

Endometriumda Hiperplazi ve Adenokarsinoma Olgularında PCNA ve Ki-67 ile Proliferatif Aktivite

Dr. Fehmi Aksoy *, Dr. Selda Seçkin *, Dr. Sevil Günçe *, Dr. Gülüşan Ergül *

ÖZET

Endometriumda hiperplazi ve karsinoma arasındaki ilişki ve sıklıkta yaşanan tanı güçlüğü bu konunun sürekli gündemde kalmasını sağlamıştır. Atipik hiperplazi ve iyi diferansiye adenokarsinoma ayrımını yapabilmek, malignitelerde prognoz açısından diğer parametrelerle ilişkisini saptayabilmek amacıyla Ki-67 ve PCNA pek çok çalışmanın konusu olmuştur. On kompleks atipisiz, yeri kompleks atipili hiperplazi ve on adenokarsinoma olgusu immünohistokimyasal olarak PCNA ve Ki-67 ile boyandı. Kompleks atipisiz hiperplazi olgularının sadece birinde PCNA ile, kompleks atipili hiperplazi olgularının birinde PCNA, birinde Ki-67 ile boyanma saptandı. Adenokarsinoma olgularında ise PCNA ile 8, Ki-67 ile 5 olguda pozitifite belirlendi. Kompleks atipili hiperplazi ile adenokarsinoma arasında PCNA ve Ki-67 ekspresyonu bakımından belirgin bir fark gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Endometrial hiperplazi, endometrial adenokarsinoma, proliferasyon markerları.

GİRİŞ

Endometriumda özellikle kompleks atipili hiperplazi ile iyi diferansiye endometrioid adenokarsinoma arasındaki fark ve birbirleriyle olan ilişkileri jinekopatolojide yaklaşımda ve tanıda en fazla sıkıntı yaratan konulardan biridir. Değişik yöntemlerle malign tümörlerin proliferatif potansiyellerini değerlendirerek biyolojik davranışlarını tahmin etmeye çalışmak, son yıllarda en uygun tedavi yöntemini belirlemeye yönelik pek çok çalışmanın temelini oluşturmuştur. Proliferasyon markerları olarak bilinen PCNA ve Ki-67 nin immünohistokimyasal olarak yüksek değerlerde saptanması endometrial adenokarsinomalarda artan grade ve mitoz sayısı ile korele bulunmuştur (1,2).

Bu çalışmada 10 atipisiz ve 7 atipili kompleks hiperplazi olgusu ile 10 adenokarsinoma olgusunda PCNA ve Ki-67 ile proliferatif aktivite araştırılmış ve endometrial hiperplaziler ile adenokarsinomalar arasında proliferatif aktivite bakımından fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

* S.B. Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü

SUMMARY

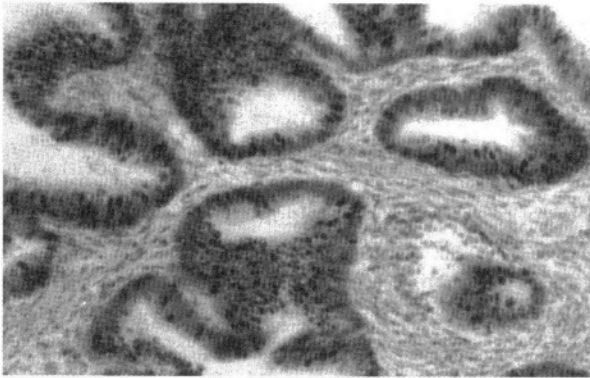
Proliferation activity with PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma

Because of the relationship between endometrial hyperplasia and adenocarcinoma and the diagnostic difficulties, on some occasions, the subject has been popular for long time.

In order to perform the differential diagnosis of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma and to estimate the relationship between the other parameters by means of prognosis Ki-67 and PCNA have been assayed in many studies. Ten complex hyperplasia without atypia, 7 complex hyperplasia with atypia and 10 endometrial adenocarcinoma cases have been evaluated by immunohistochemically with Ki-67 and PCNA. Positivity with PCNA in one of the hyperplasia cases without atypia and in one of the hyperplasia cases with atypia have been detected. In one case of complex hyperplasia with atypia Ki-67 was positive. Among the adenocarcinoma cases, 8 out of 10 cases have been positively stained with PCNA and 5 cases have been noted to be positive with Ki-67. The distinction between complex hyperplasia with atypia and adenocarcinoma cases by means of expression of PCNA and Ki-67 was significant.

Key words: Endometrial hyperplasia, endometrial adenocarcinoma, proliferation markers.

