Nazofarinks İndiferansiye Karsinomlarında Klinik Parametreler ile p53, PCNA ve Ki67'nin Prognoza Etkileri

Dr. Erkhan Genç[1], Dr. Gökhan Gedikoğlu[2], Dr. Şefik HOŞAL[1]

ÖZET

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda en az 2 yıl takipleri yapılan 35 nazofarinks indiferansiye karsinomlu hasta retrospektif incelenmiştir. Klinik bulguların prognoz üzerine etkileri araştırılmış ve immünohistokimya metodu ile p53, PCNA, Ki67 boyanmıştır. Elde edilen sonuçların boyun metastazı, rekürrens, uzak metastaz ve sağkalım süresi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Nazofarinks indiferansiye tümörlerinde p53 pozitifliği % 71.43 olarak bulunmuştur. p53 proteininin boyun metastazı açısından önem taşıdığı görülmüştür. Erken T evresi olan tümörlerde p53 pozitifliğinin daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Rekürrens ve uzak metastaz açısından ise gerek TSG ve PM'ler ile bir ilişki tesbit edilememiştir. PCNA ortalama % 44.07, Ki67 ise ortalama % 21.34 oranında tesbit edilmiştir. p53 pozitifiliği ile Ki67 ve PCNA arasında ilişki bulunamamıştır. PCNA ve Ki67'nin bu tümör grubunda birbirleri yerine kullanılamayacağı görülmüş, Ki67'nin tümör hücrelerinin bölünmesinde daha özel bir zamana işaret ettiği kanaatine varılmıştır. Nazofarinks anaplastik tümörlerinde Ki67'nin % 10'un altında proliferasyon indeksi göstermesi sağkalım açısından anlamlı olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nazofarinks karsinomu, tümör supresör gen, proliferasyon markerları, immünohistokimya, prognoz.

SUMMARY

p53 mutation was detected at 71.43 % of the NPAC patients. The lymph node metastasis is correlated with the presence of p53 mutation in the tumor (p = 0.02). The significance of being a high positivity at the T 1-2 tumors is important. The Stage IV disease (p = 0.01), cranial nerve paralysis (p = 0.02) and lymph node metastasis (p = 0.06) showed a shorter overall survival. The mean proliferation index for PCNA and Ki67 are 44.07 ± 24.60 and 21.34 ± 18.24 respectively. PCNA did not correlate with overall survival but the patients with tumors stained equal or less than 9 % with Ki67 showed both longer survival period (p = 0.02) and disease-free survival (p = 0.03). No association was found between the proliferation markers and neck metastasis, distant metastasis or locoregional failure. The results showed that p53 gene mutation appeared at an early T stage of the tumor and to be important for the neck metastasis. Proliferation markers does not correlated with either neck or distant metastasis of the tumor. Altough PCNA does not have a role in overall survival Ki67 immunohistochemical staining equal or over 10 % seems to be a poor prognostic factor for the nasopharyngeal anaplastic carcinoma patients and may alert the physician for additional and more agressive therapies and for the closer follow-ups as well.

Key Words: Nasopharyngeal carcinoma, tumor suppressor gene, proliferation markers, immunhistochemistry, prognosis.

GİRİŞ

Kanser normal hücre büyümesi kontrolünün, çok basamaklı bir işlemler zinciri sonucu bozularak, hücrenin değişime uğraması, ve kontrolsüz çoğalmasıyla oluşur. Hücrelerde hücre büyüme ve bölünmeyi ayarlayan genleri virüsler, büyüme faktörlerinin aşırı uyarımı, iyonize radyasyon ve kimyasal karsinojenler bozabilirler. Hücre genlerinde mutasyona neden olan bu faktörlerin "proto-onkogenleri" (PO) aktive ederek veya "tümör supresör genleri" (TSG) fonksiyon göremez hale getirerek kanser gelişimine neden oldukları düşünülmektedir. Tümör supresör genler ve proto-onkogenler ile ilişkisi olduğu düşünülen etyolojik nedenleri araştırmak amacıyla kromozom analiz teknikleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmakta, bu şekilde TSG ve PO hakkında fikir sahibi olunabilmektedir[1].

