Patoloji Bülteni 2002; 19(2): 66-69
Turkish Bulletin of Pathology 2002; 19(2): 66-69

Nüks mesane değişici epitel hücreli karsinomlarında p53, bcl-2 ve Ki-67 değerliklerinin önemi *

The significance of p53, bcl-2 and Ki-67 expressions in recurrent transitional cell carcinomas of urinary bladder

Bahar Kılıçarslan Akkaya [1], Türker Köksal [2], Esin Özel [1], Tibet Erdoğdu [3], Nuran Keleş [1], Evren Tercan [2], Gülten Karpuzoğlu [2]

* *Bu çalışma XV. Ulusal Patoloji kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.*

[1] *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANTALYA*
[2] *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bioistatistik Anabilim Dalı, ANTALYA*
[3] *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ANTALYA*

Mesanenin değişici epitel hücreli karsinomları oldukça değişken biyolojik potansiyele sahip kanserlerdir. Bu potansiyel tümörün derecesi ve evresi ile koreledir. Biz nüks etmiş 25 tane değişici epitel hücreli karsinomda p53, bcl-2, Ki-67 değerleri ile derece ve evre arasındaki ilişkiyi araştırarak hastanın takip ve tedavisine katkı sağlamayı amaçladık. Çalışma sonunda sadece derece ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı korelasyon bulduk.

Anahtar Kelimeler: Mesane, p53, bcl-2, Ki-67

Transitional cell carcinomas of the bladder have various biological potentials. Its potential is correlated with grade and stage of the tumor. We aimed to contribute to the patient's follow-up and therapy by investigating the relationship between p53, bcl-2, Ki-67 values and grade and stage in 25 cases of transitional cell carcinoma. As a result, the only significant correlation was found between grade and Ki-67 index according to our study.

Key Words: Bladder, p53, bcl-2, Ki-67

ABD istatistiklerine göre her yıl 50.000 mesane değişici epitel hücreli karsinom (DEHK) olgusu rapor edilmektedir. Mesane DEHK olguları invazyon düzeyine göre ekzofitik, yüzeyel invaziv, derin invaziv olmak üzere 3'e ayrılmakta ve 3 histolojik derecede incelenmektedir. Mesane DEHK için en önemli prognostik faktör histolojik derece ve invazyon derecesi olduğu bilinmekle beraber bazı olgularda tümörler değişik davranış gösterebilmektedir[1,2]. Bir çalışmada radikal sistektomi ile tedavi edilmiş DEHK olgularının yarısında 2 yıl içinde metastaz gelişirken diğer yarısında gelişmemiştir. Başka bir çalışmada karsinoma in situ olgularının agresiv davranış gösterdiği bildirilmiştir[3]. Bu durum invazyon düzeyinin ve derecenin mesane DEHK olgularının klinik gidişlerini belirlemede yeterli olamayacağını göstermektedir. Günümüzde klinik gidişi belirlemek amacıyla bazı immunohistokimyasal belirleyicilere gereksinim duyulmaktadır. Bu belirleyiciler arasında c-erb B-1, EGFR, c-erb B-2 (HER-2/neu) gibi protoonkogen ürünleri, p53 gibi tümör supresör genler, Ki-67 ve MIB-1 gibi proliferasyon 'marker'ları, bcl-2 gibi apoptozis inhibitörleri bulunmaktadır.

Mesane DEHK prognozu belirleyen ilk basamağın invazyon düzeyi olduğu bilinmekle birlikte bu çalışmada p53, bcl-2 ve Ki-67 değerleri ile prognozun belirlenmesi, tümörün invazivliği ve metastaz potansiyelinin tahminiyle hastanın takip ve tedavisine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

