Mesanenin değişici epitel neoplazileri ile ABO grup ilişkileri*

Dr. Ümit Bayol Dr. Hürriyet Turgut*** Dr. Rafet Beyhan**** Dr. Fatmanur Aktaş*******

ÖZET

Mesane karsinomlarının klinik gidişi ve prognozu, tümörün diferansiyasyonu ve evresi ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca mesane epitelinde immunhistokimyasal yöntemlerle varlığı gösterilen ABO (H) antijenleri yanı sıra T antijeni, CEA, EMA, sitokeratin, lektin, Lewis A ve B gibi markerların da mesane tümörlerinin klinik gidişi, nüks ve prognozlarının belirlenmesinde birer gösterge olabileceği bildirilmektedir.

Buna paralel olarak değişik grade'lerdeki 19 değişici epitel karsinomunda A, B antijenleri, EMA ve sitokeratin çalışılarak sonuçlar semikantitatif olarak değerlendirildi. Sonuçta A ve B antijenlerinin EMA ile yakın pozitif sonuçlar verdiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Mesane, Neoplazi, ABO grup

SUMMARY

Cilinical course and prognosis of bladder carcinoma is correlated with differentiation and stage of the tumour. Beside ABO (H) antigens which can be demonstrated by immunohistochemical methods, markers like T antigen, CEA, EMA, cytokeratin, lectin, Lewis A and B are also reported to be indicative determining clinical course, recurrence rate and prognosis in bladder carcinoma.

We performed A, B antigens, EMA and cytokeratin in 19 transitional cell carcinoma, evaluated semiquantitatively and saw that results in A, B antigens and EMA were closely related.

Key Words: Bladder, Neoplasia, ABO group

GİRİŞ

Mesane karsinomlarının klinik gidişi ve prognozu, tümörün diferansiyasyonu (grade) ve evresi ile korelasyon göstermektedir. Buna paralel olarak düşük grade'li tümörlerde, yüksek grade'li tümörlere oranla daha az nüks gözlenmektedir.[1,2,3]

Düşük grade'li tümörlerin bir kısmı nükslerinde aynı diferansiyasyonu gösterirken, bir kısmı da daha yüksek diferansiyasyon göstermektedir. Bunu açıklamak için yapılan retrospektif ve prospektif immunhistokimyasal çalışmalarda, mesane epitelinde bulunan bir takım antijenlerin ve markerların, nüks, klinik gidiş ve prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Normal ürotelyumda, glikolipid ve glikoprotein yapısında olan ABO (H) antijenleri yanısıra, T antijeni, CEA, EMA, sitokeratin, lektin, katepsin B, Ki 67, Laminin P, B_2M, Lewis A, Lewis B ve fibrin yıkım ürünleri gibi markerların da mesane tümörlerinin klinik gidişi, nüks ve prognozlarının belirlenmesinde birer gösterge olabileceği bildirilmektedir.[1,3]

ABO (H) antijenleri normalde ürotelyum yüzeyinde bulunurlar ve mesane tümörlerinin büyük çoğunluğunda değişen derecelerde azalırlar.[4,5] Yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek grade'li tümörlere (G-2,3) göre düşük grade'li (G-0,1) mesane tümörlerinde ABO (H) antijenlerinin kantitatif olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir.[6,7,8,9] Bir çok araştırmacı ABO (H) kan grup antijenlerinin varlığı ile tümör nüksü ve agresif gidiş arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.[6,8] Sık nüks gösteren mesane tümörlerinin agresif gidiş göstermeden önce ABO (H) antijenik özelliklerini kaybettikleri gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalarda ABO (H) antijenlerinin erken kaybının gösterilmesiyle, hangi tümörlerin nüks göstereceğini ve agresif kliniğe sahip olabileceklerinin tahmin edilebildiği bildirilmiştir.[10] ABO (H) antijenleri genelde evre 0 ve grade 0-1 tümörlerde mevcut iken, evre ilerledikçe ve grade arttıkça azalma eğilimi gösterirler.[4,8] Mesane tümörlerinin ABO (H) antijenik özelliklerini korudukları sürece daha iyi bir prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.[5,11] Normal ürotelyumda bulunan ABO (H) antijenitesinin kaybı tümör progresyonunu gösteren en erken bulgudur.[8]

