

Lobüler Meme Karsinomlarında Ortalama Nükleer Volümün Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi

The Relation of Mean Nuclear Volume with Other Prognostic Factors in Lobular Breast Carcinomas

Sülen Sarioğlu¹ E. Çağnur Ulukuş¹ Özgül Sağol¹ Tülay Canda¹
Ömer Harmancıoğlu² Mehmet Şen³ Pınar Balcı⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı/İzmir

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Genel Cerrahi Anabilim Dalı

³Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

⁴Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Özet: Lobular karsinomalar için prognostik önemi bulunan histolojik derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Ortalama nükleer volümün (ONV) morfometrik değerlendirilmesi lobular karsinomların kötü prognozlu grubunu tanımlamada yeni bir boyut olabilir. ONV ve meme karsinomlarında prognostik önemi olduğu bilinen parametrelerin ilişkisini araştırmak amacıyla 19 saf lobular meme karsinomu olgusu seçilmiş ve ONV morfometrik olarak belirlenmiştir. Sonuçlar tümör çapı, lenf düğümü metastazı yanı sıra mitoz, nükleer grade, lenfatik ve kan damarı invazyonu, östrojen reseptör ekspresyonunun ilişkisini saptamak amacıyla Spearman iki yönlü korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. ONV ile tümör çapı ve lenf düğümü metastazı, mitoz, nükleer derece, lenfatik/kan damarı invazyonu ve östrojen reseptör ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar ONV'nin lobular karsinomlar için prognostik faktör olarak öneminin bulunmadığı yönündedir.

Anahtar Sözcükler: Lobüler karsinom, ortalama nükleer volüm, morfometri, stereoloji

Summary: Histopathologic grading system with prognostic significance is lacking for lobular breast carcinomas. The morphometric evaluation of the mean nuclear volume (MNV) is a new aspect, which may help to identify lobular carcinomas with worse prognosis. In an attempt to clarify the relationship of MNV and prognostic parameters important for breast carcinomas, 19 pure lobular carcinoma cases were selected. MNV was determined by morphometry and the results were correlated with tumor diameter and lymph node metastasis, as well as, mitosis, nuclear grade, lymphatic and blood vessel invasion and estrogen receptor expression by Spearman's two-tailed correlation analysis. There was no correlation between MNV and tumor diameter, lymph node metastasis, mitosis, nuclear grade, lymphatic/blood vessel invasion and estrogen receptor expression. These findings argues against the importance of MNV as a prognostic factor for lobular breast carcinomas.

Key Words: Lobular carcinoma, mean nuclear volume, morphometry.

Meme karsinomlarının histolojik olarak derecelendirilmesinin özellikle duktal tip karsinomda tümör davranışını ve seyrini belirlemede değeri olduğu gösterilmiştir (1). Fakat Bloom ve Richardson tarafından tanımlanan bu yaygın derecelendirme sisteminin yararlılığı özel histolojik tipteki karsinomlarda sınırlıdır (2-4). Memenin saf lobüler karsinomlarında henüz kabul edilmiş bir derecelendirme sistemi yoktur. Bu nedenle güvenilir histopatolojik bulguların araştırılması sürmektedir (4,5). Meme karsinomlarının prognozla ilişkili malignitesinin derecelendirilmesi için uygulanabilir ve kesin özellikteki çeşitli histopatolojik parametrelerin kantitatif olarak derecelendirilmesi üzerinde durulmaktadır. Birçok çalışmada nükleus büyüklüğünün meme tümörlerinin biyolojik agresivitesi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Doku kesitlerinde morfometrik olarak ölçülen ortalama nükleer volümü içeren nükleer skorlamalar, bu kriterlerin meme karsinomlu hastalarda prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir (6,7). Saf lobüler meme karsinomlarında nükleer volümün prognozla ilişkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır, ancak umut vericidir.

Bu çalışmanın amacı stereolojik yöntemle ortalama nükleer volümün (ONV) ölçülmesi, bunun kan damarı invazyonu, lenf damarı invazyonu, nükleer derece, mitotik derece, tümör boyutu, ve lenf düğümü tutulumu ve yaş ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

1991-Şubat - 1999 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Kanseri Giubunda 904 meme kanseri olgusu incelenmiştir. Bu olguların 30'unu saf invaziv lobüler karsinom oluşturmaktadır. Bunların arasından çalışmaya parafin blokları değerlendirilebilen 23 olgu alınmıştır. Yaş, tümör boyutu ve lenf düğümü tutulumu, östrojen ve progesteron reseptör durumu patoloji rapor arşivinden saptanmıştır. Bu olgularda hematoksilen-eosin boyalı kesitlerde, klasik duktal karsinom derecelendirme yöntemi olan Bloom-Richardson sisteminin önerdiği şekilde mitoz ve nükleer derece belirlenmiştir (8,9). Ayrıca tüm kesitlerde kan ve lenf damarı invazyonu değerlendirilmiştir. ONV'ü hesaplamak için 40 büyütmele objektifle elde edilen mikroskopik görüntü, mikroskoba takılan monitöre CCD kamera ile aktarılmıştır. Ölçümler Gundersen ve ark.'nın (10) tanımladıkları yöntemle yapılmıştır. Seçilen görüntü alanı üzerine, çizgileri ve noktaları içeren bir grid ve üzerine oryantasyonu sağlayacak ikinci bir gridden oluşan 2 saydam üstüste