Kanserin genetik gelişiminde hücre genomunda normalde de mevcut olan TSG ve PO'lardaki değişim söz konusudur. Tümör supresör genler hücre bölünmesini DNA replikasyonu öncesi durdurarak hücreye hasarlı DNA'yı onarmak için yeterli zaman kazandırır. Proto-onkogenler ise aktive olduklarında hücrelerin çoğalma hızı artar ve çevre dokulara yayılmaları sağlanır

1 Hacettepe Üniversitesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı
2 Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

[1,2].

Öte yandan bilinen ancak nedeni hala araştırılan bir husus da kanserli hücrelerin bölünme hızı ile yayılma potansiyelleri arasındaki ilişkidir. Bu ilişkiyi ortaya koymak amacıyla son on yıldır hücrelerin "proliferasyon markerları" (PM) üzerinde büyük araştırmalar yapılmaktadır. Günümüzde PM'lerin hangilerinin prognostik açıdan önemli olduğu halen tartışmalıdır. Bir diğer tartışmalı husus da PM'lerin birbirlerinin yerine kullanılıp kullanılamayacağıdır.

Kanser hücrelerinde çoğalma sırasında hücrelerde ortaya çıkan molekülleri tesbit ederek o molekül ortamda olduğu sürece hücre siklusunun fazını ve proliferasyon hızını belirlemek mümkündür. Bu hız bölünen hücrelerin tüm hücrelere olan oranı ile ifade edilir. Proliferasyon hızı ancak hücre siklusunun özel bir anını tesbit edebilecek moleküllerin yani proliferasyon markerlarının (PM) belirlenebilmesiyle mümkündür.

Bu çalışmamız nazofarinks indiferansiye karsinomlarında; bir tümör supresör gen (TSG) olan p53'ün ve proliferasyon markerları (PM) olan Ki67 ve PCNA'nın rekürrens, boyun ve uzak metastaz ile sağkalım süresi üzerine etkilerini incelemek, tümör supresör gen ve proliferasyon markerları arasındaki bir ilişki olup olmadığını araştırmak, proliferasyon markerları olan PCNA ile Ki67'yi karşılaştırarak birbirleri yerine kullanılıp kullanılamayacağını incelemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1979 ve 1993 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında nazofarinkste indiferansiye karsinom tanısı alarak tedavi görmüş ve en az 24 ay takip süresi olan 35 hasta üzerinde yapılmıştır. Histopatolojik inceleme ile tümörün WHO kriterlerine göre histopatolojik tipi belirlenmiş ve indiferansiye karsinomlar incelemeye alınmıştır [3]. İmmünohistokimya incelemelerinde strep-avidin-biotin yöntemi kullanılmıştır. Pozitif kontrol grubu olarak daha önce p53 için pozitif olduğu bilinen kolon kanseri preperatları kullanılmıştır. Tümör olmayan normal dokular da negatif kontrol olarak kullanılmışlardır. PCNA ve Ki67 için pozitif kontrol olarak nazofarinkste sıkça rastlanan ve oluşturdukları germinal merkezlerle tümör dokusundan rahatça ayrılabilen lenfosit hücre nükleuslarının boyanması ve yoğun lenfoid doku içeren tonsil dokusu, negatif kontrol grubu olarak da primer antikor yerine PBS damlatılmış preperatlar kullanılmıştır. Proliferasyon açısından aktif olan epitelin bazal bölgesinin de Ki67 için pozitif olarak boyanması pozitif kontrol olarak değerlendirilmiştir.

PCNA ve Ki67 pozitif hücrelerin belirlenmesinde ışık mikroskopu ile tümörlü sahada 1000 hücre sayılarak hücre sadece nükleusları boyanmış olanlar sayıca tesbit edilmiştir. Daha sonra bu sayıların yüzdeleri hesaplanarak PCNA ve Ki67 için tümör proliferatif indeksi (PI) belirlenmiştir. İstatistik hesaplamalarda kolaylık olması amacıyla PI'lar % 50'nin üzerinde olanlar ve % 50'nin altında olanlar olmak üzere temel iki grupta toplanmıştır. p53 için tüm preperat taranarak yine hücre nukleusu boyanan hücreler sayılmış ve tek bir tümör hücresinin boyanmasında da o tümör p53 için pozitif olarak kabul edilmiştir. p53, pozitif ve negatif olarak iki ana grupta toplanmış ve hesaplamalar buna göre yapılmıştır. İmmünohistokimya metodu otuzbeş hastada da p53 için çalışırken PCNA için 1, Ki67 için ise 4 hastada çalışmamıştır.

