

MALİGN MEZOTELYOMADA PROLİFERATİNG NUCLEAR CELL ANTİJEN İMMÜNREAKTİVİTESİNİN VE MİTOTİK İNDEKSİN PROGNOZA ETKİSİ Prognostic importance of proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity and mitotic index in malignant mesothelioma

Işın SOYUER¹, Özlem CANÖZ¹, Özlem ER², Kemal DENİZ³, Serdar SOYUER⁴,

Özet

Amaç: Bu çalışmada malign mezotelyoma'da proliferating cell nuclear antigen (PCNA)'in ve mitotik indeksin prognoz üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda PCNA immünreaktivitesi 19 olguda incelendi. Ayrıca, tümöral doku içerisindeki mitoz sayısı kaydedildi.

Bulgular: PCNA immünreaktivitesi ile mitoz sayısı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Bununla birlikte PCNA immünreaktivitesi %25' den az olan grupta ortalama sağ kalım 16.4 ay, tümöral doku içinde 10 büyük büyütme sahasında 4'den az mitoz içerenlerde 17.8 ay olarak bulunurken, PCNA immünreaktivitesi %25' den fazla olan grupta ortalama sağ kalım 10.8 ay, tümöral doku içinde 10 büyük büyütme sahasında 4'den fazla mitoz içerenlerde 14.2 ay olarak bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar PCNA immünreaktivitesinin ve mitoz sayısının malign mezotelyomanın prognozunu belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesothelioma, Mitoz, Prognoz, Proliferating cell nuclear antigen

Malign mezotelyoma (MM) nadir görülen bir tümördür. Görülme sıklığı batı dünyasında yılda, milyonda 1-2 hasta ile sınırlıdır (1,2). Bununla birlikte asbestoza maruz kalma oranının artmasıyla gelecek yıllarda MM'nin da görülme sıklığının artacağı öngörülmektedir (3,4). Malign mezotelyomanın nedenleri arasında yer alan diğer bir faktör ise Barış ve arkadaşları (5) tarafından bölgemizde tespit edilen erionit iplikçikleridir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ

Patoloji.Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.³, Prof.Dr.⁶.

İç Hastalıkları.Y.Doç.Dr.², Radyodiagnostik.Y.Doç.Dr.⁴, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi.Y.Doç.Dr.⁵.

Geliş tarihi: 2 Ocak 2002

Abstract

Aim: In this study, proliferating nuclear cell antigen (PCNA) immunoreactivity and the mitotic index were searched in human malignant mesothelioma to assess their prognostic value.

Material and Methods: PCNA immunoreactivity was investigated in 19 cases. The authors also compared this with mitosis counts.

Results: There was no correlation between the percentage of PCNA immunoreactive cells and their mitotic counts. However, the median survival was 16.4 months for patients with less than 25% PCNA immunoreactive cells, 17.8 months for patients with less than 4 mitotic figures 10 high power fields of tumoral tissue, 10.8 months for patients with more than 25 per cent PCNA immunoreactive cells, and 14.2 months for patients with more than 4 mitotic figures in 10 high power fields of tumoral tissue.

Conclusion: Our results suggest that PCNA immunoreactivity and mitotic count may have prognostic values in malignant mesothelioma.

Key Words: Mesothelioma, Mitosis, Prognosis, Proliferating cell nuclear antigen

Kapadokya bölgesinde bulunan Tuzköy ve Karain yörelerinde taş ve toprakta bu iplikçikler gösterilerek hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Olguların %80'i plevrada kalanı ise periton ve perikard dokusunda yerleşmiştir. Tanı güçlükleri olan MM'da prognoz kötüdür.

Proliferating cell nuclear antigen hücre nükleuslarında durağan olarak bulunan ve hücrenin çoğalma durumunu iyi yansıtan bir ölçüdür (6). Bizler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı alan ve tedavisi yapılan hastalardan klinik takipleri olan 19 hastayı seçerek bu hastalarda proliferating cell nuclear antigen boyanma indeksi ile mitotik indeksin prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1995-2001 yılları arasında tanı alan ve klinik takipleri olan 19 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların tümü standart immunokemoterapi almaktadır. Tüm hastalara ait preparatlar yeniden değerlendirildi, rutin olarak yapılmakta olan Sitokeratin, vimentin, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve epitelyal membran antijen (EMA) immunohistokimya sonuçları yeniden gözden geçirildi. Histopatolojik tanıların doğrulanması yanında tüm olgulara Calretinin ve B72.3 antikoru da yine immunohistokimyasal olarak uygulandı. Hastalar ile ilgili tüm bilgiler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi arşiv kayıtlarından sağlandı. Hastaların klinik evreleri Butchard ve Antman tarafından modifiye edilen sistem ile yapıldı (7,8) (Tablo I)

Proliferating cell nuclear antijen (PCNA) indeksi için, streptavidin-biotin immunperoksidaz yöntemi ile boyanan preparatlarda boyanma yoğunluğuna bakılmaksızın 1000 hücre içinde boyanan nükleusların oranı belirlendi.

