

HODGKIN LENFOMALARDA PCNA EKSPRESYONU

Dr. Sülen SARIOĞLU (*), Dr. Şükrü Alp KILIÇALP (*), Doç. Dr. Aydanur KARGI (*)

ÖZET: 16 Hodgkin lenfoma olgusunda proliferatif aktivite PCNA kullanılarak araştırılmıştır. % 88-100 neoplastik hücrede Reye subtipi ile ilişkiz olarak pozitiflik saptanmış, zemin hücrelerinde de değişen oranlarda boyanma izlenmiştir. Bulgular literatür ışığında tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Hodgkin lenfoma, PCNA

SUMMARY: Proliferative activity of 16 Hodgkin lymphoma cases has been evaluated with PCNA antibody. 88-100 % of the neoplastic cells were PCNA positive irrespective of Reye subtype. Also a variable number of the reactive cells were PCNA positive. The findings are discussed in the view of the literature.

KEY WORDS: Hodgkin lymphoma, PCNA.

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) hücre siklusunda yeri olan 36 KD'luk bir nüklear proteindir. Bu dönemde immünohistokimyasal boyamayla nükleusta saptanır. PCNA düzeyleri G1/S fazı sınırında yükselir (1). PCNA boyanması normal lenf nodları ve tonsillerin germinal merkezlerinde oldukça yoğun ve parakortekste ise dağınık olarak izlenir (1). Birçok yönleri ile tartışmaya açık olan Hodgkin Lenfoma (HL) olgularında normalden farklı olan proliferatif aktivite izlenmiş ve bu konudaki literatür bulgularında çelişkiler dikkati çekmiştir. Bu çalışmada PCNA antijenine karşı bir antikor kullanılarak hem Hodgkin, Reed-Sternberg (HRS) hem de zemin hücrelerinde proliferatif aktivitenin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 16 HL olgusunun formalinde fikse parafin blokları kullanılmıştır. Olguların 12'si nodüler sklerozan (NS) 2'si lenfositten zengin (LZ) 1'i lenfositten fakir (LF) tipidir.

Tüm olgular PCNA (dil 1/100) primer antikoruyla streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi ile Diaminobenzidin (DAB) kromojen olarak kullanılarak boyanmıştır.

Daha sonra olgular ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Her olguda 100 HRS incelenmiş ve PCNA ile olumlu boyananlar kaydedilmiştir. Ayrıca 10 büyük büyütme sahası (10 BBS) da zemin hücrelerinden PCNA (+) olanlar sayılmış ve bu hücrelerin özellikleri değerlendirilmiştir.

BULGULAR

PCNA ile boyalı olguların ışık mikroskobu ile değerlendirilmesinde HRS'lerde güçlü kahverengi nüklear boyanma kolayca izlenebiliyordu. Bir grup hücrede sitoplazmada da soluk boyanma dikkati çekti. Zemindeki hücrelerin bir kısmının zayıf, bir kısmının çok güçlü boyanma gösterdiği, bunların çoğunun çentikli atipik görünümüne lenfositler olduğu saptandı (Resim: 1 Olgularda PCNA (+) HRS sayısı ve zemin hücrelerinde 10 BBS'da izlenen PCNA (+)'lik gösteren hücre sayısı Tablo 1'de verilmiştir.

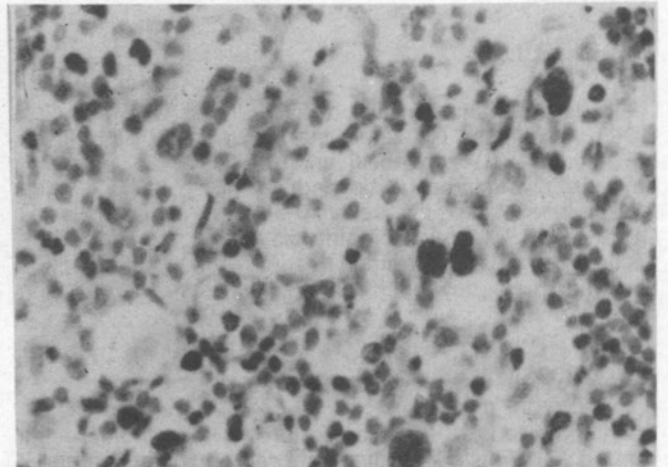
TARTIŞMA

HL'nın ana karakteristiklerinden biri infiltratın az sayıda tümör hücresi ve çok sayıda reaktif olarak kabul edilen B ve

T lenfositlerden oluşmasıdır. Tümör hücreleri yani HRS'lerin lenfositlerin ve makrofajların toplanmasına neden olan lenfokinler salgıladıkları bilinmektedir. Küçük lenfositlerin poliklonal olduğu düşünülmeyle birlikte Epstein-Barr virus (EBV) çalışmaları HRS'lerin klonal kökenli olduğu yönündedir (2). Non-Hodgkin lenfomalarda (NHL) tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesi lenfoma tipi ve derecesi ile bağlantılıdır (3). HRS'lerin proliferatif aktivitesini inceleyen ve bunun zemin lenfositleri ile ilişkisini araştıran az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bunların sadece 3 tanesinde PCNA proliferatif aktiviteyi göstermek için kullanılmıştır.

