

Astrositik Neoplazilerde Fascin Ekspresyonu[‡]

Levent YILDIZ*, Mehmet KEFELİ**, Oğuz AYDIN**, Bedri KANDEMİR***

- ✓ Fascin 55 kD ağırlığında aktin bağlayan bir proteindir. Hücre membranlarında bulunur ve hücre motiliteyi başlatır. Fascin bazı malign tümörlerin biyolojik davranışı ile bağlantılıdır. Biz astrositom ve gliosis olgularında immünohistokimyasal olarak fascin ekspresyonunu araştırdık. İmmünohistokimyasal çalışma 28 astrositik tümör ve 6 gliosis olgusunda gerçekleştirildi. Glial hücreler ve tümör hücrelerinde fascin pozitifliği şu şekilde derecelendirildi; boyanma: %0-4 (-), %5-25 (1+), %26-50 (2+), %51-75 (3+) ve %75'in üzeri 4(+). Yirmi sekiz hastanın 17'si fascin pozitif boyandı (%60.7). Yedi pilositik astrositom (WHO grade I) olgusunun 2'si (%28.5), 6 diffüz astrositom (WHO grade II) olgusunun 4'ü (%66.6), 8 anaplastik astrositom (WHO grade III) olgusunun 4'ü (%50) fascin pozitif boyandı. Glioblastom olgularının ise tamamı (7 olgu) (%100) fascin ile pozitif boyandı. Gliosis olgularının tamamında da (6 olgu) (%100) fascin boyanması gözlemlendi. Tümör grubunda 14 tümör olgusu 4 (+), 3 tümör olgusu 3 (+) düzeyinde boyanma gösteriyordu. Karşılaştırıldığında 13 pilositik ve diffüz astrositom (WHO grade I ve II) olgusunun 6'sı (%46.1) fascin ile pozitif boyanma gösterirken, 15 anaplastik astrositom ve glioblastom (WHO grade III-I ve IV) olgusunun 11'inin (%73.3) fascin ile pozitif boyandığı gözlemlendi. Daha yüksek dereceli astrositomlar genel olarak daha yüksek derecelerde fascin boyanması gösterdiler. Astrositik tümörlerin malign biyolojik davranışında fascin ekspresyonu rol oynuyor olabilir.

Anahtar kelimeler: *Astrositom, gliosis, fascin, derece*

✓ Fascin Expression in Astrocytic Neoplasms

Fascin is a 55-kd actin binding protein. It is found in cell membranes and promoting cellular motility. Fascin has been linked to the malignant biological behavior of some tumors. We investigated immunohistochemically fascin expression in astrocytomas and gliosis cases. Immunohistochemical study was performed in 28 astrocytic tumors and 6 gliosis. Fascin positivity of tumor cells and glial cells was graded as follows: Staining: 0% to 4%, (-), 5% to 25%, (1+), 26% to 50%, (2+), 51% to 75%, (3+), more than 75%, (4+). Seventeen of 28 cases showed positive fascin staining (60.7%). Two of 7 (28.5%) pilocytic astrocytoma (WHO grade I) cases, 4 of 6 (66.6%) diffuse astrocytoma (WHO grade II) cases and 4 of 8 (50%) anaplastic astrocytoma (WHO grade III) cases showed positive fascin staining. All of glioblastoma cases (7 cases) (100%) was positive. All of gliosis cases (6 cases) (100%) was positive. In tumor group, 14 tumors showed 4 (+) positive staining and 3 tumors had 3 (+) staining. In comparison, 6 of 13 pilocytic and diffuse astrocytoma (WHO grade I and II) cases had fascin positivity (46.1%), 11 of 15 anaplastic astrocytoma and glioblastoma (WHO grade III and IV) cases had fascin positivity (73.3%). Higher grade astrocytomas generally expressed a greater degree of fascin staining. Fascin expression may play a role in malignant biological behavior of astrocytic neoplasms.

Key words: *Astrocytoma, gliosis, fascin, grade*

[‡] XXI. Avrupa Patoloji Kongresi'nde (08-13 Eylül 2007, İstanbul) poster bildiri olarak sunulmuştur.

