

# Meme karsinomalarında aksiller lenf nodlarındaki metastazların özellikleri ve mikrometastazların belirlenmesinde seri kesitlerin etkinliği

Züleyha Şahinbay, Hatice Toy, Osman Yılmaz

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KONYA

## ÖZET

Meme kanserinin prognozunun ve uygun tedavisinin tayininde bazı histopatolojik özellikler, özellikle de aksiller lenf nodu durumunun doğru bir şekilde tespit edilmesi önemli hale gelmiştir. 1988-2001 yılları arasında S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında 47 modifiye mastektomi materyalinden tespit edilen 777 aksiller lenf nodu retrospektif olarak daha önce belirlenemeyen mikrometastazların belirlenmesi için incelendi. Uygulanan seri kesitler sonucu metastaz bulunmadığı rapor edilen 19 vakanın 2 (%11)'inde mikrometastaz tespit edildi. Mikrometastaz bulma oranı 6. kesite kadar artmakta, sonraki kesitlerde azalmakta idi. Sonuç olarak seri kesit tekniğinin rutin incelemeye göre metastazları tespit etmede daha etkili olduğu ortaya konuldu ve incelemelerde 20 µm kesit aralıklarında 6 kesit yapmanın tavsiye edilebilir bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, aksilla, mikrometastaz, seri kesit

Selçuk Tıp Derg 2004; 99-103

## SUMMARY

**Features of metastases in axillary lymph nodes from breast carcinomas and effectiveness of serial sectioning in detection of micrometastases**

For the assesment of the suitable therapy and prognosis; some histopathological features especially determining axillary lymph nodes correctly becomes so much important. Between the years 1998 and 2001 at Selçuk University Meram Medical Faculty Pathology Laboratory 777 axillary lymph nodes materials obtained from 47 modified mastectomy examined retrospectively for determining the micrometastasis that couldn't be found before. After serial sections in 2 of 19 cases micrometastasis were found. These 19 patient were said not to have metastasis before. The incidence of finding micrometastasis decreased as the serial section counts increased. As a result; serial section method is more effective than routine examinations for determining the micrometastasis and in the examinations using 20µ section interval and taking 6 sections is a recommendable method.

**Key words:** Breast cancer, axillary, micrometastasis, serial section

Meme, kadınlarda pek çok fizyolojik ve hormonal değişikliklerden etkilenen ekzokrin bir bezdir. Meme karsinomu kadınlarda görülen en yaygın (%31) kanser tipidir ve akciğer karsinomundan sonra en yüksek mortalite oranına sahiptir (1).

Son yıllarda tanı tekniklerindeki ilerlemeler meme tümörlerini daha erken dönemde tespit edebilmeyi mümkün hale getirmiştir. Bu durumda prognoz ve uygun tedavinin tayininde bazı histopatolojik özellikler, özellikle de aksiller lenf nodu durumunun doğru bir şekilde belirlenmesi önemli hale gelmiştir. Ancak rutin incelemeler mikrometastazları ortaya koymada yetersiz kalmaktadır. Son yıllardaki meme kanserleri üzerinde yapılan çalışmalar, aksiller lenf nodu durumunu

daha doğru tespit edebilecek metodlar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Rutin incelemede tespit edilemeyen mikrometastazların ortaya konması amacıyla biz, seri kesit tekniğinin rutin incelemeye üstünlüğünü ve kesit sayısına göre metastazların belirlenme oranındaki değişimi araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1998-2001 yılları arasında 39 (% 82,9)' u infiltratif duktal karsinom (İDK), ikisi (%4,2) paget hastalığı, ikisi (%4,2) paget + infiltratif duktal karsinom, üçü (%6,3) infiltratif lobuler (İLK) ve biri (%2,1) de medüller karsinom olarak tanı almış olan modifiye radikal mastektomi + aksiller lenf nodu disseksi-

yonu yapılmış 47 vakanın lenf nodlarına ait hematoxilen-eosin lamaları tekrar gözden geçirildi.