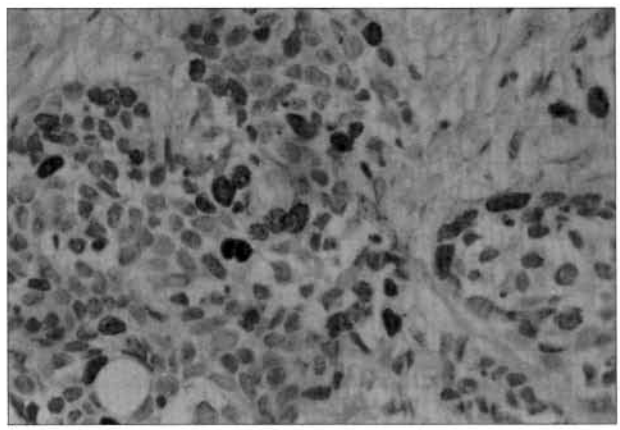
GEREÇ VE YÖNTEM

1995-2001 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD.'da tanı almış 25 tane nüks mesane DEHK olgusu çalışmaya alındı. Olgulara ait parafin kesitler tekrar incelenerek invazyon derecelerine göre pT değerleri ve dereceleri belirlendi.

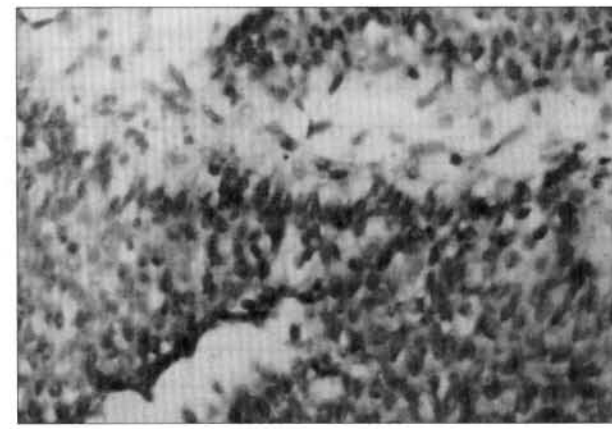
Formolde fikse edilmiş dokuların parafin kesitlerine strepto avidin-biotin yöntemi kullanılarak immunohistokimyasal olarak p53 (DAKO;1:50), bcl-2 (DAKO;predilüe) ve Ki-67 (DAKO;1:50) boyaları uygulandı. Değerlendirmede p53 için tümör alanının % 20'si ve üzeri olan antinükleer boyanma pozitif kabul edildi. Ki-67 için boyanmanın en yoğun olduğu tümör alanında ki 500 hücre sayılarak içindeki nükleer boyanma olan hücrelerle arasındaki oran belirlenerek proliferasyon indeksi elde edildi. Bcl-2 için tümör hücrelerindeki sitoplazmik veya membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi, Mann Whitney testi ve kappa istatistiği ile değerlendirildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 61,24± 9,82 idi. Radyoterapi tedavisi ile p53, bcl-2 pozitifliği ve Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı (Şekil 1,2,3 ve Tablo). p53 ve Ki-67, p53 ve bcl-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. Bcl-2 negatif olan



Resim 1: Grade III DEHK'da nükleer p53 immünreaktivitesi (p53, x400).



Resim 2: Grade I DEHK'da nükleer bcl-2 immunreaktivitesi (bcl-2, x400).

olgularda Ki-67 indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Evre ile p53, bcl-2 pozitivitesi ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Derece ile p53 ve bcl-2 arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, derece yükseldikçe Ki-67 indeksinin arttığı görüldü.

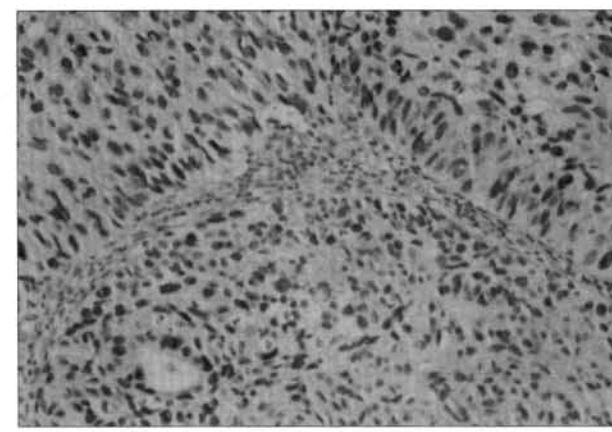
TARTIŞMA

Mesanenin DEHK'nda evre, derece ve tümör büyüklüğü ile prognoz arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. DEHK'ların prognozunda araştırılan diğer bir konuda genetik değişikliklerdir. Özellikle p53 genindeki genetik değişiklikler meme, kolon ve akciğer tümörleri başta olmak üzere pek çok tümörde araştırılmıştır. Mesane tümörlerinde de p53 geni araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur.

