

SERÖZ VE MÜSİNÖZ OVER KANSERLERİ İLE KI-67 İLİŞKİSİ

Correlation Between Ki-67 and Serous-Mucinous Ovarian Carcinomas

Faruk ABİKE¹, Sema ZENGEROĞLU¹, Osman TEMİZKAN¹, Ahmet PAYASLI¹, Ömer Lütfi TAPISIZ¹

¹ Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi: 06.05.2010
Kabul Tarihi: 06.06.2010

İletişim:
Faruk ABİKE
Bayındır Hastanesi,
Kadın Doğum Kliniği,
Söğütözü, ANKARA
Tel : +90 312 287 90 00
E-posta : farukabike@gmail.com

ÖZET:

Amaç: Ki-67, tümör içerisindeki proliferatif hücreleri gösterebilen bir antikordur. Ki-67 fraksiyonunun daha yüksek olduğu tümörler, daha agresif seyretme eğilimindedirler ve bu vakalarda vasküler invazyona, kötü proliferasyona ve metastaza daha sık rastlanır. Bu çalışmada kolorektal ve mesane karsinomlarında proliferasyon belirteci olarak kullanılan Ki-67'nin seröz ve müsinöz over kanserlerinde tümör proliferatif indeksi olarak kullanılabilirliği ve prognoza etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, 1996-2000 yılları arasında, yaşları 17-82 arasında, jinekolojik onkoloji kliniğinde opere edilen, patolojik olarak seröz veya müsinöz over karsinomu tanısı alan 51 olgu değerlendirilmiştir. Patolojideki materyaller rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan 5 mm'lik kesitler yapılmış ve hematoksilin eozinle (HE) boyanarak değerlendirilmiştir. Operasyon sonrası alınan tümör örneklerinin rutin patolojik işlemlerden sonra streptoavidin-biotin ortamında primer antikolar ile Ki-67 immünreaktivitesi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Patolojik olarak seröz over karsinomu tanısı alan 29 olgu ve müsinöz over karsinomu tanısı alan 22 olgu, stage, grade ve lenf nodu tutulumu açısından değerlendirilmiştir. Seröz tümörlerin % 48'i (n=14) Ki67 pozitif saptanırken, müsinöz tümörlerde % 68 (n=15) Ki 67 pozitifliği saptanmıştır. Seröz tümörlerde Ki-67 indeksi 13,05; müsinöz tümörlerde ise 22,2 olarak tespit edilmiştir (p=0,072). Tümörün histolojik tipi ile Ki-67 indeksleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Ki-67 immünreaktivitesi ile seröz ve müsinöz over karsinomları arasında stage, grade ve lenf nodu tutulumu ilişkisi araştırılmıştır. Stage artışına paralel olarak Ki-67 reaktivitesi artarken (p<0.001); lenf nodu tutulumu, grade ve tümörün histolojik tipi ile korelasyon saptanamamıştır (p>0.05).

Sonuç: Seröz ve müsinöz karsinomların stage'i artıkça Ki-67 immünreaktivitesi ve proliferatif indekslerinin arttığı bulunmuştur. Buna karşın grade, lenf nodu tutulumu ve histolojik tümör tipi ile Ki-67 reaktivitesi arasında bağlantı saptanamamıştır. Bu bulgular eşliğinde seröz ve müsinöz over kanserlerinde proliferasyon markeri olarak Ki-67 ekspresyonu kullanımının duyarlı bir yöntem olmadığı sonucuna varılmıştır. Seröz ve müsinöz over kanserlerinde proliferasyon markeri olarak Ki-67 kullanımı uygun görülmemekle beraber daha geniş sayıda randomize çalışmaya gerek bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Seröz over karsinomu, müsinöz over karsinomu, Ki-67, proliferasyon indeksi

ABSTRACT

Objective: Ki 67 is a antibody which could be showed proliferation in the cells. High Ki 67 expression of some tumors have been more aggressive clinical progression, poor prognosis, more vascular invasion and more metastasis than Ki 67 negative tumors. In this study, it was aimed to determine the possibility of using Ki-67, which shows proliferation in serous and mucinous ovarian tumors, as a tumor proliferation index and effect on prognosis.

