

## MESANE KARSİNOMLARINDA HİSTOLOJİK GRADE İLE CEA'NIN İLİŞKİSİ (İmmunohistokimyasal çalışma)

Dr. Mehmet UHRİ (\*) • Doç. Dr. Gülay AKALIN (\*\*)

**ÖZET:** Günümüzde mesane karsinomlarında tedavi, tümörün histolojik diferansiasyon derecesi (Grade), klinik evre (stage), rekürrens gösterme hızı ve insitu kansinom olup olmadığına bakılarak planlamaktadır. Bu amaçla mesane karsinomlarında çeşitli tümör işaretleyicileri (marke) önerilmiştir. Bu çalışmada immunohistokimyasal olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) ile tümör grade'i arasında bir ilişkinin var olup olmadığı incelenmiş ve mesane kansinomlarında histolojik grade ile CEA arasında gerek kalitatif ve gerekse de kantitatif olarak bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Bulgularımız ilgili Literatür ışığında tartışılmıştır.

**SUMMARY:** Therapy for carcinoma of the bladder currently is predicated upon the grade and stage of tumor, rate of recurrence and presence or absence of associated carcinoma insitu. The carcinoembryonic antigen (CEA) is a glycoprotein found in the colon of human fetuses during the first trimester of pregnancy and associated with bladder carcinoma. In this study, CEA determinations in tissue specimens were performed on 39 patients with different grades of bladder carcinoma. and correlation with grading and CEA. Histopathologic findings were compared with reference data.

### GİRİŞ

Günümüzde mesane karsinomlarında tedavi, tümörde histopatolojik grade, klinik evre, nüks gösterme hızı ve insitu kansinom olup olmadığı gözönüne alınarak yapılmaktadır. Düşük grade ve erken evre tümörler veya yüksek grade invazyon yapmamış tümörler genellikle rezeksiyon gibi konservatif cerrahi yöntemler ile tedavi edilirken yüksek grade invaziv tümörlerde radikal cerrahi girişimler yeğlenmektedir. Bu nedenle mesane karsinomlarında grade ve evre belirlenmesi prognoz yönünden büyük önem taşımaktadır.

Bugüne kadar mesane karsinomlarında histolojik grade ve klinik evre ile ilgili biyolojik işaretleyici (Marker) olarak pekçok madde önerilmiştir. Karsinoembriyonik antijen de bunlardan biridir. Bu çalışmada 29 mesane değişici epitel hücreli karsinom olgusunda immunperoksidazteknik ile doku CEA değerlendirilmesi yapılarak histopatolojik grade ile ilişkisi araştırılmıştır.

### GEREÇLER VE YÖNTEM

Vakıf Griba Hastanesinde 1987-88 yılları arasında saptanan 29 mesane değişici epitel hücreli karsinom olgusu ele alındı. Olgular histopatolojik olarak grade I ve II gruplarından 10 adet grade III grubundan 9 adet seçilerek belirlendi. Bu hastalara ait TUR ve sistektomi materyellerinde histopatolojik grade dünya sağlık örgütünün sınıflandırması gözönüne alınarak yapıldı.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) % 10 Formaldehit ile fikse dokuların parafin bloklarından hazırlanan kesitlerde poliklonal tavşan antiserumu kullanılarak immunperoksidaz

(\*) İstanbul Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Bölümü

(\*\*) İstanbul Haseki Hastanesi Patoloji Bölümü

Tablo 1: Olgularımızda grade ile CEA ilişkisi

|           | CEA + |      |          | CEA - |    |      |
|-----------|-------|------|----------|-------|----|------|
|           | hafif | orta | kuvvetli |       |    |      |
| GRADE I   | 3     | 1    | -        | % 40  | 6  | % 60 |
| GRADE II  | 2     | 3    | 1        | % 60  | 4  | % 40 |
| GRADE III | 2     | 3    | 2        | % 78  | 2  | % 22 |
| TOPLAM    | 7     | 7    | 3        |       | 12 |      |

teknik ile saptandı. Diaminobenzidin ve Aminoetilkarbazol kromojenleri ile boyandı. Mayer hematoksilen ile zemin boyaması yapıldı. Boyama işlemi biten preparatlar gliserin-jel ile kapatılarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Çalışmada bir büyük büyüme alanında 1 ya da 2 hücre CEA içeriyorsa "hafif" (+), 2 ila 10 hücre grubu CEA içeriyorsa "orta" (++), bir hücre grubu membranları ve sitoplazması ile birlikte CEA boyanma özelliği gösteriyorsa "kuvvetli" (+++) olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

Olgu serimizde erkekler % 79 ile çoğunluğu oluşturmakta olup olgularımızın yarısında çoğu (% 59) 50-60 yaş grubunda yer almaktaydı.

