

İnfiltratif Tip Meme Karsinomlarında Prognozu Etkileyen Faktörler

Dr. Ş. Hakan ONMUŞ (1), Dr. S. Hale ONMUŞ(2), Doç. Dr. Erol Rüştü BOZKURT(3),
Op.Dr.Güngör ALKAN(4), Op.Dr.Mücahit ATMANOĞLU(5)

ÖZET

Bu çalışmamızda progrozdaki belirgin rolü ve diğer parametrelerle ilişkisi sebebiyle aksiller lenf bezi metastazını esas alarak prognostik parametrelerden perinodal yayılım varlığı, histolojik ve nukleer gradeleme yöntemleri, tumor sınırlarının tipi gibi kriterleri değerlendirdik. bu parametrelerin aksiller lenf bezi metastazı varlığı ile ilişkisini saptayarak prognozdaki rollerin göstermeye çalıştık. aksiller lenf bezi metastazı varlığında kapsul dışına tumor dokusunun invaze olmasının prognozu olumsuz etkilediği, nukleer ve histolojik grade belirtilmesinin prognozunun belirlenmesine önemli katkıları olduğu, bu alanda histolojik grade'in nukleer grade'den daha hassas olduğu, makroskopik e mikroskopik olarak itici tipte sınır oluşturan olguların infiltran tipte sınır oluşturan olgulara göre belirgin derecede iyi prognoz riski taşıdığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanserinde prognoz, aksiller lenf nodu metastazı, histolojik ve nukleer gradeleme, tumor sınır tipi.

SUMMARY

Related factors in prognosis of infiltrative breast cancers.

In this study, we evaluated the presence of perinodal invasion, histologic and nuclear grading and the types of tumor borders based on the axillary lymph node metastasis as the main focus due to its dominant role in prognosis and to its relation ship with other parameters. We tried to find out the relation of these parameters and the presence of axillary lymph node metastasis it has been concluded that when perinodal tumor invasion takes place the prognosis is negatively influenced, that nuclear and histologic grading contributes to the determination of prognosis, that histologic grading is superior to nuclear grading and that the pushing type tumor borders have better prognosis risk than the infiltrating type.

Key Words: Prognosis of breast cancer; axillary lymph node metastasis, histologic and nuclear grading, types of tumor borders.

GİRİŞ

Kanser prognozunu etkileyen faktörler 20. yüzyıl başından bu yana tartışılmaktadır. Konu her geçen gün yeni boyutlar kazanmaktadır. Hamlin'in belirttiği gibi, ilk kez 1920 yılında Broder kanserin biyolojik davranışının, kendine özgü habaset gücüne bağlı olduğuna ve histolojik diferansiyasyon derecesinin, habaset potansiyelini en iyi yansıtan faktör olduğunu belirtir.

Lenf bezinin morfolojik değerlendirilmesi için en basit kriter olarak metastazlı lenf bezi sayısı öne sürülmektedir (1,2,3). Aksiller lenf bezi metastazı sayısı 3 ve altında olanlar ile 4 ve üzerinde olanlar şeklinde

ele alındığında, aksiller lenf bezi metastazlı olgularda belirgin prognoz farkı beklenen çalışmalara dayanarak temel prognostik faktör olarak metastazlı lenf bezi sayısının esas olarak olguları inceledik.

Prognoza etkili olduğu öne sürülen parametrelerden tümör sınırlarının tipi (4,5,6); mikroskopik gradelemede histolojik ve nukleer gradeleme yöntemlerini (7,8,9,10,11), perinodal yayılım varlığını primer metastatik bölge olarak aksiller lenf metastazı sayısı ile karşılaştırdık ve ilişkisini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

1989 yılından 1993 yılı 6. ayına kadar geçen 4.5 yıl içinde SSK, İstanbul Hastanesi 1. Cerrahi Kliniğinde toplam 84 hastaya simple mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır.