Metastatik lenf bezleri ayrıldı, metastaz içermeyenlerin parafin bloklarına 5µ kalınlıkta ardışık olarak kesitler yapıldı. Her bir dördüncü kesit lam üzerine belli sıra takip edilerek alındı. Bu şekilde Fisher ve arkadaşlarının yaptığı gibi bir tümör hücrelerinin 20 µm'den büyük olduğundan hareketle 20 mm aralıklarla seri kesit yapılmış oldu. Bu kesit aralığının böylece tüm metastazları gösterebileceği düşünüldü. Daha sonra bütün kesitler rutin hematoxilen-eosin ile boyandı. Bu şekilde lenf nodunun büyüklüğüne göre her bir lenf nodundan 3-9 kesit alındı. Tüm preparatlar metastazlar için ışık mikroskopu ile incelendi. Bulunan tüm metastazların kaçınıcı kesitte tespit edildiği belirlendi.

Rutin incelemeler ve seri kesit sonrasında tespit edilen metastaz oranları arasındaki farklılığı belirlemek için iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Seri kesitler sonucunda her bir kesit noktasına göre metastazların dağılımında Korelasyon testi kullanıldı. Ayrıca her vakadaki lenf bezi metastazları primer tümör çapı ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Hastaların en genci 29, en yaşlısı 76 yaşındadır. Ortalama yaş 49'dur.

Bu vakaların aksiller küretaj materyallerinden en az 6 en fazla 29 lenf nodu diseksiyonu yapılmış 19 vaka lenf nodu metastazı negatif olarak tespit edilmiştir. Lenf nodu negatif vakaların sadece bir tanesinde 6 lenf nodu incelenmiş olup 18 tanesinde 10'un üzerindedir ve ortalama incelenmiş lenf nodu sayısı 14'tür.

T1 tümörlü 7 hastada (%15) incelenmiş lenf nodu sayısı bütün vakalarda 20'nin altındadır ve ortalama vaka başına yine 14 lenf nodu incelenmiştir. Bunların 5 (%71) tanesinde rutin incelemeler sonucunda aksiller lenf nodu metastazı tespit edilmezken ikisinde (%29) 1-3 pozitif lenf nodu belirlendi.

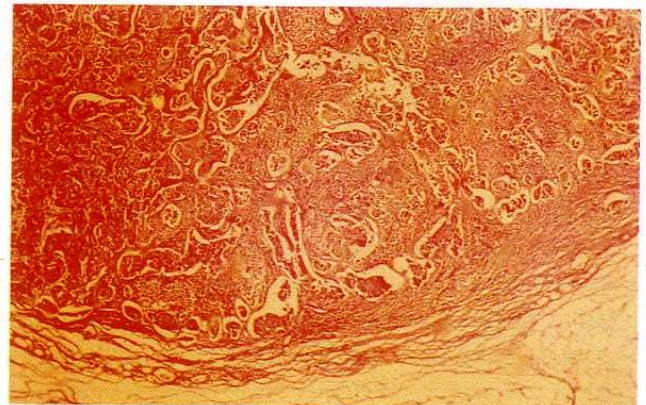
T2 tümörlü hastalarda ise 34 vakanın (%72) 20 (%59)' sinde incelenmiş lenf nodu sayısı 20'nin altındadır. Kalan 14 (%41) vakada ise 20'nin üstündedir. Ortalama vaka başına incelenmiş lenf nodu sayısı ise 17'dir. Bunların da 13 tanesi (%38)

lenf nodu negatif olup kalan 21 tanesinde (%64) 1-13 arasında değişen sayılarda pozitif lenf nodu tespit edildi.

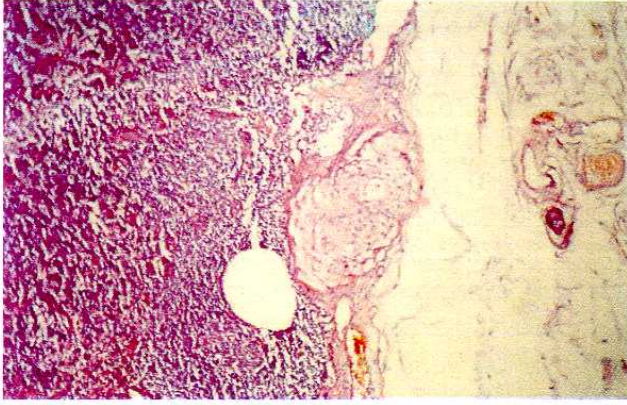
Lenf nodu metastazı bulunmayan olguların 14'ü İDK, biri İLK ve ikisi de paget hastalığıdır. Lenf nodlarında metastaz saptanan vakaların 15 tanesinde 1-3 pozitif lenf nodu, 6'sında 4-7, 5'inde 8-10 ve kalan ikisinde 11-20 pozitif lenf nodu tespit edilmiştir. En fazla 20 pozitif lenf nodu belirlenmiştir. Bu şekilde toplam 777 lenf nodu incelenmiş olup bunlardan rutin incelemede 136'sının pozitif olduğu yani metastaz içerdiği belirlenmiştir.