*Doç.Dr, **Yrd.Doç.Dr., ***Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

GİRİŞ

Malign hücre göçünde aktin'in yeniden düzenlenmesine ihtiyaç vardır. Fascin 55 kD ağırlığında, globüler aktin bağlayan bir proteindir. Hücre membranında bulunur ve hücre motilitesini uyarır. Normal epitel hücrelerinde çok düşük düzeylerde bulunan veya hiç bulunmayan fascin çoğu insan karsinomunda dramatik bir değişim gösterir. Fascin ekspresyonu aynı zamanda tümörlerin klinik saldırganlığı ve dolayısıyla kötü hasta sağkalımı ile de ilişkilidir. Bu yönleri ile hem prognostik bir belirleyici olarak hem de tümör hücrelerinin invazyonundaki rolü nedeniyle yeni tedavi yaklaşımlarında değerlendirilmesi gereken hedef proteinlerden biri olabilir⁽¹⁾.

Fascin'in glial tümörlerdeki ekspresyonu ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada immünohistokimyasal olarak, değişik derecelerdeki astrositom olguları ve gliosis olgularında fascin ekspresyonu araştırılmıştır.

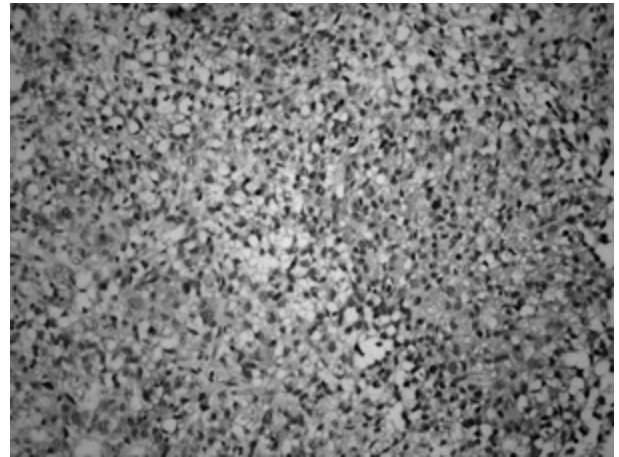
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 6 gliosis, 7 pilositik astrositom (WHO grade I), 6 diffüz astrositom (WHO grade II), 8 anaplastik astrositom (WHO grade III) ve 7 glioblastom (WHO grade IV) olgusu dahil edildi. Olgulara ait örnekler tamponlanmış nötral formalinde 24 saat tespit edilerek gecelik doku takip işleminden geçirilmiş ve parafin bloklara gömülmüş olgulardı. İmmünohistokimyasal çalışma 28 astrositik tümör ve 6 gliosis tanısı almış olguda uygulandı. Poli-L lizinli camlara 4-6 mikronluk kesitler alındı. Ksilende deparafinize edilen kesitler dereceli alkollerden geçirilerek rehidrate edildi. Antijen geri kazanımı için rehidrate kesitler pH 6, 10mM sitrat tamponu içerisinde 10 dakika kaynatıldı ve 20 dakika oda ısısına kadar soğutuldu. Kesitler %3'lük hidrojen peroksit ile 10 dakika muamele edildi, tampon solüsyonu ile yıkandı, non-spesifik proteinlerin bloklanması için normal at serumu ile 10 dakika muamele edildi. Fascin primer antikoru (prediluted antibody, fascin Ab-1,

clone: FCN01, Neomarkers, CA, USA) ile oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyonu takiben biotin-streptavidin yöntemi ile immünohistokimyasal işlem gerçekleştirildi (Kromojen: diaminobenzidine, Labvision, UK). Hodgkin lenfoma olgusu pozitif kontrol olarak kullanıldı. Kesitlere primer antikor yerine fosfat tampon damlatılarak negatif kontrol yapıldı. İntrasitoplazmik ve membranöz boyanmalar pozitif boyanma olarak kabul edildi ve değerlendirildi. Fascin boyanması tümör grubunda neoplastik astrositik hücrelerde ve gliosis grubunda glial hücrelerde yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin fascin pozitifliği şu şekilde derecelendirildi: Boyanma: %0-4 (-), %5-25 (1+), %26-50 (2+), %51-75 (3+) ve %75'in üzeri 4(+).