35 hastadan 26 'sı erkek (% 72.29) ve 9 'u kadın (% 25.71) 'dır. En genci 10, en yaşlısı ise 71 yaşında olup yaş ortalamaları 34.97 ± 17.34 olarak bulunmuştur. En uzun takip süresi 208 ay olup median takip süresi 66 ay olarak hesaplanmıştır. 30 yaş ve altında 15 hasta (% 42.85) vardır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenip başvuru anındaki semptomları, nazofarinksteki tümör büyüklüğü (T evresi), boyundaki lenfadenopati varlığı, tümörün evresi, yapılan tedaviler, rekürrens, uzak metastaz ve sağkalım süreleri kaydedilmiştir. Tümörlerin başvuru sırasındaki evrelemeleri 1992 American Joint Committee on Cancer kriterlerine göre yapılmıştır [4]. Tedavilerde küratif amaçlı öncelikle radyoterapi ve takiben kemoterapi verilmiştir. Bir hastada pirimer saha kontrol altına alındıktan sonra boyundaki metastaza yönelik olarak boyun diseksiyonu yapılmıştır. Başvuru sırasında uzak metastaz tesbit edilen iki hastada da tedavi planı değiştirilerek palyatif amaçlı öncelikle kemoterapi daha sonra radyoterapi uygulanmıştır. Takipler Radyasyon Onkolojisi ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalları tarafından yapılmıştır. Sağkalım süreleri ay olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın istatistik incelemesinde Chi-Square test, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ile tek yönlü analizler yapılmış, Kaplan-Meier yaşam tablosu ile gruplar arasındaki ve grupların kendi içlerindeki prognostik ilişkiler değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastalar evrelerine göre incelendiklerinde 1'inin (% 2.9) evre I, 3'ünün (% 8.6) evre II, 6'sının (% 17.1) evre III ve 25'inin (% 71.4) evre IV'de olduğu bulunmuştur. 19 (% 54.29) hastada lokal rekürrens gözlenmiştir. Hastalardan 2 tanesinde başvuru sırasında uzak metastaz saptanmıştır (birinde kemik, diğerinde kemik ve akciğer metastazı). Hastaların takibinde 9 hastada da uzak metastaz ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak uzak metastazı olan toplam 11 (% 31.4) hasta bulunmaktadır. En fazla uzak metastaz kemik ve akciğerde gözlenmiştir. 30 yaş ve altında % 40, üzerinde ise % 65 oranında lokal rekürrens olduğu görülmüştür. Uzak metastaz için bu değerler sırasıyla % 20 ve % 40'dır. Uzak

metastaz ve lokal rekürrens açısından erkek ve kadınlar arasında fark yoktur. N0 boyunların % 46.15'inde rekürrens gelişirken, N+ olanların % 59.10'unda rekürrense rastlanmıştır. N0 boyunlardaki uzak metastaz % 30.77 iken N+ boyunlarda bu % 31.82 olarak saptanmıştır. Tümörün T evresinin prognoza etkisine bakarken hasta sayılarındaki dengesizliği ortadan kaldırabilmek amacıyla T1 ve T2 ile T3 ve T4 tümörler birleştirilerek hesaplamalar yapılmıştır. Buna göre T 1-2 tümörlerde rekürrensin % 46.67; T 3-4 tümörlerde ise % 60 olduğu saptanmıştır. Uzak metastaz ve T evresi ilişkisine bakıldığında da T 1-2 tümörlerin % 20, T 3-4 tümörlerin ise % 40 oranında metastaz yaptığı görülmüştür. Evre I, II ve III birleştirilerek evre IV ile karşılaştırıldığında ilk grupta rekürrens % 40 olarak saptanırken bu değer evre IV için % 60'dır. Uzak metastaza bakıldığında bu iki grubun değerleri sırasıyla % 20 ve % 36 olarak bulunmuştur. Tüm bu parametreler ile lokal rekürrens ve uzak metastaz arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Chi-Square testi tüm p değerleri > 0.05). Yaş, cinsiyet, T evresi, klinik evre, ile sağkalım arasında da istatistik olarak ilişki tesbit edilememiştir (Kaplan-Meier, Log Rank p > 0.05).