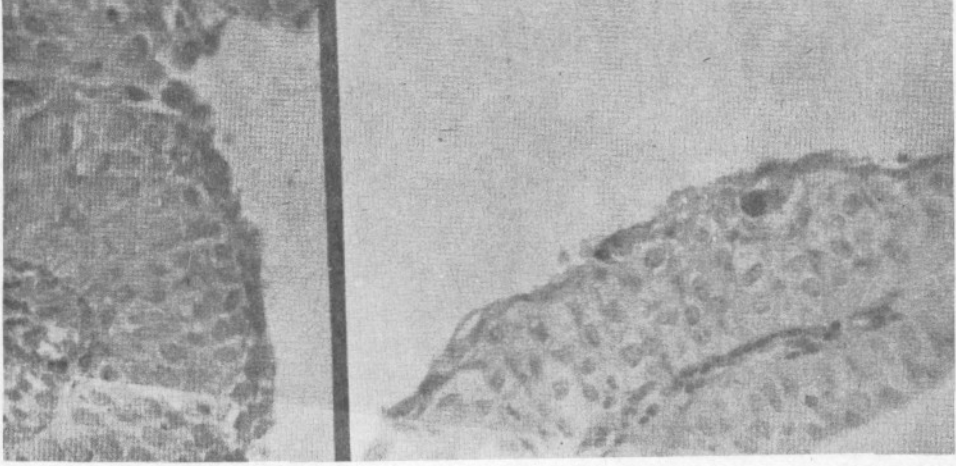
Olgularımızda elde ettiğimiz CEA içerme özelliği ile histopatolojik grade arasındaki ilişki Tablo 1 de gösterilmektedir. Çalışma yaptığımız tümör grubunda genel olarak % 58 oranında CEA varlığını gözlemledik. Ancak CEA içeren grubun sadece % 20 lik bir grubunda "kuvvetli" (+++) boyanma özelliğinin olduğu dikkatimizi çekti.

### TARTIŞMA

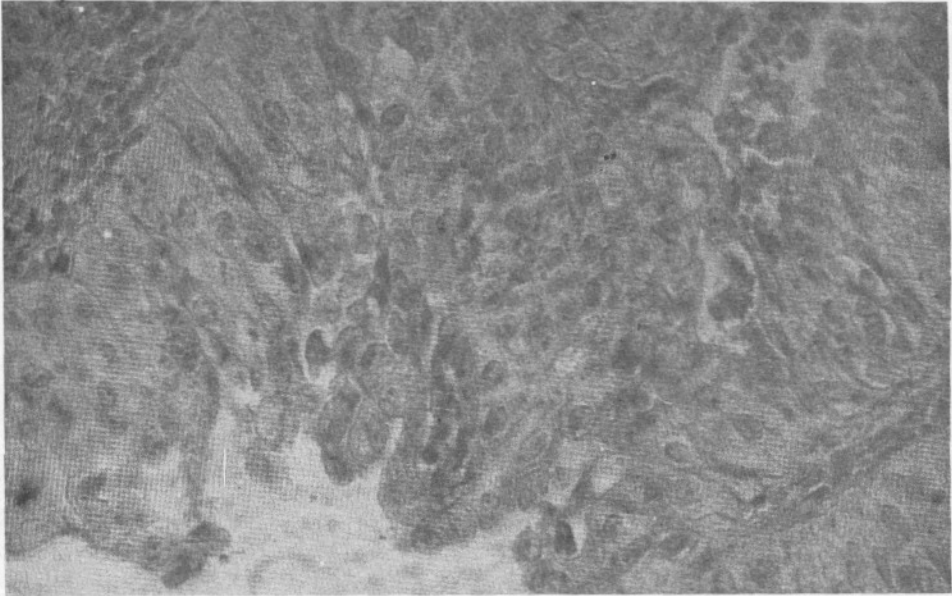
Mesane karsinomlarında erken tanıyı ve tedavinin kontrollü sağlayacak biyolojik bir işaretleyici (marker) bulma girişimi yıllardan beri sürmektedir. Bu amaçla nonspesifik hücre yüzey antijenleri ilk olarak ortaya atılan maddelerdir (11). Daha sonraları kan grubu antijenleri ve kromozom analizleri ile çalışılmış giderek bunlar da terk edilmiştir (8). Günümüzde mesane yıkantı suyunda yapılan sitopatolojik incelemeler, flowcytometri ve monoklonal antikorlar ile yapılan çalışmalar sistoskopi bulguları ile birlikte tarama işleminde güvenile kullanılmaktadır.