5 cm'nin üzerinde primer tümöre sahip 6 vakadan (%13) ise 1'i lenf nodu negatif (%17) olup kalan 5 (%83) vakada metastatik lenf nodu sayısı 5-20 arasında idi.

Rutin incelemede metastaz içermediği bildirilen 641 lenf ganglionunun herbirine 20 µm aralıklarla en az 3 en fazla 9 kesit uygulandı. Lenf ganglionlarından 62'sine 3 kesit, 182'sine 4, 108'ine 5, 20'sine 6, 76'sına 7, 68'ine 8 ve 125'ine de 9 kesit uygulandı. Bunların hematoxilen-eosinle boyanmasından sonra tekrar incelenmesi sonucunda 29 adet lenf ganglionunda ilave metastaz tespit edildi. Bu metastazlardan 4 (%14) tanesi parankim içinde olup biri (%3) hem parankim içinde hem de subkapsüler sinüstedir. Kalan 24 (%83) tanesi ise subkapsüler sinüstedir. Parankimal tutulumlardan 2'si makrometastaz (%7) olup boyutları 2 mm'den büyüktür(Şekil-1). Diğer metastazlar (%83) 2mm'den küçük olup mikrometastazlardır(Şekil-2). Rutin incelemelerde belirlenmiş olan metastazlar parankimal tutulumudur. Subkapsüler sinüs yerleşimli olanların da birinde ektranodal bir lenfatik lümeninde de tümör trombusu tespit edilmiştir. Yeni metastaz bulunan bu lenf nodularının



Şekil 1: Lenf bezinde makrometastaz görülmektedir. H.E.X40



**Şekil 2:** Lenf bezinde mikrometastaz görülmektedir.  
H.E. X40

daha önce negatif değerlendirilmesinin çeşitli sebepleri olabilir. Lenf bezi makroskopik olarak kesilirken gözle görülemeyen mikrometastazlar atlanabilir yada mikrotom aracılığı ile alınan kesitler tümör metastazına ulaşılmadan sonlandırılmış olabilir.

Yeni metastazların tespiti amacıyla 20 µm aralıklarla uygulanan 9 kesitte 14 (%48) lenf ganglionunda 1. kesitte, 1 (%4) lenf ganglionunda 2. kesitte, 2 (%7) lenf ganglionunda 3. kesitte, 8 (%27) lenf ganglionunda 4. kesitte ve 4 (%14) lenf ganglionunda da 5. kesitte metastaz tespit edildi. Buna göre kesit sayısı arttıkça bulunan metastaz sayısı azalmaktadır ( $r = -0,66$ ).

Total olarak düşündüğümüzde rutin kesitler ve hematoksilen-eosinle boyama sonrasında 47 modifiye radikal mastektomi materyalinden tespit edilen 777 lenf ganglionundan 136 (%17.5)'sında metastaz tespit edilirken 20 µm aralıklarla yapılan seri kesitler sonrasında bu sayı 165 (%21)'e çıkmıştır. Bu durumda rutin incelemeler ve seri kesitlerin lenf nodu metastazlarını tespit oranlarındaki % 3,5'luk fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $t = 6, p < 0,05$ ). Lenf nod negatif olarak tespit edilen 19 vakadan 2 (%11)'sinde seri kesitlerle metastaz tespit edilmiştir (tablo-1).

**Tablo 1.** Rutin incelemeler ve seri kesitlerde tespit edilen metastazların karşılaştırılması.

	Rutin incelemeler	Seri kesit
Metastaz içermeyen lenf nodları	136/777	165/777
Yüzde	17,5	21
Lenf nod negatif vakalar	0/19	2/19
Yüzde	0	11

## TARTIŞMA

Meme kansinolarında aksillanın değerlendirilmesi uygun tedavi ve prognozu belirleme açısından önemlidir. Bu sebeple meme kansinoma sahip hastalar metastatik aksiller lenf nodlarının sayısına göre gruplamalara tabi tutulmuştur. Bunlardan en çok kabul göreni negatif, 1-3 pozitif lenf nodlu ve 4 ve daha fazla pozitif lenf nodlu şeklinde 3 farklı grubun olduğu gruplamadır (2,3).