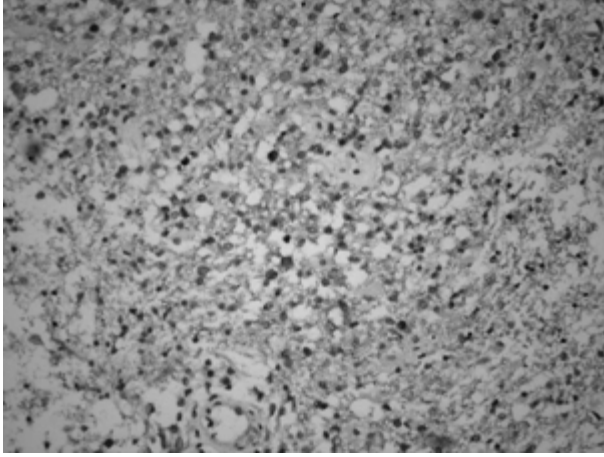
BULGULAR

Astrositom grubunda 18 erkek 10 kadın olgu vardı (ortalama yaş 47.6). Bu grupta yirmi sekiz olgunun 17'si fascin pozitif boyandı (%60.7). Yedi pilositik astrositom (WHO grade I) olgusunun 2'si (%28.5), 6 diffüz astrositom (WHO grade II) olgusunun 4'ü (%66), 8 anaplastik astrositom (WHO grade III) olgusunun 4'ü (%50) fascin pozitif boyandı. Glioblastom olgularının ise tamamı (7 olgu) (%100) fascin ile 4 (+) düzeyinde pozitif boyandı (Resim 1). Yine gliosis olgularının tamamında (6 olgu) (%100) fascin



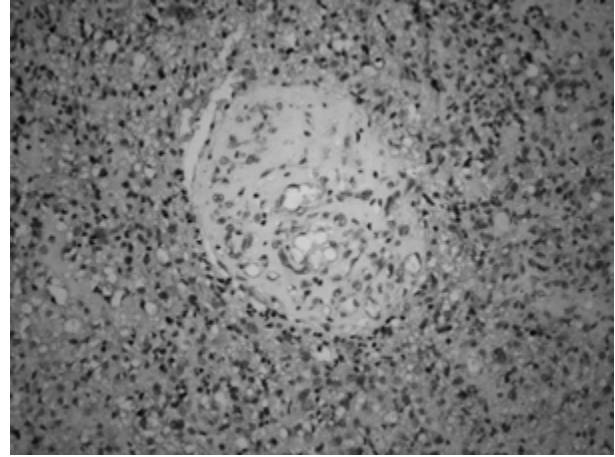
Resim 1. Glioblastomda fascin pozitifliği (DAB, x200).

boyanması gözlemlendi. Fascin pozitifliği gliosis olgularının tamamında 4 (+) düzeyindeydi. Tümör grubunda 14 tümör olgusu 4 (+) boyanma gösteriyordu (1 olgu WHO grade I, 2 olgu WHO grade II, 4 olgu WHO grade III ve 7 olgu WHO grade IV (Resim 2). Üç tümör olgusu ise 3 (+) düzeyinde boyanma gösteriyordu (1 olgu WHO grade I, ve 2 olgu WHO grade II). Karşılaştırıldığında 13 pilositik ve diffüz astrofitom (WHO grade I ve II) olgusunun 6'sı (%46.1) fascin ile pozitif boyanma gösterirken, 15 anaplastik astrofitom ve glioblastom (WHO grade III ve IV) olgusunun 11'inin (%73.3) fascin ile pozitif bo-



Resim 2. Sellüler tümör alanlarında fascin pozitifliği (DAB, x200).