PCNA hücre siklusunun esas olarak S fazında bulunan 36 KD'luk asidik nüklear proteindir. (H) timidine endeksi ve proliferasyonla bağlantısı kabul edilmiş Ki 67 ile korele yapılan çalışmalar PCNA'nın lenfoproliferatif hastalıklarda proliferatif fraksiyonu ortaya koyan geçerli bir işaretleyici olduğu yönündedir (4).

Daha önce yapılan çalışmalardan birinde Hell ve ark. Reye subtipine bakılsızın % 95-98 HRS hücresinin ve zemin lenfositlerinin de az bir bölümünün PCNA (+) olduğunu saptamışlardır (2). Buna karşın Schmid ve ark. Nodüler Lenfosit Zengin Hodgkin Lenfoma (NLZHL) dışı HL'da % 50.4 HRS hücresinde ve % 76.9 NLZHL hücresinde pozitiflik bildirilmiştir. Freeman ve ark. ise çoğu HRS'nin PCNA (+) aynı zamanda AgNOR'dan zengin olduğunu ortaya koymuşlardır (5).



Resim 1 : Büyük büyütmede HRS'lerin ve bazı zemin hücrelerinin boyanma paterni (PCNA-DABx20).

TABLO 1: HİSTOPATOLOJİK TANIYA GÖRE (LZ: LENFOSİTTEN ZENGİN, NS: NODULER SKLEROZAN, LF: LENFOSİTTEN FAKİR) HODKİN LENFOMA OLGULARINDA PCNA POZİTİF HODGKİN-REED STERNBERG HÜCRESİ (HRS) YÜZDESİ VE 10 BÜYÜK BÜYÜTME SAHASINDA (10BBS) PCNA POZİTİF ZEMİN HÜCRELERİ (ZH)'NİN SAYISI.

HİSTOPATOLOJİK TANI	PCNA (+) HRS YÜZDESİ	10BBS'DE PCNA (+) ZH
LZ	% 88	17
LZ	% 98	44
NS	% 96	60
NS	% 95	83
NS	% 96	375
NS	% 91	143
NS	% 95	55
NS	% 97	55
NS	% 96	250
NS	% 100	173
NS	% 100	116
NS	% 97	13
NS	% 79	86
NS	% 93	6
NS	% 91	100
LF	% 100	75

Bu çalışmada ise, HRS hücrelerinde % 88-100 arasında pozitiflik olup, bu olgularda Reye subtipi ile bir ilişki saptanamamıştır. Zemin hücrelerinin olumlu boyanmalarının sayısı

da Reye subtipi ile ilişki göstermemektedir.

Hell ve ark. HRS'lerde yüksek PCNA pozitifliğinin bu hücrelerdeki malign özellik için ek kanıt sağladığını öne sürmüşlerdir (2). HRS'nin histogenezi halen karanlık olmakla birlikte son bulgular bunların B veya T lenfositik kökenli olduğu yönündedir. NLZHL'da zeminde ve HRS'de B hücre fenotipi gösterilmiştir. Diğer tip HL'larda ise HRS ve zemin hücre toplulukları immün fenotipleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Bu ve önceden yapılmış diğer çalışmalarda değişen oranlarda zemin hücrelerinin proliferatif fazda olduğu bulunmuştur. Schmid ve ark. PCNA (+) zemin hücrelerinin büyük çoğunluğunun T hücresi olduğunu bildirmişlerdir (4). PCNA (+) B veya T hücrelerinin zemin lenfositlerinin bir kısmının HRS öncülü olup olmadığı, monoklonal veya poliklonal olduğu sorusu halen cevap beklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Hall PA, Levison DA, Woods AI, et al. 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; 162: 265-294.
2. Hell K, Lorenzen J, Hansman ML, et al. Expression of the proliferating cell nuclear antigen in different types of Hodgkin's disease. Am. J. Clin. Pathol. 1993; 99: 598-603.
3. Kamel OW, LeBrun DP, Davis RE, Berry GJ. Tissue using anti-PCNA/Cyclin 19A2. mJ.Pathol 1991; 138: 1471-1477.
4. Schmid C, Sweeney E, Isaacson PG. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in Hodgkin's disease. J. pathol. 1992; 168:1-6.
5. Freeman J, Kellock DB, Yu CC, Crocker J, Levison DA, Hall PA. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and nuclear organiser regions in Hodgkin's disease: Correlation with morphology. J. Clin Pathol 1995; 46 (5): 446-449.