yerleştirilmiştir. Nükleer profille çakışan her nokta için, kesişen uzunluk boyunca 15 kategori içeren bir cetvel ile ölçüm yapılmıştır. Her kesit için en azından 50 kesişen nokta sayılmış, her boyut kategorisine düşen nükleus sayısı belirlenmiştir. Her kategoriye düşen nükleus sayısı o sınıf için saptanmış sabit bir katsayı ile çarpılmış (=G) ve sonuçta g değeri F değerleri toplamına bölünerek (Io) hesaplanmıştır. Daha sonra aşağıdaki formülle ONV belirlenmiştir:

$$ONV: \frac{\pi}{3} \times \frac{i \cdot 1000 / 3\mu}{3 \times Lo}$$

Yöntemin hata katsayısı %5'in altında tutuldu. İstatistiksel analiz için SPSS kullanılarak, Spearman (s) ve Pearson (p) çift yönlü korelasyon testiyle değerlendirilme yapılmıştır.

Sonuçlar

Olguların ortalama yaşı 52.75 (33-68) arasındadır. Bunların 6'sı (% 31.6) evre 1, 8'i (% 42.1) evre 2, 3'ü (% 15.8) ise evre 3 ve 2'si (%10.57 evre 4 tümörlü hastalardır. Lenf düğümü evreleri, 7 olguda (% 43.8) 1, 4 olguda (%25) 2 olup, 5 olguda (% 31.3) lenf düğümü metastazı yoktur. 3 konsültasyon olgusunda ise lenf düğümü evresi saptanamamıştır. Östrojen reseptörü, olguların 11'inde (% 61.1) pozitif, 7'sinde (% 38.9) negatiftir. Olguların 1'inin östrojen reseptör bilgisi yoktur. Olguların 12'sinde (% 63.2) lenf damarı invazyonu saptandı, 7'sinde ise (% 36.8) yoktu. 4 (% 21.1)'ünde kan damarı invazyonu görüldü, 15'inde (%78.9) ise yoktu. Mitoz derecesi 15'inde (% 78.9) 1, 3'ünde (% 15.8) 2 ve 1'inde (% 5.3) 3'dü. Nükleer derece 2 olguda (% 10.5) 1, 12 olguda (% 63.2) 2, 5 olguda (% 26.3) 3'dü (Tablo I).

ONV ile tümör boyutu (p=0.258), lenf düğümü tutulumu (P=0.231), kan damarı invazyonu (p=0.962), lenf damarı invazyonu (p=0.871), nükleer derece (p=0.248) ve mitoz (%0.069) karşılaştırıldığında Spearman Çift Yönlü Korelasyon Analiz Testi'yle anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma

Saf invaziv lobüler karsinomların sıklığının az olması bu olgulardaki prognostik bulguların saptanmasını güçleştirmektedir. Meme karsinomları için geçerli olan prognostik kriterlerin yanısıra, invaziv lobüler karsinom için histopatolojik alttürlerin öneminden de söz edilmektedir (11).

Tablo I. Lobüler Karsinom olgularının ortalama nükleer volüm (ONV), mitoz, nükleer derece, östrojen reseptörü (ER), tümör ve lenf düğümü evresi, kan ve lenf damarı invazyonu verilerinin dağılımı. (x: bilinmeyen veriler)

| Biopsi | MNV | Mitoz | Nükleer derece | ER | Tümör evresi | Lenf düğümü evresi | Kan damarı invazyonu | Lenf damarı invazyonu |
|----------|--------|-------|----------------|----|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| 9265/92 | 320.1 | 1 | 2 | + | 1 | Nx | - | - |
| 3004/97 | 347.0 | 2 | 3 | + | 1 | 2 | - | + |
| 6542/97 | 228.6 | 1 | 3 | - | 3 | 2 | - | + |
| 8837/96 | 128.7 | 1 | 2 | + | 2 | 0 | + | - |
| 11890/96 | 231.8 | 1 | 3 | + | 1 | 0 | - | + |
| 9567/96 | 267.3 | 1 | 3 | - | 2 | Nx | - | + |
| 9221/95 | 306.1 | 3 | 2 | - | 1 | 0 | - | - |
| 11170/95 | 397.5 | 1 | 2 | - | 2 | 1 | - | + |
| 5725/95 | 397.5 | 2 | 3 | + | 2 | Nx | + | + |
| 9280/94 | 107.1 | 1 | 2 | + | 2 | 0 | - | - |
| 8862/97 | 248.6 | 2 | 2 | + | 4 | 1 | + | + |
| 6949/97 | 177.3 | 1 | 2 | x | 2 | 2 | - | + |
| 5971/96 | 200.0 | 1 | 2 | + | 2 | 1 | + | + |
| 16235/97 | 94.04 | 1 | 2 | + | 3 | 1 | - | + |
| 7540/98 | 247.1 | 1 | 2 | + | 1 | 1 | - | + |
| 5430/98 | 101.42 | 1 | 1 | + | 1 | 1 | - | + |
| 6715/98 | 187.82 | 1 | 2 | - | 2 | 0 | - | - |
| 9915/98 | 331.9 | 1 | 1 | - | 3 | 1 | - | - |
| 15576/98 | 385.5 | 1 | 2 | - | 3 | 2 | - | - |