Lenfadenopati ile sağkalım süresi karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte (Kaplan-Meier, Log Rank p= 0.064, p > 0.05) N0 hastaların genelde diğerlerine göre daha uzun sağkalım süresine sahip oldukları görülmüştür. N0 11 hastanın 5 (% 45.45)'i yaşarken N+ 24 hastadan 9 (% 37.50) 'u yaşamıştır. Kranial sinir paralizilerinin sağkalım süresi üzerinde etkisi olduğu tesbit edilmiştir (Kaplan-Meier, Log Rank p = 0.0276, p < 0.05). Kranial sinir paralizi olan 11 hastadan 3'ü (% 17.27) yaşarken kranial sinir paralizisi olmayan 24 hastanın 11'i (% 45.83) sağkalmıştır.

p53 25 hastada (% 71.43) pozitif olarak bulunmuştur. PCNA için 15 (% 44.12) hastanın proliferatif indeksleri % 50'nin üzerindedir. Bu sayı Ki67 için 3'dür (% 9.67). Tümör hücreleri sayısına göre PCNA ve Ki67 ekspresyonunda minimum, maksimum, ortalama ve median değerler Tablo-1'de gösterilmiştir.

	MİN.	MAX.	ORTALAMA	MEDİAN	İMMÜNOHİSTOKİMYA YAPILAMAYAN
PCNA	% 4.3	% 89.0	44.07 ± 24.60	44.15	1
Ki67	% 1.2	% 69.7	21.34 ± 18.24	14.30	4

Tablo-1 : Ki67 ve PCNA için tümör proliferasyon indekslerinin tanımlayıcıları :

Başvuru sırasında boyunda kitle bulunması ile TSG ve PM'ler karşılaştırıldığında, p53 pozitifliği ile boyunda lenfadenopati bulunması arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Chi-Square test X2 = 5.303, p= 0.0196; p < 0.05). p53 pozitif olanlarda boyunda lenfadenopati daha sık olarak görülmektedir. Boyunda tesbit edilen lenfadenopatiler ile PCNA ve Ki67 arasında ise istatistik olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir (Chi-Square test, tüm p değerleri için p > 0.05). (Tablo-2)

ANTİKORLAR		N+	N0	Toplam (%)	p DEĞERİ
	(+)	19	6	25 (71.43)	0.0196 *
p53	(-)	3	7	10 (28.57)	
	%50 ve üzeri	10	5	15 (44.12)	0.9679
PCNA	%50'den az	12	7	19 (55.88)	
	%50 ve üzeri	3	0	3 (9.68)	1.000
Ki67	%50'den az	19	9	28 (90.32)	

* Chi Square test p < 0.05

Tablo-2 :Boyundaki lenfadenopati ve p53, PCNA ve Ki67 arasındaki ilişki :

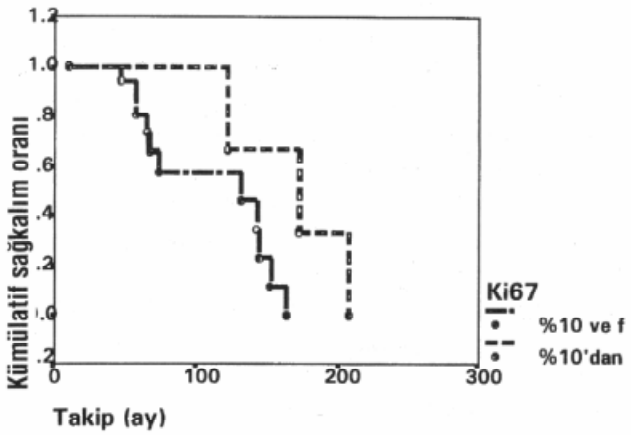
p53 pozitifliği ile T evresi arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. T 1-2 grubunda toplam 15 hastanın 13'ünde (% 86.67) p53 pozitif olarak tesbit edilirken T 3-4 grubunda ise 20 hastanın 12'sinde (% 60.0) p53 pozitif olarak bulunmuştur. Aralarındaki ilişki istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte (p > 0.05) her iki yüzde arasındaki fark dikkat çekicidir.