Method: The correlation between Ki-67 and primary antibodies was examined in 51 cases, ages 17-82, which were in the period 1996-2000 pathologically diagnosed, by the routine processes of the pathological preparates in streptoavidin-biotin environment, to have serous and mucinous ovarian carcinomas. Pathologic determination was made Hematoxylene Eosine painting after the routine preparing.

Results: It were diagnosed as serous(n=29) and musinous(n=22) which was determined according to stage, grade and lymph node involment. Ki 67 seropositivity was established in 48 % (n=14) of serous and 68 % (n=15) of musinous tumors. Ki 67 indexes were found 13,05 in serous and 22,2 in musinous ovarian tumors(p=0,072). There was no correlation between tumour histology and Ki 67 indexes. Correlations between immunoreactivity of Ki-67 and the stage, grade and lymph node metastasis in serous and mucinous ovarian carcinoma were determined. Ki-67 indexes were increased as tumor stage was increased (p<0.001). However, no correlation was found between Ki-67 immunoreactivity, tumor grade and lymph node involvement (p>0.05).

Conclusion: It was determined that as the stage of the serous and mucinous ovarian carcinomas are increased, Ki-67 immunoreactivity and proliferation index are also increased. On the other hand, grade, lymph node involvement and histological tumor type were not correlated with Ki-67 reactivity. As a result, Ki-67 can not be used as a sensitive tumor proliferation index in serous and mucinous ovarian carcinomas. It isn't found suitable that Ki 67 as proliferation marker in ovarian serous and musinous tumors but It needs to more widely randomized study about this issue.

Key Words: Serous ovarian carcinomas, mucinous ovarian carcinomas, Ki-67, proliferation index

GİRİŞ

Over kanserlerinin yaklaşık % 90'ı çöломik epitelden ve mezotelden gelişmektedir. Tüm kanser türlerinden kadın ölüm nedenleri arasında beşinci sırada, jinekolojik kanserler arasında birinci sırada bulunan over kanserine her yıl yaklaşık 100,000 kadından 15 ila 25' i yakalanmaktadır (1-3).

Neoplazik dönüşüm hücreler genetik olarak onkogenlere yatkınlık ve/veya onkojenik ajanlara maruz kalması sonucu oluşmaktadır (4).

Epitelyal over kanserlerinin %75' i histolojik olarak seröz tiptedir. Daha az görülenler müsinöz (% 20), endometrioid, şeffaf hücreli, brenner ve andiferansiye karsinomlardır. Önemli bir grup ise düşük malignite potansiyeli olan border line tümörlerdir. En sık 30-50 yaş kadınlarda görülen border line görülen tümörler çok uzun süre gizli kalma eğiliminde olup ve özellikle premenapozal dönemde olan kadınlarda

görülürler (5-8). İnvazif kanserlere ise sıklıkla 50-70 yaş arasındaki kadınlarda rastlanır (8-10).

1983 yılında ilk kez Gerdes ve arkadaşları Almanya'da G0 hücre bölünme fazı hariç tüm hücre sikluslarında nükleusta mevcut olan bir nükleer antijene karşı monoklonal Ki-67 antikoru geliştirmişlerdir (10). Ki-67, tümör içerisindeki proliferasyon hücreleri gösterebilen bir antikordur. Ki-67 fraksiyonunun daha yüksek olduğu tümörler, daha agresif seyretme eğilimindedirler ve bu vakalarda vasküler invazyona, kötü proliferasyona ve metastaza daha sık rastlanır (11).

