktal karsinomlar ise Bloom & Richardson'a (21) göre grade'lenmiştir. İnvaziv karsinomlarda nükleer grade'leme Black'in sisteminin Fisher tarafından yapılan modifikasyonuna göre yapılmıştır. Nükleer grade I; normal duktus epiteline benzer düzgün nükleer membranlı, ince, uniform kromatinli, nükleol içermeyen, hafif iri nükleuslular. Grade 2; nükleer grade 1'in iki katı boyutlu, düzgün nükleer membranlı , nükleol içerebilen nükleuslar, ince kromatinliler, grade 3 nükleuslar ise belirgin pleomorfizm gösteren, hiperkromatik, kaba kromatinli, düzgün nükleer membranları olmayan, belirgin nükleollü çok sayıda mitoz içeren nükleuslardır (22).

Olgular biri tecrübeli (1 nolu gözlemci), ikisi daha az deneyim sahibi (2 ve 3) 3 gözlemci tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi. Sınıflandırma ve grade'leme sistemleri hakkındaki bilgiler kağıtlara yazılı olarak her bir gözlemciye verildi. Her bir vaka için en az 2 en çok 24 ortalama 7 lam değerlendirildi.

Gözlemciler arasındaki uyum kappa testi ile incelendi. Kappa değerleri < 0.00 kötü (şans olasılığından düşük), kappa < 0.40 sınırdaki, 0.40 kappa ≤ 0.75 iyi, 0.75-1.00 mükemmel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

İncelenen 80 olgunun 27'si pür intraduktal, 52'si intraduktal+invaziv duktal karsinom, 1'i invaziv papiller karsinom olarak değerlendirildi.

İnaduktal karsinom grade'lemesinde kullanılan sistemlerde gözlemciler arası uyumu gösteren kappa değerleri tablo-1'de gösterilmiştir. İnaduktal karsinomları grade'lemek için kullanılan sistemlerde 3 gözlemci arasında en yüksek oranda uyum sitonükleer ve nekroz yaygınlığına göre yapılan sınıflandırmalarda bulunmuştur. Ancak bu sistemlerde de uyum iyi derecede kalmıştır.

Diğer sınıflandırma sistemlerine bakıldığında 2. ve 3. gözlemci arasındaki uyum iyi derecede iken 1-2 ve 1-3 nolu

Sınıflandırma	1-2	2-3	1-3
Yapısal	0.22	0.42	0.27
Sitonükleer	0.45	0.54	0.44
Van Nuys	0.28	0.59	0.25
Holland	0.25	0.52	0.21
Nottingham	0.23	0.45	0.28
Nekroz yaygınlığı	0.57	0.60	0.42

Tablo 1 : Intraduktal karsinomu sınıflandırmada kullanılan sistemlerde gözlemciler arası uyumu gösteren kappa değerleri.

	1-2	2-3	1-3
Bloom&Richard	0.16	0.37	0.04
tübül	0.20	0.62	0.08
nükleer pleo.	0.07	0.45	0.01
mitoz	0.30	0.13	0.23

Tablo 2 : Bloom & Richardson ve bu grade'leme sisteminde kullanılan kriterler için gözlemciler arası uyumu gösterir kappa değerleri

	1-2	2-3	1-3
Yapısal	27/80 (%33.8)	44/80 (%55.0)	33/80 (%41.3)
Sitonükleer	51/80 (%63.8)	59/80 (%73.8)	50/80 (%62.5)
Van Nuys	43/80 (%53.8)	60/80 (%75.0)	43/80 (%53.8)
Holland	41/80 (%51.3)	57/80 (%71.3)	39/80 (%48.8)
Nottingham	44/80 (%55.0)	60/80 (%75.0)	45/80 (%56.3)
Nekroz yaygınlığı	58/80 (%72.5)	59/80 (%73.8)	50/80 (%62.5)
Bloom & Richard	26/52 (%50.0)	31/52 (%59.6)	27/52 (%51.9)
Tübül	23/52 (%44.2)	40/52 (%76.9)	22/52 (%42.3)
Nükleer pleo	30/52 (%57.7)	39/52 (%75.0)	32/52 (%61.5)
Mitoz	25/52 (%48.1)	22/52 (%42.3)	21/52 (%40.4)
Nükleer grade	35/53 (%66.0)	40/53 (%70.5)	30/53 (%56.6)