p53, PCNA ve Ki67 değerlerinin dağılımında evre I, II, III 'ü birleştirip evre IV ile mukayesesi yapılmıştır. p53, PCNA ve Ki67 ile tümörün evresi arasında istatistik anlamda bir ilişki bulunamamıştır (p > 0.05). Rekürrens (primer saha veya boyunda) gelişen toplam 19 (% 54.28) hasta vardır. Rekürrens gelişen hastaların immünohistokimya değerleri istatistik olarak çalışıldığında rekürrens ile p53, PCNA ve Ki67 arasında anlamlı istatistik bir ilişki bulunamamıştır (Chi-Square test p > 0.05). Tedavi sonrası gelişen uzak metastazlar ile p53, PCNA ve Ki67 pozitifliği karşılaştırılmış ve aralarında istatistik olarak bir ilişki bulunamamıştır (Chi-Square testi tüm p değerleri için p > 0.05).

p53 ve PCNA'nın sağkalım süresi üzerine etkisine baktığımızda ise istatistik olarak sağkalım üzerine etkili olmadıkları görülmüştür (Kaplan Meier, Log Rank tüm p değerleri için p > 0.05). Ki67 için ise % 10'dan az pozitifliğin sağkalım süresi üzerine etkili olduğu görülmüştür (Kaplan-Meier, Log Rank p = 0.0278, p < 0.05). (Grafik-1)

Grafik-1 Ki67 için proliferasyon indeksi % 10 ve fazla olanlarla % 10 altında değere sahip olanların Kaplan-Meier yaşam tablosu analizi ile değerlendirilmesi :

Çalışmamızda ayrıca p53 ile PM (PCNA ve Ki67)'ler birbirleri ile mukayese edilmiştir. Her iki PM'nin birbirleri ile karşılaştırılması yapıldığında PCNA ile Ki67 arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir (Mann-Whitney U p =



Grafik 1

0.6314, p > 0.05). p53 ile PM'ler tek tek karşılaştırıldıklarında da, p53 ile PCNA ve Ki67 arasında istatistik anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Mann-Whitney U p değerleri sırasıyla p = 0.4541 ve p = 0.2903, tüm p değerleri için p > 0.05).

TARTIŞMA

Nazofarinks kanserinde tedavi radyoterapi ve hastalık evresine göre kemoterapidir. Cerrahi tedavi anatomik lokalizasyonun uygunsuzluğu, erken evrede bilateral lenf nodu metastazı görülebilmesi, ve cerrahi olarak çıkarılamayacak retrofaringeal lenf nodlarının sık tutulması nedeniyle güçtür ve kısıtlı vakalar haricinde uygulanmaz. Radyoterapi ve kemoterapinin esas tedavi metodu olduğu bu tümörlerin davranışlarını ve tedaviye cevaplarını önceden güvenilir parametreler ışığında tesbit edebilmek, günümüzde kanser tedavisinde ulaşılmak istenen bir amaç olmuştur. Klinik bulguların yanında tümörlerin patolojik ve immünohistokimya bulgularının prognoza etkileri üzerinde bu nedenle çalışılmaktadır.