Bu hastalar ya önceden patolojik tanısı konmuş ya da peroperatif frozen-section ile değerlendirilmiş olgulardı. Ancak bu hastalardan 20 tanesi araştırılması kararlaştırılan kriterlere ait bilgileri dosyalarında içermediklerinden bu çalışma dışında bırakıldılar.

SSK İstanbul Hastanesi

(1) Cerrahi Kl. Asistanı

(2) Patoloji Lab. Asistanı

(3) Patoloji Lab. Şefi

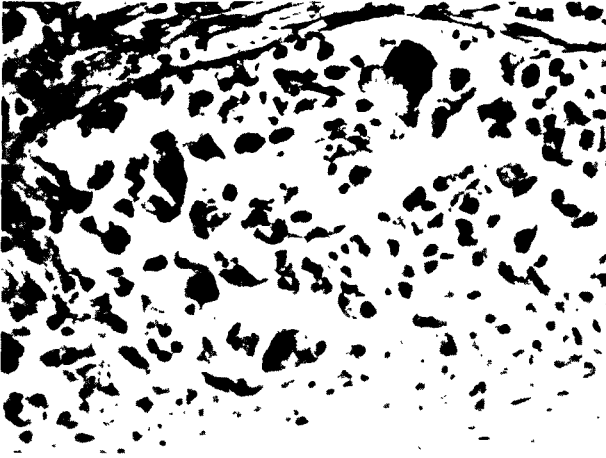
(4) 1. Cerrahi Kl. Şef Yrd

(5) 1. Cerrahi Kl. Şefi

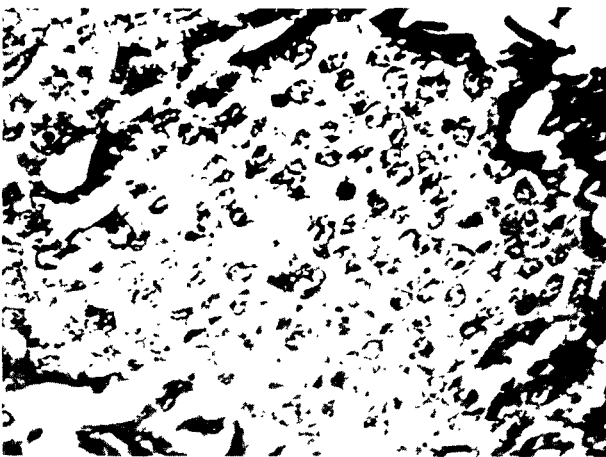
Kalan 64 olguya ait bulgular retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Tümörün periferik büyüme şeklinin infiltran veya itici tipte oluşu: Tümör dokusunun çevre yağbağ dokusu ya da meme dokusu ile oluşturduğu sınırın düzgün olduğu olgular itici tip, diğerlerini infiltran tip olarak kabul edildi.

2. Nükleer Grade: Black ve arkadaşlarının (12) önerdiği nükleer diferansiyasyon derecelendirmesi yapıldı. Buna göre nükleusları belirgin derecede büyük, düzensiz sınırlı, kaba kromatinli, belirgin nükleuslu karsinomlar, I (Nükleer Grade I) olarak değerlendirildi. Nükleusları normal interlobüler terminal duktus hücrelerinin duktuslarına benzeyen hücreli karsinomlar III (Nükleer Grade III) bu iki uç arasında nükleus özellikleri gösterenler II (Nükleer Grade II) olarak derecelendirildi (Resim 1).



3. Histolojik Grade: Bloom ve Richardson'un (13) önerdiği yöntemde tüp yapım derecesine, nükleus pleomorfizmine ve hiperkromazisine, mitotik figürlerin sıklığına bakılarak bu hücreler hafiften ağıra doğru histolojik grade, I,II,III olarak derecelendirildi (Resim 2).