Bu çalışmamızda proliferasyon marker'i olan Ki-67'nin gastrointestinal, meme, hematolojik kanserler de proliferasyonu başarılı şekilde göstermesi nedeniyle seröz ve müsinöz over kanserlerinde stage, grade, tümör tipi ve lenf nodu tutulumu ile K-67'nin ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 1996 ile Ocak 2000 tarihleri arasında seröz ve müsinöz over tümörü tanısı alan, yaşları 17-82 arasında değişen 51 olgunun parafin blok ve lamları değerlendirmeye alınmış ve olguların 29 tanesinde seröz karsinom, 22 tanesinde ise müsinöz karsinom belirlenmiştir.

Olgulardan alınan ameliyat sonrası materyaller %10'luk formalinle fikse edilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Patoloji laboratuvarındaki materyaller rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlanmış ve bu bloklardan 5mm'lik kesitler yapılarak hematoksilen eozinle (HE) boyanarak değerlendirme yapılmıştır.

Tümörler klinik özellikleri ile bağlantılı olarak grade, stage, metastaz ve tümör tipi açısından değerlendirilerek, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (12).

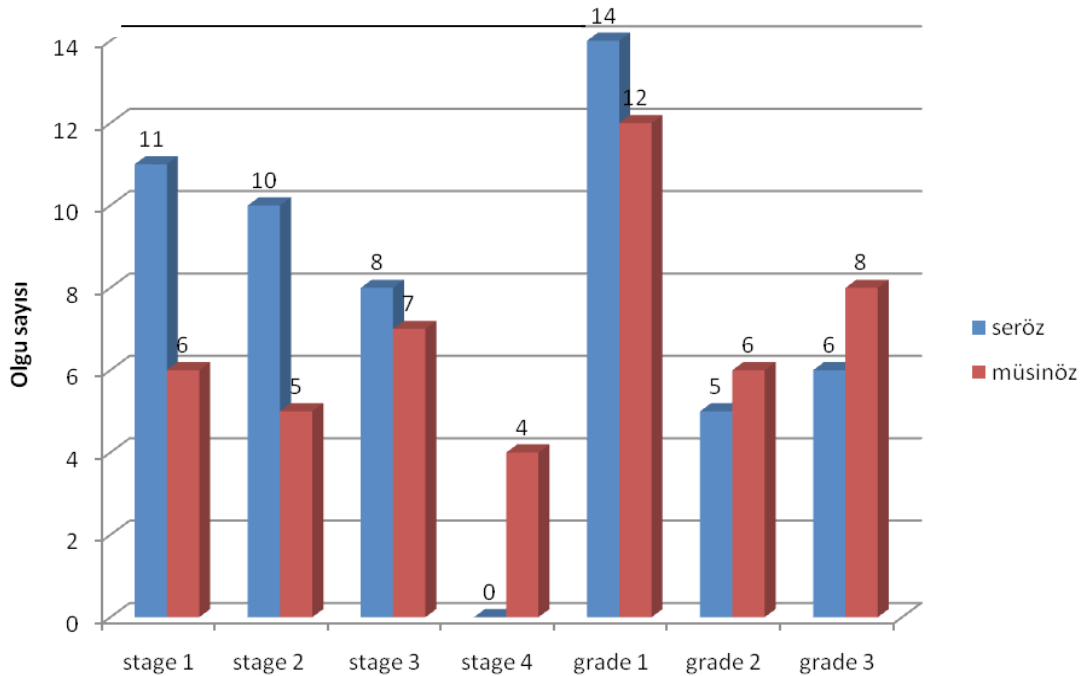
Her olgu için bir negatif kontrol kullanılmış, pozitif kontrol için ise daha önce boyanma özelliği saptanmış olan meme karsinomu, tonsil ve endometrial karsinom olgularından alınan materyaller kullanılmıştır.

Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede Ki-67 için 100 tümör hücresi sayılmış (10'luk büyütme alanında) ve nükleer boyanma gösteren 0-5 tümör hücresi için negatif (-), 5-15 tümör hücresi için (+), 15-25 tümör hücresi için (++), 25 ve üzerindeki tümör hücresi için (+++) olarak değerlendirme yapılmıştır.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak "Ki-Kare testi", "Mann-Whitney U testi", "Fisher's Exact testi", "Kruskal-Wallis testi" ve korelasyon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

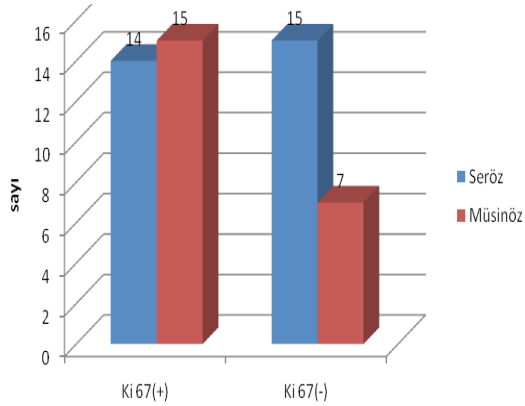
BULGULAR

Patolojik olarak seröz over karsinomu tanısı alan 29 olgu ve müsinöz over karsinomu tanısı alan 22 olgu, stage, grade ve lenf nodu tutulumu açısından değerlendirilmiştir. Olguların stage ve grade dağılımları Şekil 1'de verilmiştir.



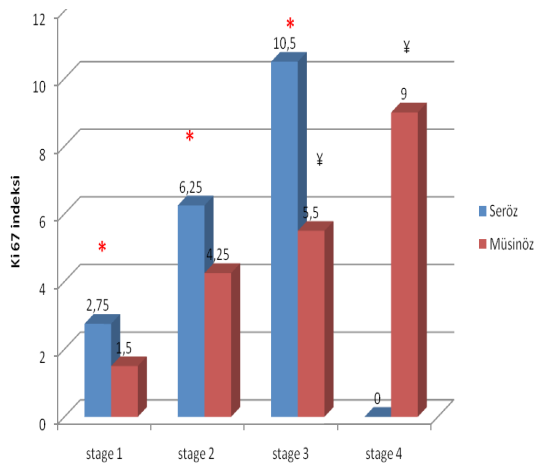
Şekil 1. Olguların stage ve grade dağılımı

Seröz tümörlerin % 48'i (n=14) Ki67 pozitif saptanırken, müsinöz tümörlerde % 68 (n=15) Ki 67 pozitifliği saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Olguların Ki67 pozitifliği

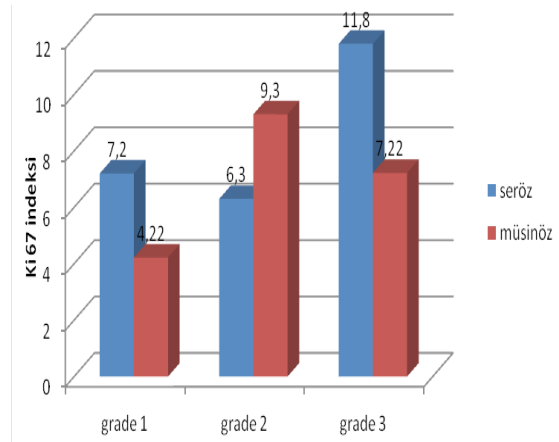
Seröz ve müsinöz over tümörlerinde, stage arttıkça paralel olarak Ki-67 indekslerinin arttığı belirlenmiştir. Bu korelasyon istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0.0008) (Şekil 3).