p53 geni mutasyonu kanser gelişiminde en sık araştırılan konulardan biridir. Nazofarinks kanserinde p53 geni mutasyonu olmadığını söyleyenler kadar bu mutasyonu bulanlar da vardır [5,6]. Sheu ve ark. [5], nazofarinks kanserinde yaptıkları çalışmada % 95'e varan oranda p53 pozitifliği bulmuşlar ve bunun yaş, cinsiyet veya tümörün klinik evresi ile ilişkili olmadığını tesbit etmişlerdir. Bu yüksek orandaki bulgular çalışmamızla uyumludur. Lo ve ark. [7] ise hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda nazofarinks kanseri olgularında az da olsa p53 mutasyonunun görüldüğünü ileri sürmüş, ve yine aynı şekilde Effert ve ark. [8] da p53 inaktivasyonunun bu kanserin oluşumunda ilk basamakta gerekli olmamasına rağmen p53 mutasyonunun nazofarinks kanserlerinde olduğunu savunmuşlardır. Chen ve ark. [9] ise "wild-type p53" ve mutant tipini kullanarak nazofarinks kanseri hücre kültürlerinin büyümelerine etkide bulunulabileceğini hatta p53 geninin nazofarinks kanseri patogenezinde de rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda rastladığımız erken evre tümörlerde daha sık bu mutasyonla karşılaşmış olmamız tümörün oluşumu sırasında p53 mutasyonunun rol almış olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Proliferasyon markerları ise özellikle son yıllarda pek çok dokunun tümörlerinde prognozu tayin etmede, tedavi yöntemini belirlemede kullanılan ve hastaların yaşam süreleri üzerine etkileri araştırılan, hücre bölünmesine yardımcı proteinlerdir. Larinks kanserlerinde 92 hasta üzerinde PCNA çalışan Saraç [10] tümör proliferasyon indeksinin lokal yayılım ve boyun metastazı açısından önemli olduğunu ayrıca lokal rekürrens ile proliferasyon indeksi arasında da ilişki olduğunu bulmuştur. Bu yönde bir ilişki çalışmamızda nazofarinks kanseri gösterilememiştir. Delahunt ve ark. [11] ise böbrek tümörlerinde yaptıkları araştırmada Ki67'nin prognoz açısından önemli olduğunu ve daha da ileri giderek evreleme yerine bu PM'nin kullanılabileceğini savunmuşlardır. Rekürrens ve uzak metastaz ile Ki67 arasında bir ilişki bulamamamıza rağmen nazofarinks kanserlerinde sağkalım üzerine etkisi böbrek tümörleri ile benzerlik göstermektedir.

Ki67 ve PCNA'nın birbirleri yerine kullanılabileceğini belirten yayınlar [12,13,14,15] kadar aralarında ilişki saptanmadığını öne sürüp kullanılamıyacağını savunanlar da vardır [16,17,18]. Ki67 ve PCNA immünohistokimyası ile retrospektif araştırmaların karşılaştıkları en önemli problem bu maddelerin biopsi materyalinin fiksasyonundan etkilenebilecekleri gerçeğidir [19]. Bu görüş doğrultusunda bazen aynı materyalden alınan kesitlerin dahi birbirleri ile uyumlu olmayan sonuçlar verdikleri belirtilmektedir [20]. Ki67 ve PCNA birlikte birçok tümör tipinde aynı anda çalışılmış ve bazen farklı sonuçlar da alınmıştır. Adrenal korteksin malign ve benign tümörleri arasında yapılan araştırmada Ki67'nin PCNA'ya göre prognoz açısından daha önemli olduğu gösterilmiştir [21]. Meme kanserinde karşılaştırıldıklarında ise PCNA ve Ki67'nin prognoz açısından önemleri olmadığı ortaya çıkmıştır [22,23]. Bunun yanında Magno ve ark. [24] meme kanserlerinde lenf nodu metastazı, patolojik evre, ve hastalıksız yaşam açısından PCNA ve Ki67'nin önemli olduğunu hatta bu PM'lere göre ek tedaviye karar verilmesini savunmuşlardır.

Harper ve ark. [25] da prostat kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarda aynı tümör tipinden alınan örneklerde Ki67'nin bizim çalışmamızda da dikkati çektiği gibi PCNA'ya göre daha az bir boyanma gösterdiğini vurgulamışlar, Rosa ve ark. [17] ise bunun nedenini PCNA'nın Ki67 molekülüne göre daha uzun yarılanma süresi olmasına bağlamışlardır.