Çalışmaya küretaj veya histerektomi materyallerinden kompleks atipisiz hiperplazi, kompleks atipili hiperplazi ve endometrioid adenokarsinoma tanısı almış toplam 27 olgu alındı. Hiperplazi olgularının tamamına küretaj materyallerinden tanı kondu. Adenokarsinoma olgularının ise önce küretaj daha sonra histerektomi materyalleri değerlendirildi. Kompleks hiperplazi olgularının HE incelemesinde; selüler endometrium stroması içinde sayı sıklığı artmış kompleks dallanan glandlar izlendi. Gland epitel hücrelerinde atipi bulguları saptandığında kompleks atipili hiperplazi olarak değerlendirildi. Sitolojik olarak



Resim 1: Kompleks atipisiz hiperplazi olgusunda PCNA ile nükleer pozitivite (x200).

atipi belirlenmeyenler kompleks atipisiz hiperplazi olarak ele alındı. Olguların 10'u kompleks atipisiz, 7'si kompleks atipili hiperplazi olarak değerlendirildi. Endometrioid adenokarsinoma olgularında ise belirgin sitolojik atipisi olan hücrelerin çok sıralanma yaparak döşediği, bir kısmı kompleks yapılar da oluşturan glandlar izlendi. Stroma desmoplastik idi. Pek çok alanda glandüler proliferasyon stromaya yer bırakmayacak kadar yoğundu. Adenokarsinoma olgularının 6'sı iyi diferansiye, 3'ü orta derecede diferansiye ve 1'i az diferansiye idi. On kompleks atipisiz hiperplazi, 7 kompleks atipili hiperplazi ve 10 adenokarsinoma olgusunun uygun parafin bloklarından adesivli lamblara immün boyama için kesitler alındı. Her olgu için bir kesit değerlendirildi. Elde edilen kesitlere strept-avidin biotin yöntemi (DAKO K 674) ve DAB kromojen kullanılarak, PCNA (DAKO N 1529, monoklonal) ve Ki-67 (DAKO 1574, poliklonal) antijenlerine karşı geliştirilmiş antikörlerle immün boyama uygulandı.

SONUÇLAR

PCNA ve Ki-67 ile immün boyamalar kalitatif olarak değerlendirildi. Ancak, minimal kantitatif değer olarak 50 hücre nükleusunda boyanma varlığı kriter alındı. En az 50 nükleusta PCNA ya da Ki-67 ekspresyonu olgusunun pozitif değerlendirilmesini sağladı. Boyanmaların hepsi nükleer idi. Karsinoma olgularındaki pozitivite dif-

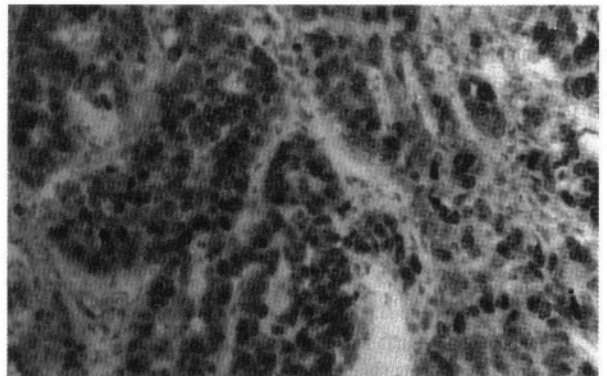


Resim 2: Kompleks atipili hiperplazide Ki-67 ile nükleer boyanma (x400).

füz ve kuvvetli olarak izlendi. On kompleks atipisiz hiperplazide 1 olguda PCNA (+) saptandı (Resim1). Ki-67 ile boyanma yoktu. 7 kompleks atipili hiperplazide 1 olguda PCNA, 1 olguda Ki-67 ile pozitivite belirlendi (Resim2). Adenokarsinoma olgularının sekizinde PCNA ile kuvvetli boyanma saptandı (Resim 3), Ki-67 ile 5 olguda pozitivite belirlendi (Tablo1).

TARTIŞMA

Proliferatif aktivitenin malignitelerde artmış olduğu görüşünden çıkılarak proliferatif markerların grade ve mitoz ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Proliferatif aktiviteyi incelediğimiz 10 endometrial adenokarsino-



Resim 3: Orta derecede diferansiye adenokarsinomada PCNA ile kuvvetli pozitivite (x400).

		n	PCNA (+)	Ki-67 (+)
Kompleks atipisiz hiperplazi		10	1	-
Kompleks atipili hiperplazi		7	1	1
Adenokarsinoma	iyi diferansiye	6	4	4
	orta derecede diferansiye	3	3	1
	kötü diferansiye	1	1	-

Tablo 1: Hiperplazi ve adenokarsinoma olgularında PCNA ve Ki-67 ekspresyonu

ma olgusunda PCNA ile 8 olguda, Ki-67 ile 5 olguda pozitivite saptandı. PCNA ile daha yüksek oranda pozitivite saptanması yüksek proliferasyondan ziyade malignitedeki deregüle ekspresyona bağlı olabilir (3). Ayrıca PCNA boyanması sadece proliferasyonda değil DNA tamirinde de görülür (3).