* p<0,05 ¥ p<0,05

Şekil 3. Stage'lere göre Ki 67 indeksleri

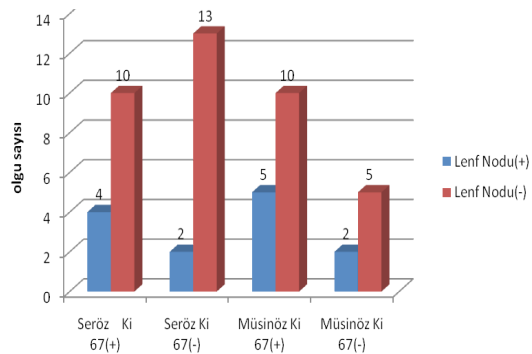
Seröz ve müsinöz over tümörlerinde, grade ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (p=0,068) (Şekil 4).



Şekil 4. Grade'lere göre Ki 67 indeksleri

Seröz tümörlerde Ki-67 indeksi 13,05; müsinöz tümörlerde ise 22,2 olarak tespit edilmiştir (p=0,072). Tümörün histolojik tipi ile Ki-67 indeksleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Lenf nodu tutulumu ile Ki-67 pozitifliği değerlendirildiğinde, seröz ve müsinöz over tümörlerinde lenf nodu tutulumu ile Ki-67 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0,066) (Şekil 5).



Şekil 5. Lenf nodu tutulumu ve Ki 67 pozitifliği

TARTIŞMA

Over kanserlerinin tanısı günümüzde kadın sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu olguların yaklaşık 2/3'ü ileri evrelerde tanı alabilmekte ve bunun neticesi olarak da tedavi kısıtlanmakta, mortalite oranları yükselmektedir. (1-3). Epitelyal over karsinomları tüm over kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturmakta olup kanserlerinin % 75'i seröz ve % 20'si müsinöz histolojidedir (9).

Over kanserindeki semptomların non spesifik gastrointestinal semptomlar olması nedeniyle ancak ileri evrelerde tanı konabilmektedir (13-16). Ki-67 non-histon nükleer ve ileri derecede bazik bir proteindir. 10q25'de lokalize Ki-67 geninin fonksiyonu kesin olarak bilinmemektedir. Antijenin % 90'ı nükleolde, % 10'u ise nükleoplazmada bulunur. Ki-67 proteini içeriğinde fazla miktarlarda glutamik asit, prolin, serin, trionin bulunur ve bu özelliği nedeniyle çok hızlı katabolize olur. Yarı ömrü çok kısa olup, yaklaşık bir saattir. DNA içeriğine bakılmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler Go fazına girebildiği için Ki-67 fraksiyon tayinlerinin bir tümörün proliferasyon hücre komponenti ile ilgili anlamlı bilgiler verebilmektedir (11).

Yarı ömrü çok kısa (yaklaşık bir saat) ve non histon nükleer bir protein olan Ki-67 tümör içerisindeki proliferasyon hücreleri gösterebilen bir antikordur. DNA içeriğine bakılmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler Go fazına girebildiği için Ki-67 fraksiyon tayinleri bir tümörün proliferasyon hücre komponenti ile ilgili anlamlı bilgiler verebilmektedir. Ki-67 fraksiyonunun daha yüksek olduğu tümörler daha agresif seyretme eğilimindedir. Yüksek Ki-67 saptanan

olgularda vasküler invazyon, daha kötü proliferasyon ve daha sık metastazlar görülmüştür (11).

Sengupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada epitelyal over karsinomlarında Ki-67 ekspresyonu ile FIGO stage ve yaşam süresi ile ilişkili olduğu saptanmış ve Ki-67 ekspresyonu prognostik bir faktör olarak bildirilmiştir. Buna karşın grade ve tümörün tipi ile ilişki saptanamamıştır (17). İnvazif vulvar karsinomlu olgularda yapılan başka bir çalışmada ise Ki-67 ekspresyonunun kötü prognoz ve yaşam süresinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18,19). Seröz ve müsinöz over karsinomlarında Ki-67 indeksleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu kanserle arasında karsinomlarda lenf nodu tutulumu ile Ki-67 immünoreaktivitesi arasında korelasyon saptanamamıştır. Ki-67 indeksinin spesifik olarak seröz veya müsinöz kanserlerle ilişkisi bulunamamıştır.