toplazmik ve hücre uzantılarında boyanma gösterirken, gliosis olgularında boyanma daha çok perinükleer ve glial fibriller boyuncaydı. Boyanma paternlerinde gözlenen bu fark gliosis ve düşük dereceli astrofitom ayırımı güvenle yapmaya olanak verecek düzeyde değildi. Damar endotelleri hem astrofitom hem de gliosis olgularında fascin immünreaktivitesi gösteriyordu (Resim 3). Anaplastik astrofitom ve glioblastom olgularındaki vasküler endotelial proliferasyon alanları fascin ile güçlü boyanma gösteriyordu. Bulgular tabloda özetlenmiştir (Tablo).



Resim 3. Endotelial hücrelerde fascin pozitifliği (DAB, x200).

Tablo. Gliosis ve Astrofitom Olgularında Fascin Boyanması.

Gruplar	n	Fascin (-)	Fascin (+)				Toplam (+)	
			1 (+)	2 (+)	3 (+)	4 (+)		
Tümör grubu	Gliosis	6	0	0	0	0	6 (%100)	
	WHO grade I	7	5	0	0	1	1	2 (%28.5)
	WHO grade II	6	2	0	0	2	2	4 (%66.7)
	WHO grade III	8	4	0	0	0	4	4 (%50)
	Glioblastom	7	0	0	0	0	7	7 (%100)
	Toplam tümör	28	11	0	0	3	14	17 (%60.7)
Genel Toplam	34	11					23	

yandığı gözlemlendi. Gliosis ve tümör grubunda boyanma paternleri arasında da farklılıklar gözlemlendi. Tümör hücreleri genellikle intrasi-

TARTIŞMA

Fascin hücre membranında protrüzyonu uyarır ve hücre hareketliliği artırır. Fascin-

aktin etkileşimi ekstrasellüler matriks, peptid faktörler ve diğer aktin bağlayan proteinler tarafından düzenlenir. Memelilerde fascin ailesinin fascin-1, fascin-2 ve fascin-3 olmak üzere üç üyesi vardır⁽²⁾. Vasküler endotelial hücreler, nöronal hücreler ve fibroblastlarda da fascin ekspresyonu gözlenir⁽³⁾. Fascin monoklonal antikor ile lenfoid dokuda dentritik hücreler seçici bir biçimde tespit edilebilir⁽⁴⁾. Safra kanalı, meme, kolon, over, pankreas ve midenin kolumnar epitelinde fascin ekspresyonu gözlenmez. Deri ve özefagusun çok katlı yassı epitelinde bazal tabaka hücrelerinde düşük düzeylerdeki fascin ekspresyonuna karşılık terminal farklanma gösteren tabakalarında fascin ekspresyonu yoktur⁽¹⁾.

Fascin ekspresyonu pankreas, akciğer, özefagus, mide ve memenin de aralarında bulunduğu çok sayıda epitelyal neoplazide mevcuttur⁽¹⁾. Fascin ekspresyonu akciğer, özefagus, mide ve meme kansinomlarında kötü sağ kalım ile de birliktelik gösterir⁽⁵⁻⁸⁾.

Fascin ekspresyonu kansinomların proliferatif durumları ile de korelasyon gösterir^(5,7). Küçük hücreli dışı akciğer kansinomlarında yüksek fascin ekspresyonu gösteren tümörlerin yüksek Ki-67 indeksine sahip oldukları bildirilmiştir. Ki-67 pozitif boyanan hücrelerin fascin ile çevre tümör hücrelerine göre daha zayıf boyandıkları bildirilmiştir⁽⁵⁾. Buna karşılık gastrik kansinomlarda fascin kıyaslandıklarında fascin pozitif alanların negatif alanlara göre daha yüksek Ki-67 indeksine sahip olma eğilimi gösterdikleri bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Glial tümörlerde fascin ekspresyonu ve bunun etkileri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır. Peraud ve ark.⁽⁹⁾ astrositomlarda fascin ekspresyonunu araştırmışlar ve yüksek WHO derecesi ve fascin ekspresyonu arasında birliktelik olduğunu bildirmişlerdir. Peraud ve ark. sonuç olarak astrositomlarda WHO derecesi yükseldikçe fascin ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir. Roma ve ark.⁽¹⁰⁾ yüksek dereceli astrositomlarda fascin ekspresyonunu araştırmışlar ve fascin immünreaktivitesinin hasta sağ kalımı ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Onlar da daha yüksek dereceli tümörlerin genel-