4. Aksiller lenf bezi metastasının varlığı, varsa sayısı ve buna göre gruplandırılması aksiller bölgeye

ait yağlı dokudaki lenf bezlerinden aksiller seviyeleri, dikkate alınmaksızın histolojik kesitlerinde tumor metastazı içerenler sayıldı. Hastalar bu bölgede lenf bezi içermeyenler, 1-3 lenf bezi içerenler, 4 ve daha çok lenf bezi metastazı içerenler şekilde 3 gruba ayrılır. Ana prognostik kriter olarak ele aldığımız bu parametredeki 3 grup hasta diğer tümöz edilen klinik ve patolojik bulgu parametreleri ile karşılaştırılmaya çalışıldı.

BULGULAR

64 olgu periferik büyüme şekillerine göre değerlendirildiğinde 17'si itici tipte, 47'si infiltran tipteydi. Aksiller lenf bezi metastazı ile karşılaştırıldığında metastazsız 20 olgudan 11 tanesi itici, 9'u infiltran tipte metastazlı 44 olgudan 6'sı itici, 38'i infiltran tiptedir. İtici tipte metastazlı olgulardan 2'sinde 4'ten az sayıda, 4'ünde 4 ve daha fazla sayıda aksiller lenf bezi metastazı vardı. İnfiltran tipte metastazlı olguların 19'unda 4'ten az sayıda 19'unda 4 ve daha fazla sayıda aksiller lenf bezi metastazı vardı (Tablo 1).

Tablo 1. Tümör sınırının tipi ve aksiller lenf bezi metastazı varlığı ile metastaz lenf bezi sayısı arasındaki ilişki

Tümör Sınırı	Metastazsız Olgu Sayısı	Metastazlı Toplam Olgu	Metastaz Sayısı<4	Metastaz Sayısı>4	Toplam
İtici Tip	11	6	2	4	17
Infiltran Tip	9	38	19	19	47
Toplam	20	44	21	23	64

Kanserli hücrelerin nükleus diferensiyasyon derecelendirilmesi yapılarak bir diğer prognostik parametre olarak lenf bezi metastazı ile karşılaştırıldı. Buna göre nükleer grade I olan 10 olgu vardı. Bu olgulardan 5 tanesinde aksiller lenf bezi metastazı gözlenmezken 5 kişide vardı. Metastazlı olguların 2'sinde 4'ten az ve 3'ünde 4 ve daha fazla sayıda aksiller lenf bezi metastazı vardı. Nükleer grade II olan 34 olgunun dokusunda aksiller lenf bezi metastazı yokken 25'inde vardı. Metastazlı olguların 15'inde 4'ten az ve 10'unda 4 ve daha fazla sayıda lenf bezi metastazı vardı. Nükleer grade III olarak değerlendirilen 20 olgunun ise 6'sında aksiller lenf bezi metastazı bulunmazken, 4'ten az sayıda metastaz içeren 4 olgu, 4 ve daha fazla metastaz içeren 10 olgu olmak üzere 14 olguda metastaz vardı (Tablo II).

Tablo 2. Tümörü hücrelerde belirlenen nükleer grade ile aksiller lenf bezi metastazı arasındaki ilişki

Nükleer Grade	Metastazsız Olgu Sayısı	Metastazlı Toplam Olgu	Metastaz Sayısı<4	Metastaz Sayısı>4	Toplam
NGI	5	5	2	3	10
NGII	9	25	15	10	34
NGIII	6	14	4	10	20
Toplam	20	44	21	23	64

Daha önce açıklanan özelliklere göre belirlenen histolojik gradelerine göre tümörler ayrıldığında 14 histolojik grade I, 41 histolojik grade II, 9 histolojik grade III olgu vardı. Histolojik grade I olguların 8'inde aksiller lenf bezi metastazı gözlenmezken 6'sında mevcuttu. 6 olgunun 3'ünde 4'den az 14'ünde 4 ve daha fazla sayıda lenf bezinde metastaz vardı. Nükleer grade II olguların birinde aksiller lenf bezi metastazı yokken 8'inde vardı. Metastazlı nükleer grade II olguların 2'sinde 4'ten az sayıda, 6'sında 4 ve daha fazla sayıda aksiller lenf bezinde metastaz vardı (Tablo III).