p53 17. kromozomun kısa kolunda lokalize tümör supresör bir gendir. Gen ürünü olan 'wild' tip protein hücre siklusunun G1 fazında duraklamasını, DNA tamiri ve programlanmış hücre ölümünü düzenler. p53 geninde meydana gelen 'missense' mutasyonlar sonucunda oluşan mutant p53 proteini immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir [4-6]. Bu durum single-stranded confirmation polimorfizim/polimerase chain reaction (SSCP/PCR) ile gösterilen DNA moleküler defektleriyle de koreledir [7]. Yapılan çalışmalarda p53 mutasyonuyla mesane kanserlerinin derece ve evresi arasında korelasyon saptanmıştır. Kas invazyonu yapan olguların çoğunda mutant p53 proteini immunohistokimyasal olarak saptanmıştır. Biz yaptığımız çalışmada derece ve p53 arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

p53 ve survival arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır. Gardener ve ark [8]., Glick ve ark [9]. ve Casetta ve ark [10]. yaptıkları çalışmalarda ise p53 pozitivitesinin prognozla ilişkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ileri evre DEHK larda saptanan p53 immunreaktivitesi daha fazla olmakla beraber p53 ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Son yıllardaki bilgi birikimi solid tümörlerin tümünde artmış proliferasyonun ve azalmış hücre ölümünün karsinogenesisten sorumlu olduğunu göstermiştir.



Resim 3: Grade III DEHK'da nükleer Ki-67 immunreaktivitesi. (Ki-67, x400).

Apoptotik yolun regülatörleri olan p53 ve bcl-2 son yıllarda prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Bcl-2 18. Kromozomun kısa kolunda lokalize prototipik antiproteaz genidir. Meme karsinomlarında yapılan bir çalışmada bcl-2 pozitif olan olgularda rekürrens oranının daha az olduğu, bu durumun p53 ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [11]. Prostat karsinomlarında yapılan bir çalışmada bcl-2 negatif, p53 pozitif olan olgularda kapsül penetrasyonu olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bcl-2 ile ilgili mesane karsinomlarında yapılmış pek çok çalışma vardır. Bir çalışmada bcl-2 ekspresyonu sadece nonbazal hücrelerde saptanmış bcl-2, derece ve evre arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Daas ve ark [12]. yüksek dereceli mesane karsinomlarında nadiren bcl-2 protein ekspresyonu bulunurken, düşük dereceli mesane karsinomu olgularında bcl-2 protein ekspresyonunu yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bcl-2 ve p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bcl-2 geninin mesane DEHK'larının ortaya çıkışı ve iler-

No	Yaş	Nüks	Cinsiyet	Evre	grade	p53	bcl-2	Ki-67
1	63	1	1	pt1	2	+	+	24
2	69	1	1	pT2	3	-	+	20
3	70	1	1	pT2	3	-	+	10
4	65	1	1	pT2	3	-	+	64
		2		pT2	2	-	-	18
		3		pT2	3	-	-	73
5	45	1	2	pT2	3	+	+	32
		2		pT3	3	-	-	65
6	65	1	1	pT2	1	-	+	5
		2		pT3	2	-	+	10
7	49	1	1	pT3	3	-	+	5
8	74	1	1	pT3	3	+	-	60
		2		pT3	3	+	-	50
9	48	1	1	pT2	3	+	-	40
10	67	1	1	pT1	2	+	-	10
		2		pT2	2	-	+	5
		3		pT2	2	-	+	5
11	46	1	1	pT2	3	-	+	46
		2		pT2	3	+	-	52
12	48	1	1	pT2	3	+	-	80
13	61	1	1	pT2	3	-	+	17
		2						
14	53	1	1	pT2	2	-	+	7
15	70	1	1	pT3	3	-	+	45
16	65	1	2	pT1	3	+	+	24
		2		pT1	3	-	-	40
17	78	1	1	pT1	3	+	-	85
		2		pT3	3	+	-	40
18	60	1	2	pT2	3	+	+	30
		2		pT2	3	+	+	40
19	50	1	1	pT2	3	+	+	30
		2		pT2	3	+	-	65
		3		pT2	3	+	-	80
20	70	1	1	pT2	2	-	+	25
21	74	1	1	pT2	3	-	+	50
		2		pT2	3	-	-	85
22	68	1	1	pT3	3	+	-	80
		2		pT3	3	+	-	35
23	55	1	1	pT2	2	+	+	13
24	54	1	1	pT4	2	+	-	60
25	64	1	1	pT2	2	-	+	10
		2		pT2	2	+	+	6