Araştırmamızda aynı tümör dokuları üzerinde birlikte çalışılan bu iki PM'nin (PCNA ve Ki67) karşılaştırılması da yapılmış-

tır. PCNA'nın nazofarinks tümör hücrelerinde daha homojen dağılım gösterip yüksek oranda bulunması bu PM'nin hücrelerin bölünmesinde özel bir zamana işaret etmediği kanaatine varılmıştır. Ki67'nin ise daha az oranda görülmesi bu maddenin nazofarinks tümör hücrelerinde çoğalmanın belli bir noktasına işaret ettiğini düşündürmektedir. Ki67 değeri % 9 ve altında olan hastalarda sağkalımın arttığı görülmüştür. Bu nedenle Ki67'nin nazofarinks indiferansiye tümörlerinde prognoz hakkında daha fazla fikir verebileceği düşünülmüştür.

Roychowdhury ve ark. [26] 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında nazofarinks kanserlerinde yeni prognostik faktörler olarak c-erbB2 ve tümör anjiogenezi öne sürmüşler ve Ki67, p53 ve epidermal büyüme faktörünün lokal ve bölgesel rekürrens, uzak metastaz, hastalıksız yaşam, sağkalım, ve prognoz üzerine etkisi olmadığını savunmuşlardır. Çalışmamızda benzer şekilde Ki67 ve p53'ün rekürrens, hastalıksız yaşam süresi ve p53'ün sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanarak bu görüş desteklenmiştir. Ki67'nin belli bir oranın altında olmasının sağkalım süresi üzerine etkisi olması literatürde böbrek tümörlerinde de tesbit edilmiştir. Sonucumuza benzer şekilde renal karsinomlarda Ki67 çoğalma indeksinin belli bir oranın üzerinde olmasının sağkalım açısından önemli olduğu bulunmuş ve bu değer % 6 olarak belirtmiştir [11].

Literatür incelendiğinde bu üç antikoru kullanarak nazofarinks kanserlerinde benzer bir çalışma olmadığı görülmüştür. Hastalarımızın en az iki yıl takip süreleri olması ve hasta sayımız, ayrıca homojen bir tümör grubu yani indiferansiye karsinomların araştırılması, tümör supresör gen ve boyundaki lenfadenopati ilişkisinin ortaya konulması ve Ki67 için % 9 ve altında proliferasyon indeksinin sağkalım açısından önemli olarak bulunması bu çalışmayı dikkate değer kılmaktadır. Ama daha uzun takip süreleri ve hasta sayısı ile yapılacak prospektif bir çalışmanın da klinik ve patolojik parametreleri değerlendirmede daha faydalı olabileceği de açıktır.

KAYNAKLAR

1. Kelley MJ, Johnson BE : Genetic Mechanisms of Solid Tumor Oncogenesis. Advances in Internal Medicine, 1994; 39:93-122
2. Weinberg RA : Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. Cancer Res., 1989; 49: 3713-3721
3. Shahmugaratnam K, Sobin L : Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumors. International Histologic Typing of Tumors. Geneva, World Health Organization, 1978
4. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia, 1992, JB Lippincott.
5. Sheu LF, Chen A, Tseng HH, Leu FJ, Lin JK, Ho KC, Meng CL : Assessment of p53 expression in nasopharyngeal carcinoma. Hum. Pathol. 1995; 26 (4): 380-386
6. Spruck CH 3rd, Tsai YC, Huang DP, Yang AS, Rideout WM 3rd, Gonzales-Zulueta M, Choi P, Lo KW, Yu MC, Jones PA : Absence of p53 gene mutations in nasopharyngeal carcinomas. Cancer Res. 1992; 52(17): 4787-90
7. Lo KW, Mok CH, Huang DP, Liu YX, Choi PH, Lee JC, Tsao SW : p53 mutation in human nasopharyngeal carcinomas. Anticancer Res. 1992; 12(6B): 1957-63
8. Effert P, McCoy R, Abdel-Hamid M, Flynn K, Zhang Q, Busson P, Tursz T, Liu E, Raab-Traub N : Alterations of the p53 gene in nasopharyngeal carcinomas. J. Virol. 1992; 66(6): 3768-75,
9. Chen W, Lee Y, Wang H, Yu GG, Jiao W, Zhou W, Zeng Y : Suppression of human nasopharyngeal carcinoma cell growth in nude mice by the wild type p53 gene. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1992; 119(1): 46-8
10. Saraç S : Larinks kanserlerinde Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) ekspresyonunun prognoz ve diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi. Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı; Ankara 1996
11. Delahunt B, Bethwaite P, Thornton A, Ribas JL : Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation resistant polyclonal Ki67 antibody labeling. Cancer 1995; 75(11): 2714-19
12. Brooks DJ, Garewal HS : Measures of tumor proliferative activity. Int. J. Clin. Lab. Res. 1992; 22(4): 196-200
13. Dervan PA, Mage HM, Buckley C, Carney DN : Proliferating cell nuclear antigen counts in formalin-fixed paraffin-embedded tissue correlate with Ki-67 in fresh tissue Am. J. Clin. Pathol. 1992; 97(5 Suppl 1): S 21-8
14. Fontanini G, Pingitore R, Bigini D, Vignati S, Pepe S, Ruggiero A, Macchiarini P : Growth fraction in non-small cell lung cancer estimated by proliferating cell nuclear antigen and comparison with Ki-67 labeling and DNA flow cytometry data. Am. J. Pathol. 1992; 141(6): 1285-90
15. Inoue T, Yamane T, Park K, Im T, Tatsumi N, Okuda K : Evaluation of proliferating cells in acute leukemia with antibodies to proliferating cell nuclear antigen and Ki-67