likle daha yüksek değerlerde fascin ekspresyon ettiklerini, ancak glioblastomlarda bu bulgularının toplam sağ kalım ile korelasyon göstermediğini ve fascin ekspresyonunun bu nedenle prognostik bir anlam taşımadığını bildirmişlerdir.

SONUÇ

Gliozis ve farklı WHO derecelerinden astrositomları fascin ekspresyonu açısından değerlendirdiğimiz çalışmamızda hem gliozis hem de astrositomların fascin ekspresyon ettiklerini bulduk. Normal nöroglial dokuların fascin ekspresyon ettikleri literatürde de bildirildiği için gliozis olgularının da benzer sonuçları taşıması şaşırtıcı olmamalıdır. Gliozis olgularını düşük dereceli astrositomlardan ayırırken yaşanan kimi güçlüklerde bu belirleyicinin yardımcı olamayacağı bu sonuç çerçevesinde açıktır. Ancak silik bir bulgu olmakla birlikte tümör hücreleri ile gliozis olgularında fascin boyanma paternleri arasındaki farklar (tümör hücrelerinde genellikle intrasitoplazmik, buna karşılık glioziste perinükleer yoğunlaşan fascin ekspresyonu) ilginç ancak dikkatle yaklaşılması gereken bir bulgu olarak yorumlandı. Karşılaştırıldıklarında daha yüksek derecelerden astrositomların (anaplastik astrositom ve glioblastom), düşük dereceli olanlardan daha yüksek oranlarda fascin ekspresyonu saptanması ve fascin boyanma sinyallerinin tümörlerin daha sellüler olan alanlarında daha güçlü gözlenmiş olması, fascin ekspresyonunun astrositomların malign biyolojik davranışları ile ilişkili bir belirleyici olabileceğini düşündürmüştür. Bu konu daha geniş serilerde ve sağ kalım bilgilerinin de değerlendirildiği ileri çalışmalarda araştırılmalıdır.

Geliş Tarihi : 25.10.2008

Yayına kabul tarihi : 18.07.2008

Yazışma adresi :

Dr. Levent YILDIZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
55139 Kurupelit, SAMSUN
Tel : 0362 312 19 19
Faks: 0362 457 60 41
e-posta: leventy@omu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Hashimoto Y, Skacel M, Adams JC. Roles of fascin in human carcinoma motility and signaling: Prospect for a novel biomarker? *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1787-1804.
2. Adams JC. Roles of fascin in cell adhesion and motility. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 590-596.
3. Goncharuk VN, Ross JS, Carlson JA. Actin-binding protein fascin expression in skin neoplasia. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 430-438.
4. Ross R, Jonuleit H, Bros M, et al. Expression of the actin-bundling protein fascin in cultured human dendritic cells correlates with dendritic morphology and cell differentiation. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 658-663.
5. Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, et al. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 537-547.
6. Hashimoto Y, Ito T, Inoue H, et al. Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2597-2605.
7. Hashimoto Y, Shimada Y, Kawamura J, et al. The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma. *Oncology* 2004; 67: 262-270.
8. Yoder BJ, Tso E, Skacel M, et al. The expression of fascin, an actin-bundling motility protein, correlates with hormone receptor-negative cancer and a more aggressive clinical course. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 186-192.
9. Peraud A, Mondal S, Hawkins C, et al. Expression of fascin, an actin-bundling protein, in astrocytoma varying grades. *Brain Tumor Pathol* 2003; 20: 53-58.
10. Roma AA, Prayson RA. Fascin expression in 90 patients with glioblastoma multiforme. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9: 307-311.