Tablo 3 : İnaduktal ve invaziv duktal karsinom değerlendirilmesinde gözlemcilerin ortak değerlendirmelerinin sayısal dağılımı

gözlemciler arasındaki uyum sınırdadır.

İnvaziv duktal karsinom grade'lemesi ve grade'lemede kullanılan parametrelerde gözlemciler arası uyumu gösterir kappa değerleri tablo-2'de gösterilmiştir.

Bloom & Richardson grade'leme sisteminde tübül formasyonu ve nükleer pleomorfizmin değerlendirilmesinde 1 ve 3, nükleer pleomorfizm değerlendirilmesinde ise 1 ve 2 nolu gözlemciler arasındaki uyum tesadüfi uyumdan bile daha düşüktür (kappa ; 0.00). Sadece tübül formasyonu ve nükleer pleomorfizm değerlendirmesinde 2 ve 3 nolu gözlemciler arasındaki uyum iyi derecededir, Bloom & Richardson içinse kappa değeri 0.37 ile sınırdadır.

Nükleer grade değerlendirilmesinde 1-2, 2-3 ve 1-3 nolu gözlemciler için kappa değerleri sırasıyla 0.21, 0.52, 0.07 olarak bulunmuştur. İki ve 3 nolu gözlemciler arası uyum, 1 ve 2 nolu gözlemciler arası uyum sınırda, 1 ve 3 nolu gözlemciler arasındaki uyum ise tesadüfi olarak beklenen uyumdan daha düşük orandadır.

Intraduktal karsinom sınıflandırılmasında, invaziv duktal karsinom grade'lemede ve nükleer grade'lemede gözlemcilerin ortak değerlendirmelerinin sayısal dağılımı tablo- 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Tarama amaçlı mammografi kullanımının artmasıyla birlikte intraduktal karsinom görülme insidansı artmıştır (1,2,3). Bu artışla birlikte intraduktal karsinomun tedavisini yönlendirip, biyolojik davranışı hakkında bilgi verecek, kriterleri net, tekrarlanabilir grade'leme sistemine ihtiyaç duyulmuştur (2,3,9,17,18). Bu amaçla tümör davranışını gösteren çeşitli biyolojik markırlarla korele edilen veya prognozu bilinen gruplarda prognostik indeks belirlenmesinde kullanılan çeşitli grade'leme sistemleri ileri sürülmüştür.

Intraduktal karsinom değerlendirilmesinde klasik olarak yapısal patern kullanılmaktadır. Bu sistem kullanıldığında farklı serilerde %62'ye varan oranda mikst patern bildirilmektedir (11). Komodo karsinom kötü prognoza, mikropapiller karsinom multisentrisite ve multifokaliteye işaret etse de, mikst grubun prognostik önemi bilinmemektedir (2,4,14,17,22). Lezyonları tanımlamada kullanılan terimler net değildir. Örneğin komodo karsinom hem geniş nekroz içeren intraduktal karsinom hem de nekroz yanı sıra yüksek nükleer grade'li hücrelerden oluşan intraduktal karsinomlar için kullanılmaktadır (2,11). Çoğu patolog tarafından kullanılmakla birlikte lezyonların tanımlanmasında fikir ayrılığı sıklıkla (16,17,24).