Mesane tümörlerinde ABO (H) antijenitesinin azalması ile birlikte T antijenitesinin varlığının hastalarda daha kötü bir prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir.[8,9,11]

İmmunhistokimyasal olarak mesane epitelindeki CEA varlığı ve serum CEA düzeyi mesane tümörlü hastaların takibinde anlamlı bulunmamıştır.[1]

Hemen tüm epitel hücrelerinde pozitif olan ve glikoprotein niteliğinde bir marker olan EMA'da epitelyal di-

* Bu çalışma 27-31 Ekim 1993 tarihinde Trabzon'da yapılan XI. Ulusal Patoloji Sempozyumunda sunulmuştur.

** SSK Tepecik Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi
*** SSK Tepecik Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistani
**** SSK Tepecik Hastanesi Patoloji Bölümü Uzmanı
***** SSK Tepecik Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı

Tablo-I: A grup antijeni ile alınan sonuçlar

	-	±	+	++	
G 0	2	1	-	2	5
G 1	2	-	1	1	4
G 2	-	2	3	1	6
G 3	2	-	2	-	4
	6	3	6	4	19

Tablo-II: B grup antijeni ile alınan sonuçlar

	-	±	+	++	
G 0	3	-	-	2	5
G 1	1	1	-	2	4
G 2	1	1	3	1	6
G 3	1	1	2	-	4
	6	3	5	5	19

Tablo-III: EMA ile alınan sonuçlar

	-	±	+	++	
G 0	2	2	-	1	5
G 1	2	-	-	2	4
G 2	1	2	2	1	6
G 3	2	-	1	1	4
	7	4	3	5	19

Tablo-IV: Sitokeratin PAN ile alınan sonuçlar

	-	±	+	++	
G 0	5	-	-	-	5
G 1	1	2	1	-	4
G 2	2	-	2	2	6
G 3	2	1	1	-	4
	10	3	4	2	19

feransiyasyonla paralel olarak pozitivite gösterir.[1]

Sitokeratin ise normal ürotelyumun luminal hücrelerinde bulunur. Yüksek grade'li tümörlerde epitelin tüm katlarında uniform bir şekilde bulunur.[12]

Lewis antijeni (A,B) normal ürotelyumun luminal hücrelerinde bulunurken malign ürotelyumda ise epitelin tüm katlarında izlenir. Boyanma daha çok hücre sınırlarında ve bunu çevreleyen stromadadır. ABO (H) antijeni gibi Lewis (A,B) antijenleri de mesane tümörlerinin nüksü, diferansiyasyonu ve prognozu ile korelasyon gösterir.[12]

Watson ve arkadaşları B_2 M'nin değişici epitel karsinomlarında malign transformasyon için bir marker olabileceğini göstermişlerdir. Adam's ve arkadaşları ise B_2M'nin ABO (H) ile birlikte değerlendirildiğinde agresif tümör davranışı için bir gösterge olabileceğini göstermişlerdir.[12] ABO (H) antijenleri ürotelyumun önce apikal yüzünden kaybolurken, B_2M'nin önce bazal tabakadan kaybolduğu gösterilmiştir. ABO (H) antijenitesinin varlığına ek olarak B_2 M'nin varlığının da gösterilmesi belirleyicilik değerini arttırmaktadır.[12]

Mesane karsinomlarının takibinde bu markerlara ilave olarak Lektin, Katepsin B, Ki 67, Laminin P ve Fibrin yıkım ürünleri gibi markerlar da kullanılmaktadır.[13,14,15,16]

İmmunhistokimyasal yöntemler, kullanılan fiksatife, bloklama ve deparafinizasyon gibi teknik işlemlerden etkilenmektedir.[1,2,3]

