

Memenin invaziv duktal karsinomlarında prostat spesifik antijen ekspresyonu (50 olguda immünohistokimyasal çalışma)

Prostate specific antigen expression of invasive ductal carcinoma of the breast (Immunohistochemical study in 50 cases)

Hatice Bayramoğlu¹, Osman Zekiöğlu², Ender Düzcen¹, Necmettin Özdemir², Yıldız Erhan²

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Prostat spesifik antijen normal ve neoplastik prostat epitel hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir. İmmünohistokimya ile prostat kanserli pek çok doku örneğinde saptanabilir. Bununla birlikte bazı meme karsinomları gibi çeşitli prostat dışı doku ve tümörlerde de saptanmıştır. Üstelik bazı çalışmalarda prostat spesifik antijenin meme karsinomlarında prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Biz bu çalışmada 50 invaziv duktal meme karsinomu olgusunda immünohistokimyasal olarak prostat spesifik antijen sıklığı ve prognostik değerini araştırmayı planladık. Ancak olguların hiçbirinde prostat spesifik antijen pozitifliği saptanmadı. Sonuç olarak invaziv duktal karsinomlarda prostat spesifik antijenin güvenilir bir prognostik faktör olarak kullanılması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen, immünohistokimya, invaziv duktal karsinoma, meme

Prostate specific antigen is a glycoprotein produced by all non-neoplastic and nearly all neoplastic prostatic epithelial cells. It can be detected in most tissue samples of prostatic cancer by immunohistochemical methods. However, prostate specific antigen has been found in various nonprostatic tissues and tumours, for instance in some breast carcinomas. Moreover in some studies, has been suggested that in the breast carcinomas prostate specific antigen could be used like a prognostic indicator. Our aim was to evaluate the prevalence and prognostic value of histologically confirmed prostate specific antigen immunohistochemically in 50 cases of invasive ductal carcinoma of the breast. But in our study prostate specific antigen was found in no one cases. We concluded that, using prostate specific antigen as a prognostic indicator in the invasive ductal carcinoma is not reliable yet and it should take much more studies.

Prostate specific antigen, immunohistochemistry, invasive ductal carcinoma, breast

Key Words: Prostate specific antigen, immunohistochemistry, invasive ductal carcinoma, breast

Prostat spesifik antijen (PSA) ilk kez 1979'da Wang ve ark.'ları tarafından izole edilmiş olan 33-kDa bir serin proteaz glikoproteindir⁽¹⁾. Prostatın hemen hemen tüm epitelyal hücrelerinde üretilen bu glikoprotein normal ve kanserli prostat dokuları için oldukça spesifik bir belirleyici olarak kabul edildiğinden günümüzde prostat kanserinin tanısında, taramada, izlemde ve mikrometastazların saptanmasında oldukça büyük bir öneme sahiptir.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda prostat dışı dokularda, bazı vücut sıvılarında ve bazı tümörlerde (periüretal ve perianal gland epitelleri, böbrek, pankreas, endometrium, tükrük bezi tümörleri, amnion sıvısı, placenta v.s. gibi) PSA immünoreaktivitesi aralarında immünohistokimyanın da bulunduğu çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir⁽²⁻⁷⁾.

Son yıllarda literatürde PSA'nın en çok çalışıldığı dokulardan biri meme olup bazı çalışmalarda meme karsinomlarında PSA'nın prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği ve tedavi seçiminde yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür^(3,8).

Biz bu çalışmada memenin invaziv duktal karsinomlarında immünohistokimyasal olarak PSA sıklığı, steroid hormon reseptörleri ile ilişkisi ve prognostik değerini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1997-1998 yıllarında invaziv duktal karsinom tanısı almış 50 olgu çalışmaya alındı. Olgular yaş, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik ve nükleer dereceleri, aksiller lenf nodüllerinin tutulumu yönünden ve rutin işlem

	I	II	III
	n %	n %	n %
Histolojik derece	9 18	21 42	20 40
Nükleer derece	8 16	30 60	12 24

Tablo 1: Olguların histolojik ve nükleer derecelendirilmeleri.