Çalışmamızda da gözlemciler arasında %33.8 ve %55 ile en düşük oranda uyumun görüldüğü sınıflandırmadır. Kappa değerleri ise 2. ve 3. gözlemci için iyi (kappa = 0.42), diğer gözlemciler arasında ise zayıftır. Douglas Jones AG ve arkadaşları (16) tarafından yapılan 180 olguluk çalışmada gözlemciler arasında %65.6 oranında uyum görülmüştür.

Yüksek nükleer grade'li olan tümörler genellikle daha büyüktürler, mikrovazyon ve daha yüksek oranda lokal nüks riski taşırlar (1,4,17). Nükleer grade'in anöploid ile korele olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (24). Tek başına intraduktal karsinomu grade'lemede kullanıldığı gibi pek çok grade'leme sisteminde kullanılan parametrelerden biridir. Subjektif bir kriter gibi görünmekle birlikte gözlemciler arasında %29.4 oranında uyumsuzluk görülmüştür ve bu uyumsuzluk büyük oranda düşük ve orta grade'in ayrılmasından kaynaklanmaktadır (16). Çalışmamızda %62.5 ve %73.8 ile en yüksek oranda uyum bu sistemde görülmüştür, bu da literatürde bildirilene yakın bir

orandır. Kappa değerlerine göre uyum iyi derecededir.

Van Nuys sistemi intraduktal karsinomun davranışını belirlemede en güçlü iki parametre olan nükleer grade ve nekrozu bir araya getirmiştir (1,4,14,17,20,25). Ayrımı sorun yaratan düşük ve orta nükleer grade'i aynı grupta toplamıştır. Bu sistem yapılan bir çalışmada gözlemciler arası uyumsuzluğun (%21.1, 38/180) en düşük olduğu sistemlerden biri olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 2. ve 3. gözlemciler iyi bir uyum sergilerken (kappa = 0.59), 1. ve diğer gözlemciler arasındaki uyum sınırdadır. Gözlemcilerin aynı olarak değerlendirdikleri vakaların oranı %53.8 ve %75 ile literatürde bildirilene yakın bir orandır.

Holland sistemine göre az diferansiye intraduktal karsinomlarda olumsuz klinik gidişi gösteren, yüksek proliferasyon oranı, c-erbB-2 ve p53 protein ekspresyonu ve progesteron reseptör yokluğu arasında korelasyon bulunmuştur. İyi diferansiye tümörler bunun tamamen zıddı, orta diferansiye lezyonlar ise arada özelliklere sahiptirler (2). Bu sistem kullanılarak yapılan bir çalışmada gözlemciler arası uyum için iyi olarak değerlendirilen 0.61 kappa skoru elde edilmiştir (10). Çalışmamızda ise 2. ve 3. gözlemciler arasında iyi olarak değerlendirilen 0.52 kappa değeri elde edilmiştir. Ancak 1. ve diğer gözlemciler arasındaki uyum sınırdadır.

Nottingham sistemine göre gözlemcilerin aynı olarak değerlendirdikleri vaka oranı %55.0 ve %75.0 arasında değişmektedir. Bu oran literatürde 180 olguluk bir çalışmada %77.8 olarak bildirilmiştir (16). Nottingham sistemi kullanıldığında çalışmamızda 2. ve 3. gözlemciler arasında uyum iyidir (kappa = 0.45). Diğer gözlemciler arasındaki uyum oranının düşüklüğü nekroz içermiyen grubu tanımlarken, sekresyon ve nekroz ayrımındaki güçlüğü bağlanabilir.

Nekroz yaygınlığına göre yapılan değerlendirmede bir çalışmada %82.3 oranında gözlemciler arası uyum bildirilmiştir (16). Çalışmamızda bu oran %62.5 ve %73.8 arasında değişmektedir. Bu oranlar literatürde bildirilenden düşük olmakla birlikte, kappa değerleri iyi olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada tek parametrenin kullanıldığı sitonükleer grade ve nekroz yaygınlığı sistemlerinde tüm gözlemciler arasında iyi derecede uyum elde edilmiştir. Kullanılan parametre sayısı arttıkça uyum oranı azalmıştır. Bu nedenle intraduktal karsinom sınıflandırılmasında birden çok kriteri birlikte kullanmayan ve/veya net tanımlanmış daha az sayıda kriteri kullanan sistemlerle daha objektif değerlendirme yapılabileceği görüşündeyiz.