Bu alttürler şunlardır: 1) Klasik 2) Solid 3) Alveoler 4) Tubulolobüler 5) Mikst. Olgularımızın çoğunun klasik ve mikst türde olması nedeniyle, bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır. Lobüler karsinomların derecelendirilmesinde süren başarısızlık, stereolojinin ümit verici bir yöntem olarak kullanılmasına yol açmıştır.

Stereolojik metodlar morfolojik bulguların sayısal verilere dönüştürülmesinde güvenilir yöntemler olarak son yıllarda pek çok çalışmada kullanılmaktadır. Malign melanomlar ve mesane tümörleri gibi tümörlerde ONV'ün tümör derecesi ve prognoz ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (10,12). Ancak meme tümörlerinde özellikle lobular karsinomlarda literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ladearl ve ark.'nın (1) yaptıkları lobüler karsinomlardaki kantitatif histopatolojik değişkenlerin araştırıldığı çalışmada; ONV değerlendirilmiş ve tek değişkenli analizde mitoz, nükleer derece ve nükleer profil alanı ile nükleer volüm oranı ile birlikte prognozla ilişkileri araştırılmıştır,

ve tümü prognozla ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli cox analizinde ise ONV; mitotik indeks, nükleer derece ve hastalık evresinin prognozu belirlemede bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır.

Sunulan çalışmada ise hastalığın seyri ile ilgili verilerin yetersizliği nedeniyle bu yönde değerlendirme yapılamamıştır. Ancak, prognoza etkili olarak kabul edilen diğer temel verilerden tümör boyutu ve lenf düğümü tutulumu ile ilişki araştırılmıştır. Ayrıca histopatolojik önemli parametreler olan mitoz, nükleer derece, ER, lenf ve kan damarı invazyonu da ele alınmıştır.

Meme karsinomları içinde saf lobular karsinomların sayısının oldukça az olmasına bağlı, çalışmamızdaki olgu sayısı da az olmakla birlikte, stereolojik olarak saptanan ONV'ün bu hastalık grubunda diğer prognostik faktörlerle ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç lobular karsinomlarda tümör derecelendirmesinde kantitatif verilerin yardımcı olabileceği fikrini desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Ladekarl M. Prognostic, Quantitative Histopathologic variables in Lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1993; 72: 2602-11.
2. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
3. Delides GS, Garas G, Georgouli G, Jiortziotis D, Lecca J, Liva T, et al. Intralaboratory variations in the grading of breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 126-8.
4. Theissig F, Kuzze KD, Haroske G, Meyer W. Histological grading of breast cancer: interobserver reproducibility and prognostic significance. *Path Res Pract* 1990; n 186: 732-6.
5. Stenkvist B, Westman-Naeser S, Vegelius J, Holmquist J, Nordin B, Bengtsson E, et al. Analyses of reproducibility of subjective grading systems for breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1979; 32: 979-85.
6. Baak JPA, van Dop H, Kurver PHJ, Hermans J. The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. *Cancer* 1983; 56: 374-82.
7. Mahle BO, Skjærven R. A prognostic index based on the mean nuclear area of breast cancer cells and efferent vascular invasion in the axillary nodes. *Diagn Histopathol* 1983; 6: 221-8.
8. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1990; 19: 403-410.
9. Frierson HF Jr, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC. 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.
10. GuiderseN HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Ewans SM, Korbo L, Marcussen N et al. The new stereology tools: disector, fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scan* 1988; 96: 857-881.
11. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW. Invasive lobular carcinomas of the breast-the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989; 60: 605-609.
12. Stresen FB. Stereological estimation of nuclear volume in benign melanocytic lesions and cutaneous malignant melanomas. *Am J Dermatopathol* 1989; 11(6): 517-27.
12. Stresen FB. Stereological estimation of nuclear volume in benign melanocytic lesions and cutaneous malignant melanomas. *Am J Dermatopathol* 1989; 11(6): 517-27.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Sölen Sarıoğlu
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
İnciraltı / İzmir
Tel: 259 59 59 / 34 01
