

10 Feokromositom Olgusunun MIB-1/Ki-67 Profili

Dr. Cenk Sökmensüer*, Dr. Can İlyas*, Dr. Önder Bozdoğan**, Dr. Figen Söylemezoğlu*

ÖZET

Feokromositoma, adrenal medullasından gelişen bir paragangliomdur. Olguların %10'nun malign biyolojik davranış gösterdikleri bildirilmekle birlikte, güvenilir morfolojik parametreler tanımlanmamıştır.

Bu amaçla, 10 feokromositom olgusunda, MIB-1/Ki-67 işaretlenme indeksi değerleri, tümör çapı, damar ve kapsül invazyonu, nekroz ve S-100 pozitif satellit hücre sayısı gibi bazı morfolojik parametreler ile karşılaştırılmıştır. MIB-1 ile işaretlenme indeksi ortalaması 1.78 ± 1.6 olup, % 0.1 ile 5.5 arasında bir dağılım göstermektedir. MIB-1 işaretlenme indeksi eşik değeri % 2 olarak alındığında MIB-1 işaretlenme indeksi % 2'den büyük olan tümörlerin hepsinde nekroz ve/veya kapsül-damar invazyonu saptanmıştır. MIB-1 işaretlenme indeksi > 2 olan grupta S-100 pozitif hücre sayısı azalmış olarak izlenmektedir.

Proliferasyon belirleyicilerinin feokromositomalarındaki prognostik önemi daha geniş seriler ve metastazsız yaşam süreleri ile değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Feokromositoma, MIB-1, prognostik faktör, S-100

GİRİŞ

Feokromositoma, adrenal medullasından gelişen ve genellikle epinefrin, nor-epinefrin salgılayan bir paragangliomdur. Olguların %10'nun malign biyolojik davranış gösterdikleri bilinmektedir. Ancak nekroz, kapsül damar invazyonu gibi histolojik özelliklerin, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmesine karşın, metastaz varlığı dışında güvenilir malignite bulgusu mevcut değildir (1,2). Bu çalışmada, feokromositomalarda Ki-67 işaretlenme indeksi ve S-100 pozitif sustantaküler hücre varlığının diğer histolojik parametreler ile ilişkisi gözden geçirilerek prognostik öneminin tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, HÜTF Patoloji Anabilim Dalında 1987-1996 yılları arasında tanı alan 10 feokromositoma olgusunda gerçekleştirilmiştir. Olgular tümör çapı, nekroz varlığı, damar ve kapsül invazyonu yönünden değerlendirilmiştir. S-100 pozitif satellit hücre sayısını değerlendirmek üzere, arşiv materyalinde yapılan immünohistokimyasal çalışmada, primer Ab olarak S-100 pro-

SUMMARY

Profile of MIB-1/Ki67 in 10 pheochromocytoma cases

Pheochromocytoma, is a paraganglioma of the adrenal medulla. Though 10 % of the cases may show malignant biological behavior, there are no reliable morphological parameters.

MIB-1/Ki-67 labeling indices of ten pheochromocytomas have been compared with histopathological features, ie., vascular invasion, local extension, necrosis, diameter of the tumour and S-100 protein positive sustentacular cells. The mean of MIB-1 labeling index is 1.78 ± 1.65 , with a range of 0.1%-5.5%. With a cutoff point of 2%, tumours having MIB-1 labeling index greater than 2 % showed necrosis and/or vascular-capsular invasion. Also tumours with MIB-1 labeling index > 2 % contained decreased amounts of S-100 protein-positive sustentacular cells which has been previously shown to be correlated with prognosis.

The prognostic importance of MIB-1 labeling index as a proliferation marker in pheochromocytoma has to be evaluated in larger series with metastasis-free survival.

Key words: Pheochromocytoma, MIB-1, prognostic factor, S-100.

teini (Dako, 1:50) ve avidin-biotin-kompleks tekniği kullanılmıştır. S-100 ile boyanan hücre yok ise "0", bir büyük büyütme alanında (BBA) 1-10 hücre varlığı "1+", 11-20 hücre/BBA "2+" ve 20+ hücre/BBA 3+" olarak kabul edilmiştir. Bir proliferasyon belirleyicisi olan MIB-1/Ki67 (Dianova, 1:10) monoklonal antikor için, antijenik epitoplara açığa çıkartma yöntemi olarak, sitrat tamponu ve mikrodalga fırında tekrarlayan ısıtma işlemleri uygulanmıştır. Her biyopsi için, nükleer boyanmanın en yoğun olduğu alanlarda, 1000 hücre sayılmıştır. İşaretlenme indeksi, boyanmış hücrelerin total hücre sayısına oranı olarak "%" ile ifade edilmiştir. Sayımlar klinik ve diğer morfolojik özellikler bilinmeden araştırmacıların biri (Cİ) tarafından gerçekleştirilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda pozitif ve negatif kontroller kullanılmıştır.