Günümüzde intraduktal karsinom rapor edilirken kullanılabilecek evrensel kabul görmüş bir sistem henüz yoktur. 1997 Nisan'ında Philadelphia'da toplanan konferansta intraduktal karsinom rapor edilirken nükleer grade, nekroz, polarizasyon ve yapısal patern gibi histolojik özelliklerin belirtilmesi gerektiği önerisinde bulunulmuştur (26).

İnvaziv duktal karsinomda histolojik grade değerli bir prog-

nostik parametredir (12,13,21,27). Ancak bu konudaki eleştiriler yöntemin subjektifliği konusunda yoğunlaşmaktadır (13,27,28,29). Bloom & Richardson sistemini kullanan ve iki gözlemci arasında uyumu araştıran çalışmalarda sırasıyla %50.6, %54, %66, %72 ve %78 oranında uyum gösterilmiştir (29,30,31,32,33). Çalışmamızdaki uyum ise en düşük %50, en yüksek %55.6 ile literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Altı gözlemci arasında uyumu araştıran bir çalışmada ise kappa değeri 0.30 olarak bulunmuştur (28). Bu çalışmada ise 2. ve 3. gözlemciler arasındaki 0.37 kappa değeri sınırda uyum olarak değerlendirilmiştir ve literatürde bildirilen rakamdan biraz daha iyidir. Birinci ve 2. gözlemci arasındaki uyum ise 0.04 değeri ile şans olasılığından bile zayıftır.

İnvaziv duktal karsinom grade'lemede kullanılan tübül formasyonu ve mitoz sayısı kriterleri Bloom & Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonunda daha net olarak tanımlanmıştır. İncelenen kesitlerde tümörde gözlenen tübül miktarı belirli oranlara göre skorlanmıştır. Nükleer pleomorfizm kriterleri tanımlanmış ve skorlama yapılırken en pleomorfik alanın temel alınması gerektiği belirtilmiştir. Mitoz sayısının tümör periferinde yapılması ve en aktif alandan başlanıp 10 büyük büyütme alanı sayılması gerektiği belirtilmiştir. Kullanılan mikroskopun büyük büyütme alanının boyutuna göre farklı mikroskoplarda farklı mitoz sayılarına değişik skorlar verilmiştir. Elde edilen skorlar Bloom & Richardson sisteminde olduğu gibi toplanmış ve invaziv duktal karsinomlar 3 grade'e ayrılmıştır (13). Nottingham modifikasyonu kullanılan çalışmalarda ise gözlemciler arası uyumda kappa değeri 0.70 ve 0.55 olarak iyi derecede bulunmuştur (27,29). Tecrübeli gözlemciler arasında %90 uyum oranı bildirilmektedir (13). Tübül formasyonu en yüksek oranda gözlemciler arası uyum elde edilen kriterdir. Literatürde 0.45 ve 0.64 gibi kappa değerleri bildirilmiştir (28,29). Çalışmamızda ise 0.62 kappa değeri ile literatürle uyumlu olarak en yüksek uyum oranı bu kriterin değerlendirilmesinde elde edilmiştir. Ancak yine 1. ve 3. gözlemciler arası uyum eksi değerdedir.

Nükleer pleomorfizm için literatürdeki diğer iki çalışmada kappa değerleri 0.19 ve 0.40'dır (28,29). Çalışmamızda ise 2 ve 3 nolu gözlemciler için bu rakam 0.45 ile literatürde bildirilenden biraz daha iyidir. Ancak 1. ve diğer iki gözlemci arasındaki uyum şans olasılığından bile zayıftır. Diğer çalışmalarda da en düşük uyum nükleer pleomorfizmde görülmüştür.