	Pozitif	Negatif
	n %	n %
ER	37 74	13 26
PR	27 54	23 46
p53	33 66	17 34
c-erb B-2	13 26	37 74

Tablo 2: Olguların ER, PR, p53, c-erb B-2 ve Ki 67* profili

* Ki 67 proliferatif indeksi ortalama % 17 olarak değerlendirilmiştir.

sırasında uygulanmış olan östrojen ve progesteron reseptörleri, p53, cerbB2 ve Ki67 düzeyleri açısından yeniden değerlendirildi. PSA immünohistokimyası için streptavidin-biotin peroksidaz tekniği kullanıldı.

Doku kesitleri deparafinizasyon sonrası alkol serilerinden geçirilerek hidrate edildi. Kesitlere 37 derecede 10 dakika pepsin dijesyonu uygulandı. Endojen peroksidaz aktivitesi % 3'lük hidrojen peroksit ile bloke edildi. Kesitler phosphate-buffered-saline (PBS) ile yıkandıktan sonra oda ısısında 1 saat kullanıma hazır rabbit anti-human PSA (kat. no: N1517, LSAB2 Dako) ile inkübe edildi. PBS'de yıkanan kesitlere oda ısısında sırasıyla 15'er dakika bağlayıcı antikor ve streptavidin peroksidaz solüsyonu (Dako, LSAB kit Dako, Denmark) uygulanarak PBS'de yıkandı. Kromojen olarak Diaminobenzidin (Dako), karşı boyama içinse hematoksilin kullanıldı. Pozitif kontrol olarak prostat dokusu alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 28 ile 82 arasında olup yaş ortalaması 48.3 idi. Tümör çapı ortalama 2,7 cm. idi. Olguların histolojik ve nükleer dereceleri Tablo I'de, östrojen ve progesteron reseptörü, p53, c-erbB-2 ve Ki 67 profilleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Olguların 18'inde (% 36) aksiller lenf nodülü tutulumu gözlenmemiş olup 18 (% 36) olguda 1-3, 14 (% 28) olguda ise 3'den fazla lenf nodülü tutulumu mevcuttu.

İmmünohistokimyasal olarak olguların hiçbirinde PSA ile pozitiflik saptanmadı.

TARTIŞMA

Prostat hücrelerinin spesifik bir ürünü olduğuna inanılan PSA günümüzde, özellikle prostat kanserli olguların tanı ve izleminde oldukça spesifik bir biyokimyasal belirleyici olup rutin patolojide kullanımı daha çok immünohistokimyasal olarak metastazların ayırıcı tanısı ile sınırlıdır.

Başlangıçta organ spesifik bir belirleyici olarak öne sürülen PSA son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli yöntemlerle prostat dışındaki birçok dokuda gösterilmiştir. Steroid hormonlara duyarlı bir doku olan ve günümüzde bu hormonların prognoz ve tedavi seçiminde oldukça büyük bir öneme sahip meme dokusu bunlardan biridir.

İlk kez Diamandis ve arkadaşlarının⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmada oldukça sensitif bir yöntem olan immünofluorometri ile kadın meme tümörlerinin % 30-40'ında PSA varlığı saptanmış ve PSA'nın meme kanserlerinde kullanılabilir bir prognostik belirleyici olabileceği öne sürülmüştür.

Hücre kültürü çalışmalarında kadın meme kanserlerinde PSA ekspresyonunun androjen ve progestinlerin etkisi altında olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bazı çalışmalarda biyolojik rolü bilinmemekle birlikte bir serin proteaz olan PSA'nın normal meme dokusunda ve meme karsinomlarında büyümeyi kontrol edici bir role sahip olabileceği iddia edilmiştir^(11,12). Mannello ve ark.'ları⁽¹³⁾ meme kanserlerinde intrakistik meme sıvısında PSA immünoaktivitesini göstermişler ve bunun neoplastik hücrelerin sekretuar aktivitesine bağlı olabileceğini ve steroid reseptörlerin bu ekspresyonu kontrol edebileceğini öne sürmüşlerdir.