Adenokarsinoma olgularında PCNA ve Ki-67 boyanmasının grade ile ilişkisi kurulamamıştır, ancak olgu sayısı azdır. PCNA ile 2 iyi diferansiye karsinomda boyanma saptanmamıştır. Ki-67 ile 2 iyi diferansiye, 2 orta derecede diferansiye ve 1 kötü diferansiye olguda boyanma saptanmamıştır. Oysa endometrium adenokarsinomunda hem PCNA hem Ki-67 ile grade arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunan çalışmalar vardır (1,2). Mesane, renal pelvis ve üreterin değişici epitel karsinomunda Ki-67 ile tümörün grade ve stage'i arasında anlamlı korelasyon bulan çalışmalar da vardır (4,5). Ayrıca stage I adenokarsinomalarda Ki-67'nin tümör büyüme potansiyelini anlamada yardımcı olabileceği belirtilmektedir (6). Adenokarsinoma olgularımızda beklendiği üzere proliferatif markerlar ile yüksek oranda boyanma saptanmıştır. PCNA ile 2, Ki-67 ile 5 olguda boyanma saptanmaması, proliferatif aktivitenin fokal olarak artışına ve hastaya ait tüm materyale değil de sadece bir bloğa ait kesitlere immünboyama uygulanmış olmasına bağlanabilir.

Sıklıkla diagnostik ve prognostik probleme neden olan atipili kompleks hiperplazi olgularında ise, 1 olguda PCNA ile, 1 olguda da Ki-67 ile pozitivite saptanmıştır. Bir çalışmada 17 atipik hiperplazi ile 32 adenokarsinoma olgusunda PCNA çalışılmış ve hiperplazi

grubunda boyanmanın anlamlı olarak az bulunduğu görülmüştür. Ancak tek bir olgu için PCNA'nın tanı koydurucu olamayacağı belirtilmektedir (3).

Çalışmamızda atipili kompleks hiperplazi ile grade I olguları da içeren adenokarsinomalar arasında boyanma oranları bakımından belirgin fark ortaya çıkmıştır.

İmmünboyama sonuçlarımıza göre, atipili kompleks ve atipisiz kompleks hiperplazi olguları arasında PCNA ve Ki-67 ile belirgin bir fark bulunmamaktadır. Atipisiz kompleks hiperplazili 10 olgunun sadece birinde PCNA ile pozitive belirlenmiştir. Morfolojik görünümü bakımından adenokarsinoma benzerliği ile dikkat çeken atipili kompleks hiperplazinin proliferatif aktivitesinin atipisiz kompleks hiperplaziye yakınlığı, atipi-proliferasyon-malignite ilişkisinde henüz netleşmeyen noktalar olduğunu düşündürmektedir.

Normal, hiperplastik ve neoplastik endometriumlarda AgNOR sayısının gerçekleştirildiği bir çalışmada, AgNOR düzeylerinin normal proliferatif endometriumlarda ortalama olarak hiperplazilerden daha yüksek çıkması selüler atipi ile artmış selüler proliferasyonun her zaman bir arada olması gerekmediğini ortaya koymaktadır (7).

Atipili kompleks hiperplazi zaman zaman grade I adenokarsinoma ile tanı ve ayırım güçlüğü yaratmakta ve terapötik yaklaşım olarak adenokarsinoma gibi ele alınmaktadır. O halde, tanı ve ayırım güçlüğü yaratan atipili kompleks hiperplazi ve adenokarsinoma olgularında proliferasyon markerlarının çalışılması, bu olgulara doğru yaklaşımda anlamlı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Nielsen AL, Nyholm HCJ. Proliferative activity as revealed by Ki-67 in uterine adenocarcinoma of endometrioid type: comparison of tumours from patients with previous oestrogen therapy. *J Pathol* 1993;171:199-205
2. Nielsen AL, Nyholm HCJ. Proliferating cell nuclear antigen in endometrial adenocarcinomas of endometrioid type correlated with histologic grade, stage, previous hormonal treatment, and survival. *Hum Pathol* 1993;24:1003-1007.
3. Yu CC-W, Wilkinson N, Brito MJ, Buckley CH, Fox H, Levison DA. Patterns of immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen and p53 in benign and neoplastic human endometrium. *Histopathol* 1993;23:367-371
4. King E. D, Matteson J Jacobs S.C, Kyprianou N. Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: Association with tumor progression. *J Urol* 1996;155:316-320
5. Masuda M, Iki M, Takano Y, Asakura T, Noguchi S, Ikeda I et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1996;155:1877-1881.
6. Yabushita H, Masuda T, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M. Growth potential of endometrial cancers assessed by a Ki-67 Ag/DNA dual-color flow-cytometric assay. *Gynecol Oncol* 1992;44:263-267.
7. Wilkinson N, Buckley CH, Chawner L, Fox H. Nucleolar organiser regions in normal, hyperplastic, and neoplastic endometria. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:55-59.