Mitotik indeksin belirlenebilmesi için tüm olgulara ait preparatlar ışık mikroskopunda x40 büyütmede 1000 hücreye tamamlanacak şekilde sayıldı ve mitotik indeks belirlendi. Elde edilen sonuçlar hastaların başta genel sağ kalım süreleri olmak üzere evre ve tedavi şekli ile karşılaştırıldı. Tüm olgulara ait genel sağ kalım süresinin saptanmasında Kaplan Meier istatistiksel yöntemi kullanıldı.

SONUÇLAR

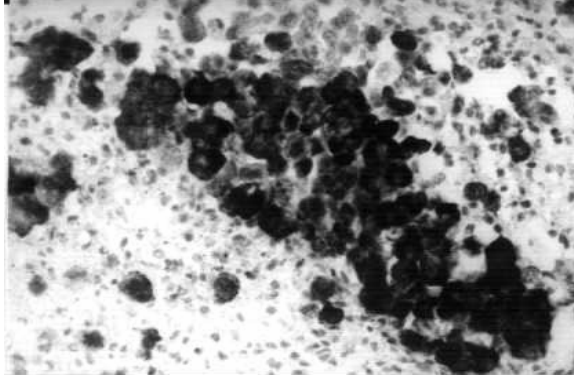
Hastalarımızın kadın/erkek oranı 12/7, yaş ortalaması ise 41. Hastalarımızdan 8'i Kapodokya yöresinden hastanemize başvurdu. Tanı anından itibaren 2-27 ay süre ile (ortalama 14.2 ay) izlenen

hastalarımızdan 9'u kaybedildi. Çalışmanın yapıldığı 1995-2001 yılları arasında malign mezotelyoma tanısı alan hastalardan plörodez yapılan bir, standart immunokemoterapi tedavisi almayan iki hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalarımızın klinik evrelemede 14 hasta Evre II, 3 hasta Evre III, 2 hasta ise Evre IV olarak bulundu.

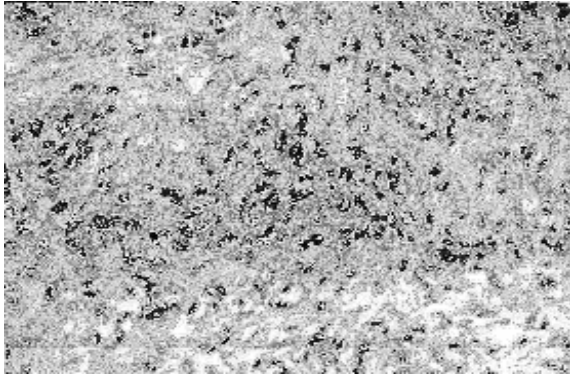
Olgulara ait preparatlar yeniden incelendiğinde 17 hasta (%89.47) epiteloid kalan iki hasta ise sarkomatöz tipte malign mezotelyoma tanısı aldı. Tüm olgularda CEA ve B72.3 antikoru immunohistokimyasal olarak negatif boyanırken, sitokeratin ve Calretinin antikoru ile yaygın (Resim 1) ya da odakal pozitif boyanma (Resim 2), vimentin ile odakal şiddeti değişen boyanma elde edildi.

PCNA immünreaktivitesi değerlendirildiğinde olguların 8'inde boyanan nükleus oranının %25'den az olduğu geri kalan olgularda ise bu oranın % 25-85 arasında değiştiği bulundu (Resim 3). Sarkomatöz tipteki iki olguda da PCNA boyanma oranının %75'in üzerinde olması dikkat çekiciydi (Resim 4). Mitotik indeks 10 büyük büyütme sahasında 1-14 arasında değişmekteydi (ortalama 4,2), mitotik indeks ile PCNA immünreaktivitesi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. PCNA immünreaktivitesi ve mitotik indeks ile histolojik alt tip arasında bir ilişki bulunamadı.