Literatürde immünohistokimyanın kullanıldığı çalışmalarda meme karsinomlarında PSA pozitifliği açısından oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir. Howarth ve ark.'ları⁽¹⁴⁾ daha önce immünofluorometrik olarak PSA çalışılmış olan 21 invaziv duktal karsinom olgusunun tamamında, Bodey ve ark.'ları⁽¹⁵⁾ ise 16 meme karsinomunun yine tamamında pozitiflik bildirmiştir. Daha geniş serilerde Alenen ve ark.'ları⁽²⁾ % 32, Heyl⁽¹⁶⁾ % 49 pozitiflik saptamışlardır. Histolojik subtiplerin çalışıldığı çalışma sayısı oldukça az olup bir çalışmada 15 duktal ve 7 apokrin karsinom çalışılmış, duktal karsinomların 3'ünde (% 20), apokrin karsinomların ise 2'sinde (% 28) PSA pozitifliği saptandığı bildirilmiştir⁽²⁾.

Bizim çalışmamızda 50 invaziv duktal karsinomun hiçbirinde PSA ile pozitif boyanma gözlenmemiştir. Benzer şekilde bir otopsi serisinde böyle bir araştırma yapılmış ve normal meme epitelinde PSA ile pozitiflik saptanmadığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Jinekomaştilerde non-tümöral duktus epitelinde % 28 PSA pozitifliği bulunmuş ancak kanserli olguların hiçbirinde pozitiflik saptanmadığı belirtilmiştir⁽¹⁸⁾. Yine, Yu ve ark.'ları bir çalış-

malarında ⁽¹⁹⁾ benign meme hastalıklarında yüksek düzeyde, ileri evre karsinom olgularında ise düşük düzeyde PSA ekspresyonu saptadıklarını bildirmişlerdir.

Yukarıda belirttiğimiz gibi çeşitli çalışmalarda meme karsinomlarında PSA pozitifliği saptanmış olmakla birlikte steroid reseptörler ile ilişkisi ve prognostik önemi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda PSA'nın östrojen reseptör durumundan bağımsız bir prognostik faktör olabileceği öne sürülmektedir ^(8,20-22) Alanen ve ark.'larının ⁽⁸⁾ serisinde postmenapozal hastalarda PSA pozitifliği ile PR pozitifliği ve yüksek grade ile birliktelik saptanmış, yaş, nodal durum ve mitotik aktivite arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Yine aynı çalışmada PSA'nın negatif olduğu premenopozal kadınlarda östrojen reseptörünün kötü bir prognostik gösterge olduğu ileri sürülmüştür.

Heyl ve ark.'ları ⁽¹⁶⁾ PSA ile diğer prognostik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ve meme kanserlerinin prognozunu değerlendirmede PSA immünohistokimyasının yardımcı olmadığını saptamışlardır. Bazı çalışmalarda normal meme dokusu, benign meme hastalıkları ya da meme karsinomlarında PSA düzeyleri açısından bir fark gözlenmediği bildirilmiştir ^(23, 24).