BULGULAR

Cerrahi materyalde, saptanan tümör çapı ortalaması 5.9 cm olup, 3.5 cm ile 8 cm arasında dağılım göstermektedir. İki

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Olgu	Çap (cm)	Nekroz	Kapsül invazyonu	Damar invazyonu	Ki-67 (%)	S-100 pozitif satellit hücre
1	6	+	-	-	5.5	+
2	8	-	-	-	0.1	0
3	3,5	-	-	-	0.1	++
4	7	-	-	-	1.5	+
5	4.5	-	-	-	1.0	+
6	5	-	-	-	2.8	0
7*	8	-	+	+	2.5	+
8	4.5	-	+	+	2.3	+
9	8	-	+	-	1.2	+++
10	4.5	-	-	-	0.8	+++

* Uzak metastaz gösteren olgu

Tablo 1 : 10 Feokromositoma Olgusuna ait Bulguların Dökümü

olguda nekroz varlığı saptanmıştır. Üç neoplazmda kapsül, iki neoplazmda damar invazyonu saptanmıştır (Tablo 1). Ki-67 ile işaretlenme indeksi ortalaması 1.78 ± 1.6 olup, % 0.1 ile 5.5 arasında bir dağılım göstermektedir (Tablo 1).

S-100 pozitif sustantaküler hücre skorlamalarında, dört olguda, 1-10 hücre/BBA saptanırken, diğer olguların ikisinde 11-20 hücre/BBA, ikisinde 20+ hücre/BBA sayımı sonuçları elde edilmiştir. İki neoplazmda ise, S-100 ile boyanan hücre saptanmamıştır (Tablo 1).

Kapsül ve damar invazyonu izlenen iki olgunun (olgu 7 ve 8) tümör çapları sırasıyla 8 ve 4.5 cm olup, Ki-67 ile işaretlenme indeksleri % 2.5 ve % 2.3 olarak saptanmıştır. Her iki olgu "1+" S-100 pozitif hücre içermektedirler. Olgu 7 kemik metastazı göstermektedir.

MIB-1 işaretlenme indeksi (MIB-1 İİ) eşik değeri % 2 olarak alındığında MIB-1 İİ % 2'den büyük olan tümörlerin (n=olgu) hepsinde nekroz ve/veya kapsül/damar invazyonu saptanmıştır. MIB-1 İİ %2'den düşük grupta (n=6) bir olguda kapsül invazyonu tesbit edilmiştir.

MIB-1 İİ < %2 olan olguların bir kısmı 2+ ve 3+ sustantaküler hücre içerirken, sustantaküler hücre kaybı veya azalması gösteren tümörlerde saptanmıştır. Ancak MIB-1 İİ > % 2 olan grupta S-100 pozitif hücre sayısı ortalama olarak 1+ düzeyindedir.

TARTIŞMA

MIB-1, Ki-67 nükleer proteini ile reaksiyona giren parafine gömülü dokular da çalışan monoklonal bir antikordur (3). Nonhiston tipte bir nükleer protein olan Ki-67, hücre siklusunun G1, S, G2, ve M fazlarında eksprese olurken, G0 fazında saptanmaz. Bu nedenle, neoplastik ve normal dokularda proliferasyon olan hücre fraksiyonunu göstermek amacıyla kullanılmaktadır (3,4). Pek çok neoplazmda, MIB-1/Ki-67 ile ifade edilen proli-

ferasyon indeksi bağımsız prognostik öneme sahiptir (5,6,7). Neoplazmlarda Ki-67 ile işaretlenme oranının prognostik anlamı bir "cutoff" noktası (eşik değeri) kullanıldığında ortaya çıkmaktadır (8,9). Literatürde, feokromositomalarda Ki/67MIB-1 ile gerçekleştirilen tek bir çalışma mevcuttur. Söz konusu çalışmada, eşik değeri % 3 olarak alınmış ve feokromositomalarda malignite tespitinde MIB-1 İİ spesifitesinin % 100, sensitivitesinin % 50 olduğu bildirilmiştir (10). Biz de çalışmamızda eşik değerini % 2 olarak kabul edip, MIB-1 İİ, tümör çapı, tümör nekrozu, vasküler invazyon ve lokal kapsül invazyonu ile karşılaştırdık. Feokromositomalarda, pek çok diğer nöroendokrin tümörde olduğu gibi, malign örneklerin benignlerden ayrımında kullanılabilecek güvenilir histomorfolojik kriterler mevcut değildir. Bugüne kadar kabul gören tek malignite kriteri metastazdır (1,2). Çalışmamızda yer alan olgulardan sadece birinde kemik metastazı varlığı bilinmektedir. Diğer olguların klinik izlemlerine ilişkin bilgilerin sınırlı olması ve serimizin küçüklüğü nedeniyle, malign ve benign feokromositom olguları arasındaki karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak erkek cinsiyeti, adrenal dışı lokalizasyon, tümör ağırlığı, tümör nekrozu, vasküler invazyon ve lokal invazyon gibi klinikopatolojik özelliklerin benign tümörlerden ziyade malign örneklerde daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir (1). Bu bilgilere dayanarak MIB-1 İİ, tümör çapı, tümör nekrozu, vasküler invazyon ve lokal kapsül invazyonu ile karşılaştırılmış, ve eşik değeri % 2 olarak alındığında MIB-1 İİ % 2'den büyük olan tümörlerin (n = 4 olgu) hepsinde nekroz ve/veya kapsül ve/veya damar invazyonu saptanmıştır. MIB-1 işaretlenme indeksi % 2 den düşük grupta (n=6) ise sadece bir olguda kapsül invazyonu tesbit edilmiştir.