Tablo 3. Tümörde belirlenen histolojik grade ile aksiller lenf bezi metastazı arasındaki ilişki

Histolojik Grade	Metastazsız Olgu Sayısı	Metastazlı Toplam Olgu	Metastaz Sayısı <4	Metastaz Sayısı >4	Toplam
NGI	8	6	3	3	14
NGII	11	30	16	14	41
NGIII	1	8	2	6	9
Toplam	20	44	21	23	64

Aksiller lenf bezi metastazlı olgulardan perinodal yayılım varlığı prognoz açısından değerlendirildi ve ayrı bir parametre olarak ele alındı. 64 olgunun 44'ünde aksiller lenf bezi metastazı vardı. Bunlardan 4'ten az sayıda lenf bezinde metastaz olan 21 olgunun 19'unda perinodal yayılım yok, 2'sinde vardı. 4 ve daha fazla sayıda aksiller lenf bezi metastazı bulunan 23 olgunun 16'sında perinodal yayılım yokken 7'sinde vardı (Tablo IV).

Tablo 4. Aksiller lenf bezi metastazlı olguda metastazlı lenf bezi sayısı ile perinodal yayılım ilişkisi

Perinodal Yayılım	<4	>4	Toplam
Yok	19	16	35
Var	2	7	9
Toplam	21	23	44

TARTIŞMA

Meme kanserlerinde tümör sınırının tipine göre olgular itici ve infiltran tipler olarak ayrıldığında infiltran tipteki olgularda aksiller lenf bezi metastazı riskinin çok fazla bulunduğu buna karşın itici tipte tümör gelişmesinde aksiller lenf bezi metastazlarını daha az oluşturduğu görüldü. Bu sonuçlar, literatürle paralel (4,5,6) uyumluluk göstermektedir. Buna göre makroskopik ve mikroskopik olarak tümör sınırlarının taşıdığı özelliklerin prognozu doğrudan etkileyebilecek düzeyde belirleyici değer taşıdığı gözlemlendi.

Tümörlü olgularda değerlendirilen nükleer grade arttıkça aksiller lenf bezi metastazı bulunan olguların sayısının metastaz içermeyen olgulara göre daha anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. Aksiller lenf bezi me-

tastazlı olgularda metastazlı lenf bezi sayısı ve nükleer grade arasında doğru orantılı artan anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Bu sonuçlar literatürle uyumluydu (8,9,10,11).

Histolojik grade açısından tümörlü olgular, aksiller lenf bezi metastazı varlığı ile değerlendirildiğinde histolojik grade arttıkça gözlenen aksiller lenf bezi metastazı gelişen olgu sayısındaki artışın anlamlı olduğu tespit edildi. Yine, histolojik grade arttıkça aksiller lenf bezi metastazlı olgularda metastazlı lenf bezi sayısı açısından da anlamlı bir ilişki saptandı. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak bulundu (7,9,10,11).

Mikroskopik gradelemede prognozda rolü incelenen bu iki tip gradeleme sistemi ayrı ayrı ele alındığında literatürdeki (9,10,11) sonuçlarla uyumlu olduğunun gözlenmesi prognoza en etkili kriterlerden biri olduğunu göstermektedir. Ancak hem literatürde hem de bizim sonuçlarımızda histolojik grade sisteminin nükleer grade sistemine göre daha belirleyici olduğu görüldü (14,15).

Aksiller lenf bezi metastazı olan tümörlü olgularda perinodal yayılım varsa metastazlı lenf bezi sayısının 4 ve 4'ten fazla olduğu olgularda anlamlı artış gözlemlendi. Perinodal yayılım bulunmayan olgularda ise metastazlı aksiller lenf bezi sayısında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar genel olarak malign dokunun yaygınlığının ve kompartman değişiminin prognoz üzerindeki bilinen olumsuz etkisi ile uyumludur (16, 17).