Normal mukozanın antijenik reaktivitesi, alkol fiksasyonundan ve parafinizasyondan sonra belirgin bir şekilde azalmaktadır. Mesanenin değişici epitel karsinomlarında ise bu fiksasyon antijenik aktiviteyi daha da azaltmaktadır. Antijen kaybını minimale indiren immunfloresan yöntem, antijenin duyarlı, çabuk parçalanabilir olduğu durumlarda ideal seçenektir. Nitekim ABO (H) için yapılmış olan immunfloresan çalışmalar kuvvetle pozitif sonuçlar vererek klinik-morfolojik korelasyonu doğrulamıştır.[1,5]

MATERYAL VE METOD

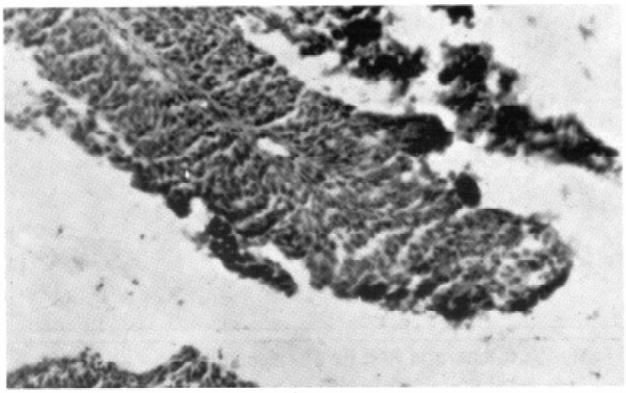
SSK Tepecik Hastanesi Patoloji Laboratuarında mesanenin değişici epitel karsinomu tanısı koyduğumuz 216 olgu arasında 19 tanesinde A ve B grup antijenleri ile, sitokeratin ve EMA (epitelyal membran antijen)yı karşılaştırmayı amaçladık. G-0 grubundan 5, G-I grubundan 4, G-II grubundan 6 ve G-III grubundan 4 olmak üzere toplam 19 olguda, alkol fiksasyonu ve parafin kesitlerde immunperoksidaz yöntemlerle çalışarak, pozitiflikleri yüzeyel, tüm epitel katları ya da bazal oluşuna; tümörün sekretuar veya nonsekretuar olup olmadığına bakılmaksızın ±, +, ++ pozitif ve negatif olarak yorumladık.

BULGULAR

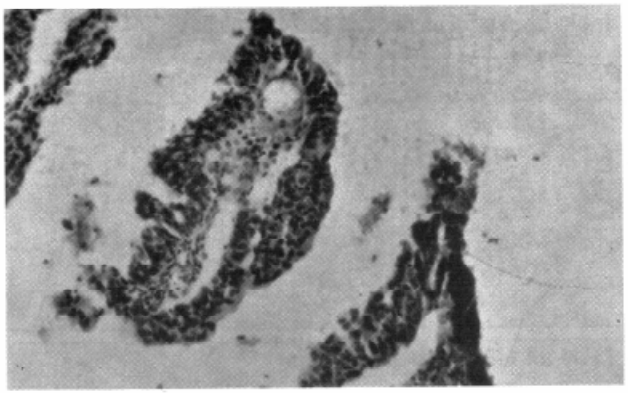
Değişik grade'lerdeki 19 adet değişici epitel karsinomunda A ve B antijeni 6 olguda, EMA 7 olguda ve sitokeratin ise 10 olguda negatif olarak bulundu. (±)liği A ve B antijeni ile 3 olguda, EMA ile 4 olguda ve sitokeratin ile 3 olguda saptadık. 6 olgunun A antijeni ile, 5 olgunun B antijeni ile, 3 olgunun EMA ile ve 4 olgunun da sitokeratin ile (+) olarak boyandığını gördük. (++) ise A antijeni ile 4 olguda, B antijeni ve EMA ile 5 olguda, sitokeratin ile 2 olguda pozitif olarak değerlendirdik (Tablo I, II, III, IV), (Resim 1,2).