Tümörle tutulmuş ne kadar lenf nodu varsa prognoz o kadar kötüdür. Pozitif lenf nodlarının doğru olarak belirlenmesi ve buna göre gruplandırılması prognostik açıdan olduğu kadar uygun tedavi rejiminin seçilmesi için de önemlidir (2-6). 4 yada daha fazla pozitif lenf nodu bulunması mastektomi sonrası supraklaviküler bölgeye radyasyon tedavisi ve adjuvan sistemik tedavi için bir endikasyon olarak kabul edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda hastaların % 40'ı lenf nodu negatif grupta, % 30'u 1-3 pozitif lenf nodlu grupta ve % 30'u da 4 ve daha fazla pozitif lenf nodlu grupta yer almaktadır.

Bir çok yanlış negatif ve daha fazla oranda yanlış pozitif bulgulara meydan veren aksiller lenf nodlarının klinik incelenmesi tek başına yetersizdir. Aksiller lenf nodu disseksiyonu ve sonrasında histopatolojik inceleme hala kıstas kabul edilmektedir (1).

Bazı araştırmacılar aksiller lenf nod durumundaki yanlış negatif sonuçları ortadan kaldırmak için her vakada en az 10 adet lenf nodunun incelenmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır (2,7). Bizim çalışmamızda vakaların % 95'inde incelenmiş lenf nodu sayısı 10'un üzerindedir.

Rutin incelemede tespit edilemeyen metastazları özellikle de mikrometastazları daha doğru bir şekilde belirlemek için çeşitli teknikler kullanılmıştır. Seri kesit tekniği bu metastazların tespitini % 7-33 arasında değişen oranlarda arttırmaktadır (1,8-12). Bu oranlardaki değişkenlik kesit aralıklarına ve kesit sayısına bağlıdır. Bir diğer yöntem ise immunhistokimyasal çalışmalardır. Bu amaçla pek çok monoklonal antikor kullanılmış olup tespit oranlarını % 10-33'e varan değişen oranlarda arttırmıştır (1,13-19). Çok daha yeni bir yöntem ise RT-PCR (Revers transcriptase- polimerase chain reaction) dir. Bu teknik hiçbir klinik önemi olmaya-bilen lenf nodu içindeki tek bir tümör hücrelerini tespit edebilmesi yönüyle çok sensitiftir (1).

Biz çalışmamızda rutin incelemede belirlenemeyen metastazları ortaya çıkarmak için seri kesit tekniğini kullandık. Bunu yaparken de kesit aralıklarını 20 µm olarak belirledik. Yapılan diğer çalışmalarda ise 12 m-2 mm arasında değişen kesit aralıkları uygulanmıştır (1,8,20-22). Fisher ve ark. 20 µm aralıklarla kesitler yaparak vakaların % 24'ünde mikrometastaz tespit ettiler (1,21). Friedman ve ark. ise yine aynı kesit aralıklarını uygulayarak vakaların %9,4'ünde ilave metastaz belirlediler (1,11). Yaptığımız çalışmada bu oran % 11 idi. İlk çalışmaya kıyasla bu oranın düşük olması vaka sayısının azlığına ve immunhistokimyasal metodların kullanılmamasına bağlı olabilir. Ancak her halükarda literatürle uyumludur.

Çalışmamızda rutin incelemedeki pozitif lenf nodu sayısı ile seri kesitler sonucu toplam pozitif lenf nodu sayısını da karşılaştırdık. Buna göre rutin incelemede toplam incelenen 777 lenf nodunun % 17'sinde metastaz belirlenirken, seri kesitler bu oranı % 21'e yükseltmiştir. Aradaki % 3,5'luk fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t = 6, p < 0,05).