Literatürde normal meme dokusu, benign lezyonlar ve meme karsinomlarında yapılmış çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, çalışmaların çoğunda immünohistokimya gibi oldukça sensitiv yöntemler kullanılmış olup immünohistokimyasal çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Günümüzde kadın memesinde biyolojik fonksiyonu henüz net olarak bilinmeyen PSA ile literatürdeki bazı çalışmaların aksine bizim olgularımızın hiçbirinde pozitif boyanma gözlenmemiştir. Bu nedenle PSA'nın prognostik önemi ve steroid reseptörleri ile ilişkisi konusunda herhangi bir sonuca ulaşılamamıştır. Literatürde meme kanserlerinde PSA'nın değeri konusundaki çalışmaların büyük kısmı oldukça sensitiv biyokimyasal yöntemler olup, immünohistokimyanın kullanıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlı, üstelik sonuçları da tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi 50 olguluk bir seride hiç boyanma gözlenmemesi bu konuda daha pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu, rutin patolojide meme kanserlerinde prognostik bir faktör olarak kullanımı için henüz çok az veriye sahip olduğumuzu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
2. Alanen KA, Kuopio T, Koskinen PJ, Nevalainen TJ. Immunohistochemical labelling for prostate specific antigen in non-prostatic tissues. *Pathol Res Pract* 1996;192:233-7.
3. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJA. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27:75-9.
4. Yu H, Diamandis EP. Prostate-Specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 1995;41:204-10.
5. Mannello F, Malatesta M, Fusco E, Bianchi G, Cardinali A, Gazzanelli G. Biochemical characterization and immunolocalization of prostate-specific antigen in human term placenta. *Clin Chem* 1998;44:1735-7.
6. Kucera E, Kainz C, Tempfer C, Zeilinger R, Koelbl H, Sliutz G. Prostate specific antigen (PSA) in breast and ovarian cancer. *Anticancer Res* 1997;17:4735-7.
7. Elgamal AA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, Van Poppel HP, Van Damme BJ, Baert LV. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol* 1996;156:464-8.
8. Alanen KA, Kuopio T, Collan YU, Kronqvist P, Juntti L, Nevalainen TJ. Immunohistochemical labelling for prostate-specific antigen in breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:169-76.
9. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:301-10.
10. Zarghami N, Grass L, Diamandis EP. Steroid hormone regulation of prostate-specific antigen gene expression in breast cancer. *Br J Cancer* 1997;75:579-88.
11. Yu H, Diamandis EP. Prostate-Specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41:54-8.
12. Lai LC, Erbas H, Lennard TW, Peaston RT. Prostate-specific antigen in breast cyst fluid: possible role of prostate-specific antigen in hormone-dependent breast cancer. *Int J Cancer* 1996;66:743-6.
13. Mannello F, Sebastiani M, Amati S, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen expression in a case of intracystic carcinoma of the breast: characterization of immunoreactive protein and literature surveys. *Clin Chem* 1997;43:1448-54.
14. Howarth DJC, Aronson IB, Diamandis EP. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast tissues. *Br J Cancer* 1997;75:1646-51.
15. Bodey B, Bodey B Jr, Kaiser HE. Immunocytochemical detection of prostate specific antigen expression in human breast carcinoma cells. *Anticancer Res* 1997;17:2577-81.
16. Heyl W, Wolff JM, Biesterfeld S, Schröder W, Zitzelsberger D, Jakse G, et al. Immunohistochemical analysis of prostate-specific antigen does not correlate to other prognostic factors in breast cancer. *Anticancer Res* 1999;19:2563-5.
17. Zaviacic M, Ablin RJ, Ruzickova M, Stvrtina S, Danihel L, Zaviacic T, et al. The normal female and the male breast epithelium does not express prostate-specific antigen. Preliminary immunohistochemical observations of autopsy breast tissues. *Gen Physiol Biophys* 1999;18 Suppl 1:41-4.
18. Gatalica Z, Norris BA, Kovatich AJ. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in ductal epithelium of male breast. Potential diagnostic pitfall in patients with gynecomastia. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 2000;8:158-61.
19. Yu H, Diamandis EP, Levesque M, Giai M, Roagna R, Ponzzone R, et al. Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 1996;40:171-8.
20. Yu H, Diamandis EP, Zarghami N, Grass L. Induction of prostate specific antigen production by steroids and tamox-

- ifen in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:291-300.
21. Yu H, Giai M, Diamandis EP, Katsaros D, Sutherland DJ, Levesque MA, et al. Prostate-specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:2104-10.
22. Griniatsos J, Diamantis E, Gioti J, Karyda I, Vassilopoulos PP, Agnanti N: Correlation of prostate specific antigen immunoreactivity (IR-PSA) to other prognostic factors in female breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18:683-8.
23. Hautmann S, Huland E, Grupp C, Haese A, Huland H: Super-sensitiv prostate-specific antigen (PSA) in serum of women with benign breast disease or breast cancer. *Anticancer Res* 2000;20:2151-4.
24. Romppanen J, Keskikuru R, Kataja V, Eskelinen M, Kosam VM, Savolainen K, et al. Measurement of prostate-specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women. *Br J Cancer* 1999;79:1583-7.