Bloom & Richardson mitoz sayımında net kriterler getirmemişlerdir. Mitoz sayımına hiperkromatik nükleusları da katmışlardır. Bu çalışmada mitoz sayımında uyum sınırdadır (kappa=0.31-0.13). Literatürde 0.42, 0.52 gibi iyi olarak

kabul edilen kappa değerleri bildirilmiştir (28,29). Ancak kesit kalınlığı, mitoz tanımlamada kullanılan kriterler, sayım için harcanan zaman mitoz sayımını etkilediği bilinen faktörlerden bazılarıdır (34). Fiksasyon gecikmesi ve kesit niteliğine bağlı olumsuz nedenlerle çalışmamızda sağlıklı mitoz ve hiperkromatik nükleus değerlendirilmesi yapılamamış olabilir.

İnvaziv duktal karsinomda nükleer grade'in S-faz fraksiyonu ile korele olduğu ve önemli bir prognostik parametre olduğu bildirilmektedir (22,35).

Cutler SJ ve arkadaşları (35) tarafından yapılan bir çalışmada invaziv karsinomlarda nükleer grade değerlendirilmesinde, tecrübeli ve iki tecrübesiz gözlemci arasında %67 ve %60 oranında uyum görülmüştür. Çalışmamızda ise 2. ve 3. gözlemci arasındaki uyum iyi iken (kappa = 0.52), diğer gözlemciler arası uyum ise sırasıyla sınırda ve çok zayıftır (kappa = 0.21 ve 0.07). Gözlemcilerin aynı olarak değerlendirdikleri vaka oranları ise %66.0 (1.-2. gözlemci), %70.5 (2.-3. gözlemci) ve %56.6 (1.-3. gözlemci) ile literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Ancak Cutler SJ ve arkadaşlarının (35) çalışmasında da kriterlerin tecrübeli gözlemci tarafından anlatılıp mikroskopta lamaların tartışılmasından sonra tecrübesiz gözlemcilerden birinde bu uyum %47' den %60'a yükselmiştir. Bölümümüzde bu sistem rutin olarak kullanılmamaktadır ve kriterler yazılı metinlerden okunmuş, ardından çalışmaya başlanmıştır. Sistem konusundaki tecrübesizlik nedeniyle bazı gözlemciler arasında düşük oranda uyum gözlenmiş olabilir.