monoclonal antibodies. Arch. Pathol. Lab. Med. 1993; 117(10): 969-72

16. Linden MD, Ma CK, Kubus J, Brown RD, Zarbo RJ : Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen tumor proliferative indices in DNA diploid colorectal adenocarcinomas. Correlation with histopathologic characteristics and cell cycle analysis with two-color DNA flow cytometry. Am. J. Clin. Pathol. 1993; 100(3): 206-12
17. Rosa JC, Mendes R, Filipe MI, Morris RW : Measurement of cell proliferation in gastric carcinoma: comparative analysis of Ki-67 and proliferative cell nuclear antigen (PCNA). Histochem. J. 1992 ; 24(2): 93-101
189. Tuccari G, Rizzo A, Muscara M, Giuffre G, Barresi G : PCNA/cyclin expression in breast carcinomas: its relationships with Ki-67, ER, PgR immunostainings and clinico-pathologic aspects. Pathologica 1993; 85(1095): 47-55
19. Gelb AB, Kamel OW, LeBrun DP, Warnke RA : Estimation of tumor growth fractions in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using two anti-PCNA/Cyclin monoclonal antibodies. Factors affecting reactivity. Am. J. Pathol. 1992 ; 141(6): 1453-8
20. Zuber P, Hamou M-F, de Trinbolet N : Identification of proliferating cells in human gliomas using the monoclonal antibody Ki67. Neurosurgery 1988; 22: 364-368
21. Goldblum JR, Shannon R, Kaldjian EP, Thiny M, Davenport R, Thompson N, Lloyd RV : Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms. Mod. Pathol. 1993; 6(6): 663-8
22 Bianchi S, Paglierani M, Zampi G, Cardona G, Cataliotti L, Bonardi R, Zappa M, Ciatto S : Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in lymph node-negative breast cancer patients. Cancer 1993; 72: 120-125
23. Narita T, Funahashi H, Satoh Y, Takagi H : Proliferating cell nuclear antigen immunostaining in breast cancer and its relation to prognosis. Jpn. J. Clin. Oncol. 1993; 23(1): 20-5
24. Magno WB, Hirschfield L, Bhuiya T, Harrison G, Mir R : Correlation of proliferative index (PCNA reactivity and Ki-67 reactivity) in primary breast carcinoma with hormone status, lymph node status, and disease-free survival. Conn. Med. 1992; 56(12): 667-9
25. Harper ME, Glynne-Jones E, Goddard L, Wilson DW, Matenhelia SS, Conn IG, Peeling WB, Griffiths K : Relationship of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in prostatic carcinomas to various clinical parameters. Prostate 1992; 20(3): 243-53
26. Roychowdhury DF, Tseng A Jr, Fu KK, Wienberg V, Weidner N : New prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1996; 77(8): 1419-26