Tümör çapı veya tümör ağırlığı ile belirtilen tümör büyüklüğünün feokromositomalarda malign davranış ile ilişkisinden söz edilmesine karşın (1,2), serimizde MIB-1 İİ % 2'den küçük

ve büyük olan gruplar arasında tümör çapı belirgin bir farklılık göstermemektedir. Bunun nedeni tümör çapının ancak biyopsi raporlarından elde edilmesi ve ölçümlerin sağlıklı olarak kaydedilmemiş olması olasıdır. Ayrıca tümör büyüklüğünü belirlemede tümör ağırlığı ölçümleri, tümör çapı ölçümlerinden daha değerli olabilir.

Feokromositomlar dual hücreli popülasyona sahip tümörlerdir. Majör hücreli kompartmanı, ince granüler sitoplazmalı, iri veziküler çekirdekli nörosekretuar esas hücreler oluşturur ve genellikle gruplar halinde izlenir. İkinci popülasyon ise, tümör kitlesinin yaklaşık % 5'ini oluşturan ve destek görevi olan sustantaküler hücrelerdir. Sustantaküler hücreler immünohistokimyasal olarak, anti-S-100 protein antikorları ile demonstrate edilebilirler. İğsi, dallanan sitoplazmaya sahip bu hücreler esas hücreleri çevrelerler. Paragangliomlarda ve feokromositomlarda malign olguların büyük bir kısmında S-100 protein pozitif

sustantaküler hücre kaybı gösterilmiştir (11,12). Ancak her kategoride kural dışı örneklerin mevcut olduğu ve multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN) ile asosiyat feokromositomlarda sustantaküler hücre sayısını MEN ile ilişkili olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (11). Çalışmamızda MIB-1 İİ < % 2 olan olgularımızın bir kısmı 2+ ve 3+ sustantaküler hücre içerirken, hiç hücre içermeyen veya çok az hücre içeren tümörlerde saptanmıştır. Ancak MIB-1 İİ > % 2 olan grupta S-100 pozitif hücre sayısı ortalama olarak 1+ düzeyindedir. Çalışmamızda yer alan olguların klinik izlemelerine ilişkin bilgilerin sağlanamamış olması ve serimizin küçüklüğü nedeniyle S-100 pozitif hücre oranı ve MIB-1/Ki-67'nin prognostik önemine ilişkin istatistiksel verilerle desteklenen bir sonuç elde edilememiştir. Proliferasyon belirleyicilerinin feokromositomlardaki prognostik önemi daha geniş seriler ve metastazsız yaşam süreleri ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM; Lack EE. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: Clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 1990; 21: 1168-1180.
2. Medeiros LJ, Wolf BC, Balogh K, Federman M. Adrenal pheochromocytoma: A clinicopathologic review of 60 cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 580-589.
3. Gerdes J, Becker MH, Key G, Cattoretti G. Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues. *J Pathol.* 1992; 168: 85-86.
4. Söylemezoğlu F, Ayhan A. Tümör prognozunda hücre proliferasyonunun morfolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi. *Patoloji Bülteni* 1995; 12(2): 66-69.
5. Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1995; 104: 421-449.
6. 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: 663-668.
7. Sökmensüer C, Gedikoğlu G, Uzunalımoğlu B. The evaluation of the prognostic significance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumors: A clinicopathologic study. *Pathol Res Pract.* 1997; 193: 400 (Abstract).
8. Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-monting J, Hellerich U, von Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991 15; 67: 421-428.
9. Söylemezoğlu F, Scheithauer BW, Esteve J, Kleihues P. Atypical central neurocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56: 551-556.
10. Clarke MR, Weyant RJ, Watson CG, Carty SE. Prognostic markers'in pheochromocytoma. *Hum Pathol* 1998; 29: 522-526.
11. Unger P, Hoffman K, Pertsemlidis D, Thung S, Wolfe D, Kaneko M. S100 protein-positive sustentacular cells in malignant and locally aggressive adrenal pheochromocytomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 484-487.
12. Achilles E, Padberg BC, Holl K, Kloppel G, Schroder S. Immunocytochemistry of paragangliomas-value of staining for S-100 protein and glial fibrillary acid protein in diagnosis and prognosis. *Histopathology* 1991; 18: 453-458.