Tablo 1: DEHK tanısı almış nüks etmiş 25 olguya ait klinikopatolojik bulgular.

lemesindeki rolü henüz kesinlik kazanmış olmamakla birlikte yüksek dereceli olgularda bcl-2 ekspresyon kaybı olması ve normal epitel, displastik lezyon ve düşük dereceli karsinomlarda bcl-2 ekspresyonu saptanması bcl-2'nin mesane DEHK tümörogenesisinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Fakat bizim çalışmamızda bcl-2 ve derece arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yüksek proliferatif aktivite malign tümörlerin özelliklerindendir. Son yıllarda hücre siklus bağımlı antijenler tanımlanmış ve bu antijenlerin antikor ile tespiti tümörlerin proliferatif aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Son yıllarda Ki-67 kullanılarak apoptozis ve proliferasyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Meme kanserlerinde Ki-67 ile p53 arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir [13]. Gastrik karsinomlarda yapılan çalışmalarda ise bcl-2 ile Ki-67 arasındaki ilişki incelenmiş ve nonprolifere tümörlerde daha fazla bcl-2 pozitif hücre görülmüştür. Bizim çalışmamızda Ki-67 ve p53, Ki-67 ve bcl-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Derece arttıkça Ki-67 indeksinin arttığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Cutler SJ, Heney NM, Fiedell GH. Longitudinal study of patients with bladder cancer: Factors associated with disease recurrence and progression in: Bonney W, Prout G Jr, editors. AuA Monographs. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982;35.
2. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. Br. J. Urol 1991;54:152-7.
3. Weinstein RS, Miller AW, Pauli BU. Carcinoma in situ comments on the pathobiology of a paradox. Urol Clin North Am 1980;7:523-31.
4. Yin Y, Tainsk Na, Bischoff FZ et al. Wild type p53 restores cell cycle control and inhibits gene amplification in cells with mutant p53 alleles. Cell 1992; 70: 937.
5. Hupp T, Meek DW, Midgeley Ca et al. Regulation of the specific DNA binding function of p53. Cell 1992;71:875.
6. Finlay Ca; Hinlay PW, Tan TH et al. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 with an altered half-life. Mol Cell Biol 1988;8:531.
7. Esring D, Spruck CH, Nichols Pw et al. P53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene tumor grade and stage in bladder cancer. Am J Pathol 1993;143:1389.
8. Gardiner RA, Walsh MD, Allen V et al. Immunohistological expression of p53 in primary pT1 transitional cell bladder cancer in relation to tumor progression. Br J Urol 1994;73:523-32.
9. Glick Sh, Howell LP, White RWD. Relation of p53 and bcl-2 to prognosis in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1996;155:1754-7.
10. Casetta G, Gontero P, Russo P et al. P53 expression compared with other prognostic factors in OMS grade I, stage Ta transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 1997;32:229-36.
11. Hurlimann J, Larrinaga B, Vala DL. Bcl-2 protein in invasive ductal breat carcinomas. Virchow Arch 1995;426:163-8.
12. Daas M, del Rosario AD, Bui HX et al. Bcl-2 protein expression is related to cellular differention in urinary bladder transitional cell carcinoma (U8-TCC) . Presented at US and Canadian Academy of Pathology, Toronto, 1995.
13. Cattoretti G, Rilke F, Andreola S et al. P53 expression in breast cancer . Int J Cancer 1998;41:178-83.