TARTIŞMA

Mesane karsinomlarında nükslerle, klinik gidişle ve



Resim 1: Değişici epitel karsinomunda A antijeni pozitifliği İmmünperoksidaz, x 275



Resim 2: Değişici epitel karsinomunda B antijeni pozitifliği İmmünperoksidaz, x 275

prognozla ilişkili olduğu bildirilen birtakım antijenlerin ve markerların varlığı yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir.[1,3]

Daha önce yapılmış çalışmalar alkol fiksasyonunun özellikle A,B,H antijenleri yönünden dezavantaj teşkil ettiği bildirilmekle birlikte, bizim çalışmamızda azımsanmayacak nitelikte pozitiflik izlemiş olmamız, gereğinde alkol fiksasyonlu dokularda da immunperoksidaz yöntemle A ve B antijenlerinin çalışabileceğini gösterir niteliktedir.[1,2,3,5]

Yine dikkatimizi çeken bir diğer özellik, A ve B antijenlerinin özellikle EMA ile yakın sonuçlar verdiği, yani EMA'nın bile tek başına semikantitatif değerlendirmek koşulu ile değerli olabileceği umudunu vermektedir.

Çalışmayı az sayıda olguda yürütebildiğimiz için istatistiksel anlamda diferansiyasyon ile A ve B grup antijenleri, EMA ve sitokeratin PAN yönünden kesin yorum yapma olanağı bulamadık.

Bu ön çalışma bizlere tercihan taze materyalde (frozen kesitlerde) prospektif, immunperoksidaz, hatta immunfloresan yöntemle geniş bir grupta çalışmanın daha kesin sonuçlar vereceği, marker seçimine yardımcı olabileceği izlenimini vermektedir.

KAYNAKLAR

1 Murphy WM. Urological Pathology. Philadelphia: Saunders, 1989; 65.

2 Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. St Louis: CV Mosby, 1990; 904.

3 Silverberg S. Principles and Practice of Surgical Pathology New York: Churchill Livingstone, 1990; 1492.

4 Yamada T, et al. The Relationship of ABO (H) Blood Group Antigen Expression in Intraepithelial Dysplastic Lesions to Clinicopathologic Properties of Associated Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. Cancer 1991; 67: 1661.

5 Vallancien G, et al. Immunoflouresence Study of the Distribution of A, B and H Cell Surface Antigens in Bladder Tumors. J Urol. 1983; 130: 67.

6 Limas C. Lange P. A,B,H Antigen Detectability in Normal and Neoplastic Urothelium. Cancer 1982; 49: 2476.

7 Raun BJ, et al. A, B, H Antigen Expression in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. Cancer 1991; 57: 1768.

8 Sanders H, et al. ABO (H) Antigens and Beta 2 Microglobulin in Transitional Cell Carcino. Cancer 1991; 67: 3024.

9 Summers JL, et al. Prognosis in Carcinoma of the Urinary Bladder Based upon Tissue Blood Group ABH and Thompsen-Friedenrich antigen Status and Karyotype of the Initial Tumor. Cancer Res 1983; 43: 934.

10 Orihevela VS, et al. Estimation of ABO (H) Isoantigen Expression in Bladder Tumors. J Urol 1985; 130: 25.

11 Wolk FN, Bishop MC. The Spesific Red Cell Adherence Test in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. Before and After Radiotherapy in Patients with Blood Group. AJ Urol. 1983; 130: 71.

12 Orntoft TF, et al. Blood Group ABO and Lewis Antigen Expression During neoplastic progression of Human Urothelium. Cancer 1987; 60: 2641.

13 Neal DE, Charlton RG. Histochemical Study of Lectin Binding in Neoplastic and Non-neoplastic Urothelium. BJ Urol 1987; 60: 399.

14 Weiss RE, et al. Mechanisms of Human Bladder Tumor Invasion: Role of Protease Cathepsin. Br J Urol 1990; 144: 798.

15 Mellon K, et al. Cell Cycling in Bladder Carcinoma Determined by Monoclonal Antibody Ki 67. Br J Urol 1990; 144: 798

16 Farha AMM, et al. The role of serum Laminin P1 in the Diagnosis of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. Eur Urol 1992; 21: 240