CEA ise bilindiği gibi ilk olarak 1965 yılında insan kolon karsinomunda saptanan ve mebrüyognez sırasında normal olarak bulunan bir glikoproteindir (13). Mesane değişici epitel hücreli karsinom olgularında biyokimyasal olarak serum CEA düzeylerinin seriden seriye değişmekle beraber (% 24-85, ortalama 9 50) artmış olduğu gösterilmiştir (2,4,9,10). Yine benzer olgularda idrarda biyokimyasal olarak saptanan CEA düzeyinin de erken evrelerden başlayarak artma eğilimi gösterdiği bildirilmiş ve bu durumun erken tanıda kullanılabileceği zöne sürülmüştür (2,4,5,13,15). Günümüzde araştırmacıların çoğu idrar CEA düzeyi ile tümör invazyonunun derinliği ya da hücresel atipi derecesi arasında doğru orantı olduğunda birleşmektedir (2,4). Buna karşın Zimmerman bu ilişkinin ortaya konmasından önce idrardaki inflamatuvar hücrelerin sayısının ve tümör ile birlikte bulunan inflamatuvar yanıtın derecesinin ortaya konmasının gerektiğini ileri sürmüştür. Zira nötrofil lokositlerde bulunan ve nonspesifik çapraz reaksiyon veren antijen (Cross-reacting antigen) adı verilem bir takım proteinlerin yalancı pozitif sonucu verebileceğini göstermiştir (15).

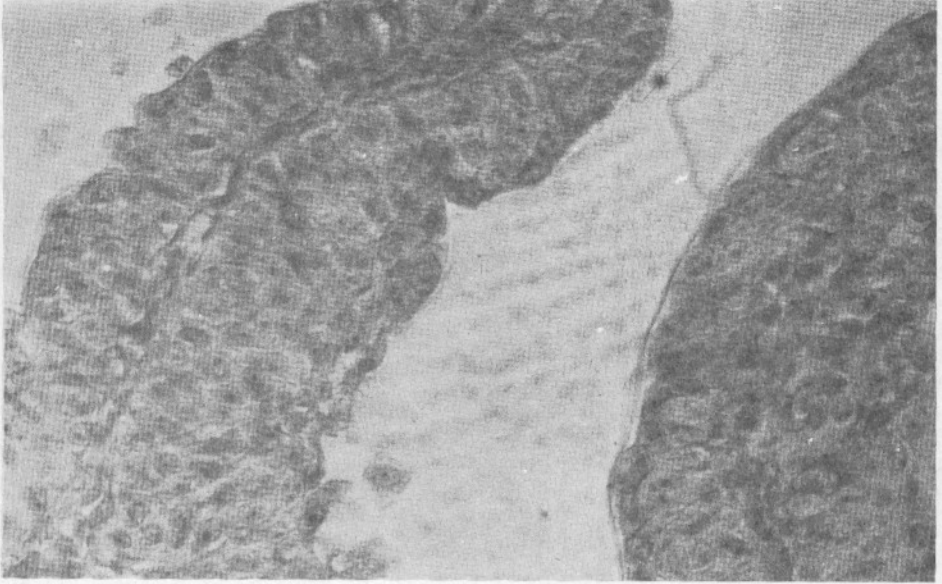
Immunositokimyasal olarak yapılan bir çalışmada tümör grade ile CEA arasında yeterli bir korelasyon olmadığı görülmüştür (14).