Seröz ve müsinöz over kanserlerinde stage arttıkça Ki-67 proliferatif indekslerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($p<0.001$). Ancak histolojik grade ile Ki-67 reaktivitesi arasında korelasyon saptanamamıştır ($p>0.05$). Salbesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrial karsinoma da FIGO stage, histolojik tip, histolojik grade ile Ki 67 ekspresyonu korelasyonu saptanmış olup prognostik faktörler arasında belirtilmiştir (20, 21). Mesane ve kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda benzer çalışmalara rastlanılmıştır (10, 11).

Bu bulgular eşliğinde seröz ve müsinöz over kanserlerinde proliferasyon markeri olarak Ki-67 kullanımı uygun görülmemekle beraber daha geniş sayıda randomize çalışmaya gerek bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dodd JK, Henry RJW, Tyler PP. Tumor immunology and other post defense mechanism. *Gynecol Oncol*, 1989; 16: 560-613.
2. Sciarra JJ, Knapp RC, Berhomitz RS. Naturel history and detection of ovarian cancer. *Gynecology and Obstetrics*, 1984; 28: 1-14.
3. Yavuz H, Tezcan S, Erk A. Kadın genital kanserleri. Bölüm 9: Over karsinomları. 1978; 385-438.
4. Julian CG, Goss J, Blanchard K, Woodruff JD. Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*, 1974; 873-4.

5. Julian CG, Woodruff JD. The biological behavior of low grade papillary serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*, 1972;40: 860-7.
6. Genodry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenshein NB, Parmley TH, Woodruff JD. Primary papillary peritoneal neoplasia. *Cancer*, 1988; 62: 2212-22.
7. Bell DA. Ovarian surface epithelial - stromal tumors. *Hum Pathol*, 1991; 22:750-62.
8. Yancih R, Ries LG and Yartes JW. Ovarian cancer in the elderly; an analysis of surveillance, epidemiology and results data. *Am J Obs Gynecol*, 1986; 154: 639-47.
9. Runnebaum IB and Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001; 127: 73-9.
10. Shi HR, Key MC, Kalra KL. Antigen retrieval in formalin fixed, paraffin embedded tissues; an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem*, 1991; 59:741-8.
11. Sessa F, Bonato M, Bisoni D, Ranzani GN, Capella C. Ki-ras and p53 gene mutations in pancreatic ductal carcinoma: a relationship with tumor phenotype and survive. *Eur J Histochem*, 1998; 42:67-76.
12. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penav1er M, Steren A. National Survey of Ovarian Carcinoma VI. Critical Assessment of Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System . *Cancer*. 1993; 72: 10.
13. Chen SS, Lee L. Incidence of paraaortic and pelvic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1983; 16: 95-100.
14. Smith LH and Oi RH. Detection of malignant ovarian neoplasms, a review of the literature. Detection of thw patient at risk, clinical, radiological and cytological detection. *Obstet Gynecol Surv*, 1984; 39: 313-28.
15. Snider DD, Stuart GC, Nation JG and Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage 1 low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 1991; 40: 129-32.
16. Lewis E, Wallace WS. Radiologic Diagnosis of Ovarian Cancer. In: Piver MS, ed. *Ovarian Malignancies*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987: 59-80.
17. Sengupta PS, McGown AT, Bajaj V, Blackhall F, Swindell R, Bromley M, Shanks JH, Ward T, Buckley CH, Reynolds K, Slade RJ, Jason GC. p53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 2000;36(18):2317-28.
18. Salmaso R, Zen T, Zannol M, Perin D, Marchiori S, Marchetti M. Prognostic value of protein p53 and ki-67 in invasive vulvar squamous cell carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000;21(5):479-83.
19. Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumor cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology*, 2004;44(5):472-9.
20. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res*.2000;6(1):153-9.
21. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assesment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1998;4(11):2779-85.