Bu çalışmada her bir vaka için ortalama 7 lam değerlendirilmesi, değerlendirilecek olan alanın işaretlenmemiş olması ve gözlemcilerin kullanılacak sınıflandırma ve grade'leme sistemlerini okuduktan sonra eğitim mikroskobu başında tartışmadan uygulamaları, uyum oranının düşük çıkmasını etkilemiş olabilir. Ancak bu yöntem rutin çalışmaya daha yakın olduğu için tercih edilmiştir. Çalışmamızda daha az deneyim sahibi gözlemciler arasındaki uyum daha yüksektir ve literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Bu da deneyimli patoloğun yılların getirdiği alışkanlıkla yazılı olanlar dışında istem dışı bazı kriterleri kullanmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak özellikle intraduktal karsinom rapor edilirken günümüzde hala netleşmemiş grade'leme sistemlerinden birini kullanmak yerine Philadelphia konferansı sonucunda belirtilen, tümörün davranışı hakkında bilgi verdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiş olan parametrelerin yazılması ve invaziv duktal karsinom grade'lemesinde de kriterleri net olan Nottingham modifikasyonunun kullanılmasının daha aydınlatıcı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Lagois MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-624.
- Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, Springall RD, Millis RR. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 199-207.
- Zafrani B, Leroyer AL, Fourquet A, Laurent M, Trophime D, Validire P, et al. Mammographically-detected ductal carcinoma in situ of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 208-214.
- Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, Prestipino A, Sohn SE, Singer JS, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
- Cocker AP, Horrocks C, Gilmour AS, Ellis IO, Dowle CS, Elston CW, et al. Flow cytometric and histological analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1990; 77: 564-567.
- Ottesen GL, Gravesen HP, Blichert-Toft M, Zedeler K, Andersen JA. Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1183-1196.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continues local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995; 76: 1197-1200.
- Fechner RE. One century of mammary carcinoma in situ. What have we learned? *Am J Clin Pathol* 1993;100: 654-661.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267- 2274.
- Quinn CM, Ostrowski JL, Parkin GJS, Horgan K, Benson EA. Ductal carcinoma in situ of the breast: the clinical significance of histological classification. *Histopathology* 1997; 30:113-119.
- Quinn CM, Ostrowski JL. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1997; 50: 596-599.
- Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(Suppl 1): S3-S8.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer.I.The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- Bellamy COC, Mc Donald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of the breast. The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993; 24: 16-23.
- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. (Vol 2) St Louis: Mosby, 1996; 1596-1601.
- Jones-Douglas AG, Gupta SK, Attanoos RL, Morgan JM, Mansel RE. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associated invasive carcinoma. *Histopathology* 1996; 29: 397-409.
- Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154- 1157.
- Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, et al. Ductal carcinoma in situ:a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-180.
- Poller DL, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP, Elston CW, BlameyRW, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994; 7: 257-262.
- Douglas-Jones AG, Schmid KW, Bier B, Horgan K, Lyons K, Dallimore ND, et al. Metallothionein expression in ductal carcinoma in situ of the breast. *Hum Pathol* 1995; 26: 217-222.
- Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-376.
- Dabbs DJ. Ductal carcinoma of breast. Nuclear grade as a predictor of S-phase fraction. *Hum Pathol* 1993; 24:652-656.
- Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson ED, Furmanski M, Gamagami P, Colburn WJ, et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 28: 630-634.
- Killeen JL, Namiki H. DNA analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. A comparison with histologic features. *Cancer* 1991; 68: 2602-2607.
- Mack L, Kerkvliet N, Doig G, O'Malley FP. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erbB2, bcl-2 and Ki-67. *Hum Pathol* 1997; 28:974-979.
- Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, Connolly J, Ellis IO, Eusebi V, et al.Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1997; 28: 1221-1225.
- Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer* 1994; 73: 2765-2770.
- Delides GS, Garas G, Georgoulis G, Jiotziotis D, Lecca J, Liva T, et al. Intralaboratory variations in the grading of breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106:126- 128.
- Frierson HF, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 195-198.
- Theissig F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W. Histological grading of breast cancer. Interobserver, reproducibility and prognostic significance. *Path Res Pract* 1990; 186: 732-736.
- Marvey JM, De Klerk NH, Sterrett GF. Histological grading in breast cancer: interobserver agreement, and relation to other prognostic factors including ploidy. *Pathology* 1992; 24: 63-68.
- Stenkvist B, Westman-Naeser S, Vegelius J, Holmquist J, Nordin B, Bengtsson E, et al. Analysis of reproducibility of subjective grading systems for breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1979; 32: 979-985.
- Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD, MacKinnon D. Observer variation in histological grading of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 21-23.
- Van Diest PJ, Baak JPA, Matze-Cok P, Wisse-Brekelmans ECM, Van Galen CM, Kurver PHJ, et al. Reproducibility of mitosis counting in 2469 breast cancer specimens: results from the multicenter morphometric mammary carcinoma project. *Hum Pathol* 1992; 23: 603-607.
- Cutler SJ, Black MM, Friedell GH, Vidone RA, Goldenberg IS. Prognostic factors in cancer of the female breast. II. Reproducibility of histopathologic classification. *Cancer* 1966;19: 75-82.