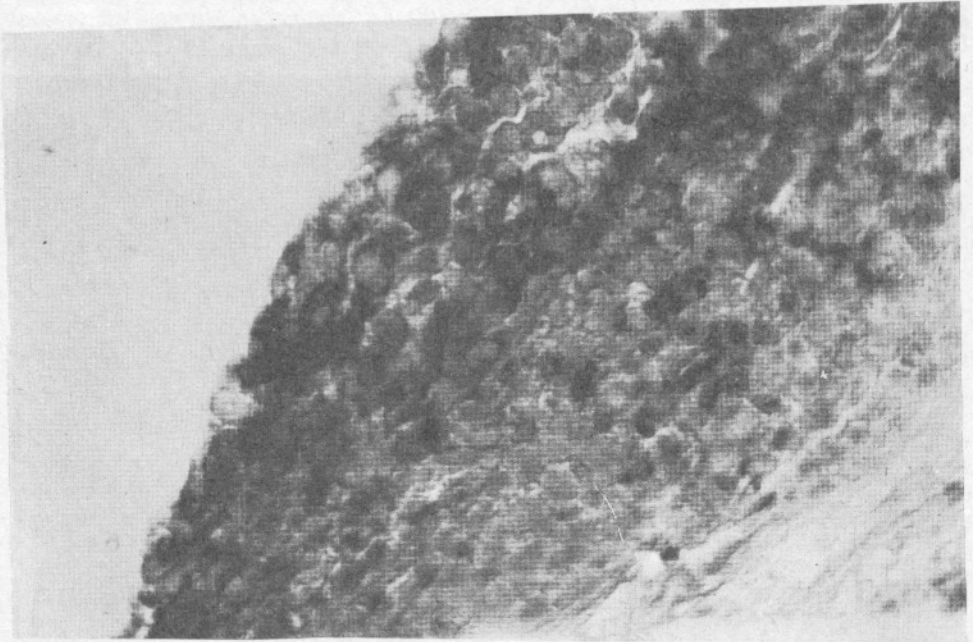
*Resim 1: Solda transisyonel hücreli karsinom Grade 1 (x 100, Hematoksilen-Eosin)  
Sağda aynı olguda tek hücrede CEA varlığı (x 100, AEC kromojen-Mayer  
Hematoksilen).*



*Resim 2: Transisyonel hücreli karsinom Grade II olgusunda ılımlı (++) CEA varlığı (x  
400, AEC kromojen + Mayer Hematoksilen).*

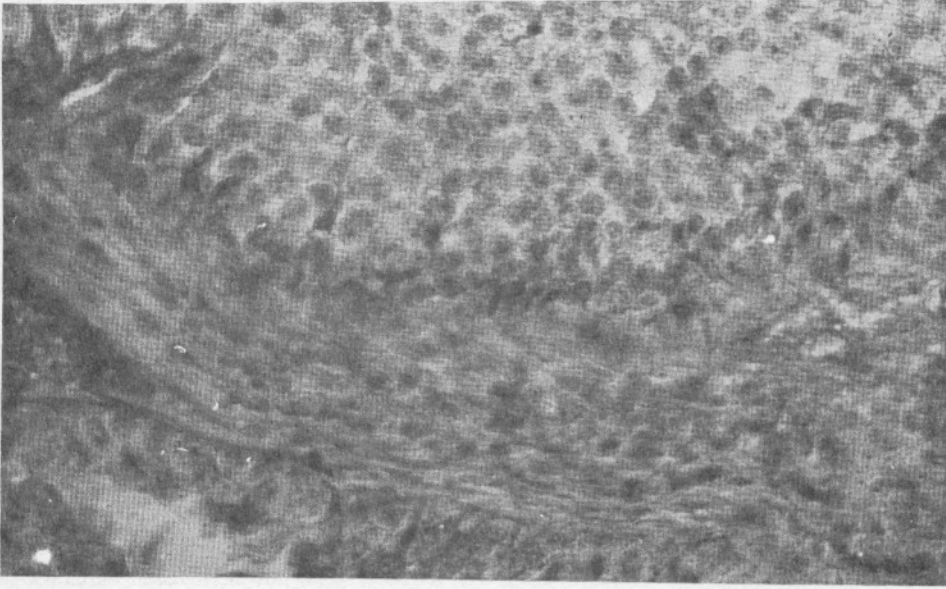


*Resim 3: Transisyonel hücreli karsinom Grade I-II olgusunda negatif CEA boyanma özelliği (x 100, AEC kromojen+ Mayer Hematoksilen).*



*Resim 4: Transisyonel hücreli karsinom Grade III olgusunda stiplozma membranları ve sitoplazmalarda yoğun (+++) CEA varlığı (x 400, AEC kromojen + Mayer Hematoksilen).*