SONUÇ

1- Makroskopik ve mikroskopik olarak itici tarzda sınır oluşturan meme kanserli olgular infiltran tipte sınır oluşturan olgulara göre belirgin derecede kötü prognoz riski taşımaktadır.

2- Nükleer ve histolojik grade belirtilmesinin aksiller lenf bezi metastazı varlığı ve sayısına, dolayısıyla prognozun belirlenmesine önemli katkılar sağladığı görülmektedir. Bu alanda histolojik grade'in nükleer grade'den daha hassas sonuçlar verdiği izlenmektedir.

3- Aksiller lenf bezi metastazı varlığında lenf bezi kapsülünden tümör dokusunun çıkarak yağlı dokuya invaze olmasının prognozu olumsuz etkilediği gözlemlenmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Fisher B, Baver M, Wickerham L, Redmond C K, Fisher E R.** Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update Cancer 1983; 52: 1551-57.
 - 2- **Fisher E R, Gregono R, Redmond C, Dekker A, Fisher B.** Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project. (Protocol No: 14) The significance of regional node histology on other than sinus histiocytosis in invasive mammary cancer. Am J Clin Patol 1976; 65: 21-30.
 - 3- **Swith J A III, Gamez-Arauva J, Galleger HS, White EC, Mc Bride CM.** Carcinoma of the breast. Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. Cancer 1977; 39: 527-532.
 - 4- **Carter D, Pipkin RD, Shepard RH, Elkins RC-Abbey H.** Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 1978; 2: 39-46.
 - 5- **Hultborn KA-Tornberg B.** Mammary carcinoma. The biologic character of mammary carcinoma studied in 517 cases by a new form of malignancy grading. Acta Radiol (Stock) 1960; 196 (Suppl 1): 143.
 - 6- **Kouchauskos NT, Aderman LV, Butcher HR Jr.** Prediction of axillary local metastases from the morphology of primary mammary carcinomas. A guide to operative therapy. Cancer 1967; 20: 948-960.
 - 7- **Bloom HJG, Richardson WW.** Historical grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359-377.
 - 8- **Black MM, Barklay THC, Hankey BF.** Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. Cancer 1975; 36: 2048-55.
 - 9- **Davis BW, Gelber, RD, Goldhirsch A, Hartmann WH, Locker GW, Reed R, Golough R, Save-Soder-bergh J, Halloway L, Russell I, Rudenstom CM.** Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. Cancer 1986; 17: 813-822.
 - 10- **Cash, RH, Baver TW, Hermann RE, Es-seltthyn CB.** Partial Mastectomy. Pathologic findings and prognosis Hum Pathol 1986; 17: 813-822.
 - 11- **Russo J, Frederick J, Ownby H E, Fire G, Hussain M, Kirdestein H I, Robbins T O, Rosenberg B.** Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. Am J Clin Pathol 1987; 88: 123-131.
 - 12- **Blacak M M, Baralzy T H C, Hankey B F.** Prognosis in the breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumors. Cancer 1975; 36: 2048.
 - 13- **Bloom H J G, Richardson W W.** Histological grading and prognosis in the breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Brit J Cancer 1957; 38:359.
 - 14- **Baad J P A, Kurven P H J, der Snco-Niewlaat A J E, de Groef S, Mokka B, Boon M E.** Prognostic indicators in breast cancer. Morphometric Methods. Histopathology 1982; 6: 327-339.
 - 15- **Baak J P A, Von Doop H, Kurver P H J, Hermans J.** The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer: Cancer 1985; 56: 374-382.
 - 16- **Fisher E R, Gregorio R M, Redmond C, Kim W S, Fisher B.** Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol No.4) III. The significance of extranodal extension of axillary metastases. Am J Clin Pathol 1976; 65: 439-444.
 - 17- **Mambo N C, Gallager H S O.** Carcinoma of breast. The prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. Cancer 1979; 39: 536-539.
-