Lenf nodlarının metastatik tutulumu tümör depozitlerinin boyutlarına göre mikro ve makrometastazlar olarak keyfi bir şekilde ayrılmıştır. Genellikle mikrometastazlar 0,2 cm'den küçük metastazlar olarak kabul edilirler (1,20). Bir grup araştırmacı ise lenf nodunun kesit alanının % 20'sinden daha

azını işgal eden metastazlar olarak tanımlamışlardır (1). Raymond ve Leong ise mikrometastaz için bahsedilen 2mm sınırının tamamen keyfi olduğunu ileri sürmüşler ve onlar 50 karsinom hücrelerini ölçü kabul etmişlerdir (1,17). Boyutları ne olursa olsun lenf nodundaki herhangi bir tümöral hücre topluluğunun varlığı tümör biyolojisi hakkında bilgi vermelidir. İmmunhistokimya ile subkapsüler bir sinüste tespit edilen tek bir hücre anatomik bariyerlerden geçebilme kapasitesini göstermiş olmasına rağmen onun yaşayabilme yeteneğine sahip olup olmadığı ve dolayısı ile önemi bilinmemektedir. Bu hücreyi iki akibet beklemektedir. Ya immun sistem tarafından harab edilir ya da çoğalıp büyüyerek yeni bir yerleşim yeri oluşturabilir.

Bizim çalışmamızda tespit edilen 29 ilave lenf nodu metastazının az bir kısmı (% 7) makrometastaz, büyük çoğunluğu (% 93) ise mikrometastazdır.

Tespit ettiğimiz 29 ilave lenf nodu metastazının % 48'i 1. kesitte, % 4'ü 2. kesitte, % 7'si 3. kesitte, % 27'si 4. ve % 14'ü 5. kesitte bulunmuştur. Yani metastazların tamamı ilk 6 kesitte bulunmaktadır.

Metastatik lenf nodu bulma oranını % 10 arttıran seri kesit yönteminin rutin incelemeden daha etkili bu yönüyle tavsiye edilebilir bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Dowlathshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1188-97.
2. Iyer RV, Hanlon A, Fowble B, Freedman G, Nicalaou N, Anderson P et al. Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes and number of nodes examined. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*2000; 47(5):1177-83.
3. Fisher B, Bauer M, Wickerham L, Redmond CK, Fisher ER. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patient with primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
4. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2. ed. Connecticut: Appleton & Lange 1999; 1-140.
5. Miura S. The prognostic significance of axillary node metastasis in breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23:36-42.
6. Tsuchia A, Kanno M, Abe R. The impact of lymph node metastases on the survival of breast cancer patients with ten or more positive lymph nodes. *Surg Today* 1997; 27(10):902-6.
7. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1490-512.
8. Picren JW. Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer* 1961; 14: 1266-71.
9. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond CK, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project. *Cancer* 1978; 42:2032-8.
10. International (Ludwig) Breast cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancer. *Lancet* 1990; 335: 1565-8.
11. Friedman S, Bertin F, Mouriess H, Benhabat A, Genin J, Sarrazin D et al. Importance of tumor cells in axillary node sinus margins ('calndastine' metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncol* 1988; 27 (5):483-7.
12. Karalak A, homcha-Em P. Occult axillary lymph node metastases discovered by serial section in node negative breast cancer. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (10):1017-9.
13. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast. Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55:303-6.

14. Sedmak DD, Meineke TA, Knechtges DS. Detection of metastatic breast carcinoma with monoclonal antibodies to cytokeratins. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 786-9.
15. Zhang PJ, Reisner RM, Nangia R, Edge SB, Brooks JJ. Effectiveness of multi-level sectioning in detection of axillary nodal micrometastases in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 1998; 122:687-90.
16. Kainz C, Gitsch G, Lee A, Danihel L, Breitenacker G. Infiltrating lobular breast carcinoma: detection occult regional lymph node metastasis by immunohistochemistry. Anticancer Research 1993; 13:73-4.
17. Raymond WA, Leong AS. Immunoperoxidase staining in the detection of lymph node metastases in stage I breast cancer. Pathology 1989; 21:11-5.
18. Yokoyama N, Shirai Y, Hatakeyama K. Immunohistochemical detection of lymph node micrometastases from gallbladder carcinoma using monoclonal anticytokeratin antibody. Cancer 1999; 85: 1465-9.
19. Lilleng PK, Hartveit F. 'Missed' Micrometastases. Acta Oncol 2000; 39(3): 313-7.
20. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. Annals of Surgery 1971; 173(1): 44-6.
21. Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond CK, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. Cancer 1978; 42: 2025-31.
22. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennet IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. Br J Cancer 1996; 73: 88-95.