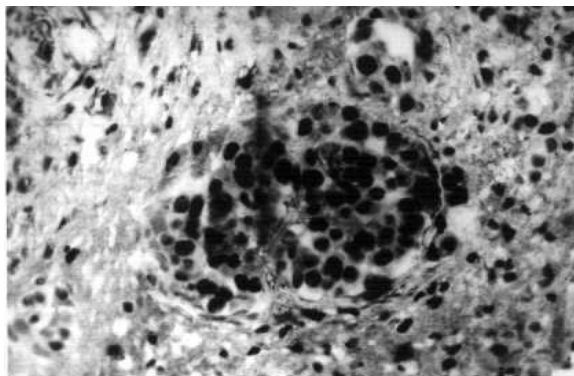
Tüm olgulara ait ortalama genel sağ kalım süresi 16 aydır (Grafik 1). Hastalarımızın genel sağ kalım süreleri ile PCNA immünreaktivitesi ve mitotik indeks karşılaştırıldığında; genel sağ kalım, % 25'den az PCNA immünreaktivitesi gösteren grupta 16.4 ay iken, %25'den çok PCNA immünreaktivitesi gösteren grupta 10.8 aya indiği bulundu. Mitotik indeksin 4/1000 hücreden az olduğu grupta genel sağ kalım 17.8 ay iken, mitoz sayısının 4/1000'den daha fazla olduğu grupta 14.2 aya indiği görüldü.



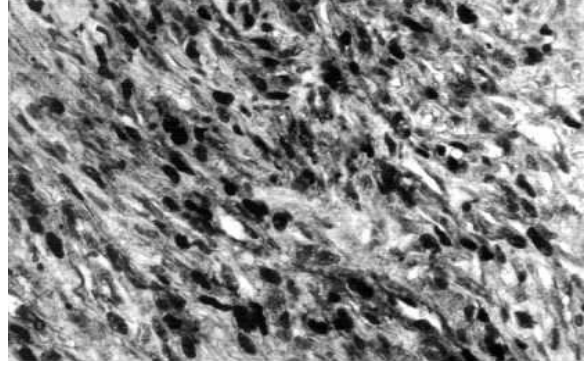
Resim 1. Epitelyal tip malign mezotelyomada yaygın calretinin pozitifliği (x200)



Resim 2. Sarkomatöz tip malign mezotelyomada odaksal calretinin pozitifliği (x400)



Resim 3. Epitelyal tip malign mezotelyomada PCNA pozitifliği (x400)



Resim 4. Sarkomatöz tip malign mezotelyomada PCNA pozitifliği (x400)

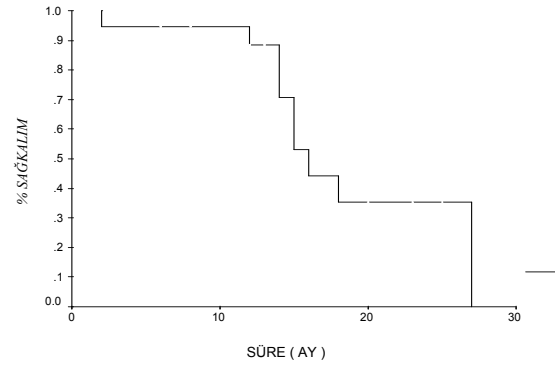
Tablo I. Malign Mezotelyomada evreleme

Evre I- Tümör plevrada

Evre II- Tümör diyafragmanın üzerindeki organları etkilemiş. (Akciğer, mediastinum, göğüs duvarı gibi)

EvreIII- Tümör diyafragmanın altındaki organları da etkilemiş.

Evre IV- Uzak metastaz.



TARTIŞMA

Malign mezotelyoma tanımlanan üç histolojik tip bulunmaktadır. Bu histolojik tipler epitelyal, sarkomatöz ve mikst olmak üzere sıralanmaktadır. Histolojik alt tiplere ve diferansiyasyon derecesine bağlı olarak tanı güçlükleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle mezotelyoma tanısında immunohistokimyasal belirleyiciler önemli rol

oynamaktadır. Mezotelyomanın adenokarsinomdan ayırıcı tanısında kullanılan CEA, BerEp4, B72.3 ve CD15 antikörleri adenokarsinomlar ile pozitif reaksiyon verirken mezotelyomada negatif sonuç alınmaktadır. Son yıllarda özellikle mezotelyal hücreler için calretinin, thrombomodulin, CD44H ve monoclonal antikor olan HBME-1 belirleyici olarak kullanılmaktadır. Bu antikörler içerisinde özellikle calretinin mezotelyomanın her üç histolojik tipinde de yüksek oranda pozitif boyandığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (9,10). Bizim 19 olgumuzun tümünde değişen yoğunluklarda calretinin ile pozitif sitoplazmik boyanma elde edildi. Epitelial olan tiplerde daha yaygın olan sitoplazmik boyanma sarkomatöz olanlarda odaksal boyanma şeklinde izlendi.