*Resim 5: Transsiyonel hücreli karsinom Grade III olgusunda muskuler tabaka invazyonu da olmasına karşın bir iki hücrede (+) CEA varlığı (x 400, AEC kromojen + Mayer Hematoksilen).*

Mesane değişici epitel hücreli karsinom olgularında immunohistokimyasal olarak palı-na CEA araştırmalarında seriden seriye farklılık gösteren CEA varlığı ( % 11-73) bildirilmiş ancak histopatolojik grade ile CEA varlığı ve miktarı arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Çalışmamızda olgularımızın % 58'i değişen oranlarda CEA içermektedir. Histolojik grade ile CEA varlığı ve miktarını karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişkinin kurulamadığını, sadece grade artışı ile birlikte CEA pozitifliğinin hafif bir artış gösterdiğini gözlemledik. Bulgularımızın literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir (3,6).

### SONUÇ

Mesane değişici epitel hücreli karsinom olgularında CEA'nın histopatolojik grade ile ilişkili araştırılmış olgu sayımızın az olmasına karşın gerek kalitatif ve gerekse de kantitatif olarak anlamlı bir ilişkini varlığı gösterilememiştir. CEA varlığı ve miktarı olgudan olguya ve hatta aynı olguda tümör bölümleri arasında farklılık arz etmekte olup bu bulgular histopatolojik grade ile CEA arasında anlamlı bir bağımlılık olmadığını belirlememize yardımcı olmuştur.

### KAYNAKLAR

1. Collen, S., Ek, A., Gullberg, B., Johansson, B.G., Lindberg, L.G., Olsson, A.M.= CEA in urine in patients with urothelial carcinoma, Scand. J. Urol. Nephrol, 13=149- 53, 1979.
2. Fleisher, M., Grabestald, H., Whitmore, W. F., Pinsky, C.M., Oettgen, H.F., Schwartz, M.K.=The clinical utility of plasma and urinary CEA in patients with genitourinary disease, J. Urol., 117=635-7, 1977.
3. Goldenberg, D.M., Wahren, B.= Immunoperoxidase staining of CEA in urinary bladder cancer, Urol. Res.= 6=211-4, 1978.

4. Ionascu, G., Romas, N.A., Ionascu, L., Benett, S., Tannenbaum, M., Veenema, R.J., Lattimer J. K.= CEA and bladder carcinoma, J. Urol., 115=46-8, 1976.
5. James, K., Alroy, J., Miller, A.W., Flanagan, M.,= Effects of therapy on CEA activity in the urines of patients with cancer of the bladder, Am. J. Clin. Pathol., 73=250-3, 1980.
6. Jautzke, G., Altenaehr, E.=Immunohistochemical demonstration of CEA and its correlation with grading and staging on tissue sections of urinary bladder carcinomas, Cancer, 50=2052-6, 1982.
7. Karcıoglu, Z.A., Someren, A.=Practical surgical pathology, Lexington, Massachusetts/ Toronto=The Collomone Press, 1985.
8. Lange, P.H., Winfield, H.N.= Biological markers in urologic cancer, Cancer 60=464-72, 1987.
9. Murphy, W.M., Vandevoorde, J.P., Rao, M.K., Soloway, M.S.= The clinical value of urinary CEA,like substances in aürothelial cancer, J. Urol. 118=806-8, 1977.
10. Orjasater, H., Fossa, S.D., Scholseth, S.A., Fjastad, K.=CEA in plasma of patients with carcinoma of bladder/urothra, Cancer, 42=287-95, 1978.
11. Richie, J.P., Blute, R.D., Waisman, J.=Immunologic indicators of prognosis in baldder cancer, J. Urol., 123=22-4, 1980.
12. Sadoughi, M., Rubenstone, A., Mlsna, J., Davidsohn, I.=The cell surface antigens of bladder washing specimens in patients with bladder tumors, J. Urol., 123=19-21, 1980.
13. Turner, A.G., Carter, S., Higgins, E., Glashan, R.W., Neville, M.=The clinical diagnostic value of the CEA in haematuria, Br. J. Urol., 49=61-6, 1977.
14. Wahren, B., Edsmyr, F.=CEA in serum, urine and cells of patient with bladder carcinoma, Urol. Res., 6=221-4, 1978.
15. Zimmerman, R., Wahren, B., Edsmyr, F.= Assesment of serial CEA determinations in urine of patients with bladder carcinoma, Cancer, 46=1802-9, 1980.