Malign mezotelyoma'da PCNA immünreaktivitesi normal ve neoplastik dokularda çok defa çalışılmıştır, özellikle gastrik karsinomlarda artmış PCNA seviyesi prognozun kötü olacağını göstermektedir (11). Malign mezotelyomada PCNA aktivitesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak ilişki olduğunu belirleyen yayınlarda bulunmaktadır (12) Mitotik aktivite ise özellikle uterus leiomyosarkomunda ve gastrointestinal stromal tümörlerde prognozu belirleyici rol oynamaktadır (13).

Malign mezotelyomada prognoz belirlemek için yapılan çalışmalarda ortalama sağ kalım süresi daha da uzayabilmekle birlikte 15 ay olarak bildirilmektedir (14). Epiteloid mezotelyomalı hastaların prognozu sarkomatöz mezotelyomalı hastalardan daha iyidir (15).

PCNA ve Mitotik indeks başta histolojik tip olmak üzere, klinik evre, genel sağ kalım süresi ile karşılaştırıldığında; hem PCNA'nın hem de mitotik indeksin özellikle sarkomatöz mezotelyoma da daha yüksek oranda bulunduğu görüldü. Genel sağ kalım süreleri PCNA indeksi ve mitotik indeks ile olgu sayılarının yetersizliğinden dolayı istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Bununla birlikte genel sağ kalım, %25'den az PCNA immünreaktivitesi gösteren grupta 16.4 ay iken, %25'den çok PCNA immünreaktivitesi gösteren grupta 10.8 aya

inmektedir. Mitotik indeksin 4/1000 hücreden az olduğu grupta genel sağ kalım 17.8 ay iken, mitoz sayısının 4/1000'den daha fazla olduğu grupta 14.2 aya inmektedir. PCNA immünreaktivitesi ve mitotik indeks ile histolojik alt tip arasında bir ilişki bulunamadı.

Sonuçlarımız PCNA immünreaktivitesi ve mitotik indeksin malign mezotelyomalı hastalarda prognozu belirlemek üzere kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cutler SJ, Young JC. Third National Cancer Survey: Incidence data. Natl Cancer Inst Monogr 1975;41:442.
2. McDonald JC, McDonald AD. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. Prev. Med 1977;6:426-446.
3. Aisner J, Wiernic PH. Malignant Mesothelioma. Current status and future prospects. Chest 1978; 74:438-444.
4. Selikoff IJ. Perspectives in preclinical management of cancer. Initiation mesothelioma therapy research programe. Mt Sinai J Med 1977;44:645-647.
5. Barış I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saraççı R, Skidmore J, Wagner C. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: A four-year study in the Cappadocian region of Turkey. In J Cancer 1987; 39:10-17.
6. Hall P, Levison D, Woods A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. J pathol 1990;62:285-294.
7. Butchard EG, Ascroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. Thorax 1976;31:15-24.
8. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, Flowerder G, Skarin AT, Canellos GP. Multimodality therapy for malignant

- mesothelioma based on a study of natural history. Am J Med 1980;68:356-362.*
9. Leers MPG, Aarts MMJ, Theunissen PHMH: E-cadherin and calretinin: A useful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology 1998;32:209-216.*
 10. Comin CE, Novelli L, Boddi V, Paglierani M, Dini S. Calretinin, Thrombomodulin, CEA and CD 15: A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol 2001; 32:529-536.*
 11. Jain S, Filipe M, Hall P. Proliferation cell nuclear antigen (PCNA): prognostic value in gastric carcinoma. *J Clin Pathol 1991;44:655-659.*
 12. Esposito V, Baldi A, De Luca A, Paciocco G, Groger A, Sgaaramella Claudio PP et al. Role of PCNA in differentiating between malignant mesothelioma and mesothelial hyperplasia: prognostic considerations. *Anticancer Res 1997;17:601-604.*
 13. Evans H. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer 1985;56:2242-2250.*
 14. Fishbein A, Suzuki Y, Selikoff IJ. Unexpected longevity of a patient with malignant pleural mesothelioma. *Ca Cancer J Clin 1978;42:1999-2004*
 15. Johansson L, Linden CJ. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *Chest 1996; 109: 109-114.*