

Meme Tümörlerinde "Proliferating Cell Nuclear Antigen"ın (PCNA) Histopatolojik Prognostik Faktörlerle İlişkisi

Selçuk BİLGİ¹, İsmail ÇIRPAN², Galip EKUKLU³

ÖZET:

Amaç: Immunohistokimyasal yöntem kullanılarak 108 adet meme karsinomu olgusu incelenmiştir. PCNA skorunun prognostik önemini理解 etmek için PCNA skoru ile diğer klasik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Materyal ve metod: PCNA pozitifliği iki farklı metoda değerlendirilmiştir. Metod 1'de boyanan tümör hücreleri yüzdü (%) olarak değerlendirilirken, metod 2'de boyanma hafif, orta ve çok olarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: İki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.96$, $p=0.000$).

Sonuç: Sonuç olarak, PCNA skorunu yükseltten en önemli iki etmen sırasıyla mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm olduğu görülmüştür. PCNA skorlaması her meme kanseri olgusuna uygulanmalı ve patoloji raporlarında belirtilmelidir.

Anahtar Sözcükler: PCNA, meme kanserleri, прогноз

SUMMARY:

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE "PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN (PCNA)" AND THE HISTOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCERS

Purpose: We determined 108 cases of breast cancers, using immunohistochemical method. The relationship between PCNA score and other conventional prognostic markers were analyzed to determine the prognostic significance of PCNA score.

Method: PCNA score was evaluated by two different methods. While in method 1, the stained tumor cells were evaluated as percentage, in method 2 the staining was classified as mild, medium and massive.

Findings: The relationship between the two methods had a statistically significant correlation ($r=0.96$, $p=0.000$). The most important two factors increasing the PCNA score were mitotic activity and nuclear pleomorphism, respectively.

Results: In conclusion, the PCNA scoring must be applied to all breast cancers and must be added to the pathological reports.

Key Words: PCNA, breast cancer, prognosis

GİRİŞ

Son 40-50 yıl içinde meme kanserlerinde erken tanının artması ile birlikte meme kanserlerinin tedavisinde de belirgin değişiklikler gündeme gelmiştir. Sınırlı cerrahi tedavilerin artması ile birlikte prognostik parametrelerin saptanması giderek daha fazla önem kazanmıştır.

Bu durum son yıllarda araştırmacıları yeni prognostik belirleyiciler bulmaya

yönlendirmiştir. Ayrıca neo-adjuvant tedavilerin gündeme gelmesi cerrahi işlem sonrasında en iyi прогноз belirleyici olarak bilinen aksiller lenf düğümü durumunun değerlendirilebilmesini ortadan kaldırmış, bu da yeni prognostik belirleyicilere olan gereksinimi arttırmıştır.

Bu yeni prognostik belirleyicilerden birisi tümörün proliferatif aktivitesini gösteren

¹ Yrd. Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.

² Uzm. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.

³ Uzm. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)'dır. Çalışmamızda klasik morfolojik prognostik parametreler ile PCNA'nın immünohistokimyasal boyanma özellikleri incelenecektir.

MATERIAL VE METOD

1983-1995 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'na gelen, parafin blokları bulunabilen primer meme kanseri tanısı konmuş 107 kadın hastaya ait toplam 108 mastektomi materyali çalışmaya alınmıştır.

Carter ve arkalarının 24740 meme kanserli olgu üzerinde yapmış oldukları çalışmada uyguladıkları gibi axiller lenf düğümü sayısının eşitlendiği çap olan 30 mm. sabit tümör çapı olarak seçilmiştir(1). Olgularımız buna göre 30 mm.'yi geçen ve geçmeyen tümörler olarak ikiye ayrılmıştır.

H.+ E. ile boyalı tüm lamlar tekrar değerlendirilmiştir. Tümörler WHO sınıflandırmasına göre sınıflandırılmıştır. Birden fazla komponent içeren tümörlerde baskın komponent tümör tipini tayin etmiştir.

Olgularımızdaki mitoz sayımları Nikon Labophot ($\times 40$) mikroskopu ile yapılmıştır.

İnfiltratif Duktal Karsinom tanısı konan tümörlerde, Bloom ve Richardson'a göre, tübü'l oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteye bakılıp; herbiri kendi içinde 1-3 arasında puanlandırılmıştır. Daha sonra elde edilen puanlar toplanmıştır. Toplam 3-5 puan alan tümörler Grade I; 6-7 puan alanlar Grade II; 8-9 puan alanlar ise Grade III olarak derecelendirilmiştir.

Mitotik sayısı tesbit edilen ve en çok mitotik aktiviteye sahip tümör bloğundan alınan kesitlere Mouse-ANTI-PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN (PCNA) (DAKO, Clone PC 10 , Subclas IgG2a, kappa) immünohistokimyasal boyaya uygulanmıştır.

Immünohistokimyasal çalışmalarında DAKO Labelled Streptavidin Biotin (LSAB) Universal Kiti kullanılmıştır.

Immünohistokimya uygulanmış lamlarda nükleer boyanma gösteren tümör hücreleri pozitif boyanma olarak değerlendirildi. Bazı hücrelerde izlenen sitoplazmik boyanma dikkate alınmadı. Boyanma özellikleri negatif kontroller ile kontrol edildi.

PCNA immünreaktivitesi Haerslev'in çalışması temel alınarak iki şekilde değerlendirildi: Metod I'de tümör hücreleri boyanma göstermiyor veya % 1'den daha az boyanma gösteriyorsa "0"; % 1-10 arasındaki tümör hücresinde boyanma varsa "1"; % 11-25 arasındaki hücrede boyanma var ise "2"; % 26-50 arasındaki hücrede pozitiflik mevcutsa "3"; ve % 50'den fazla pozitif tümör hücresi izleniyorsa "4" puan ile değerlendirilmiştir. Metod II'de ise boyanma yok veya % 1'den az ise "0" ; birkaç tümör hücresi pozitif ise "1+" ; orta sayıda tümör hücresi pozitiflik gösteriyorsa "2+" ; tümör hücrelerinin çoğu pozitif boyanma gösteriyorsa "3+" olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda % 25'in üzerinde PCNA ile boyanan tümörler yüksek PCNA skoruna sahip tümör olarak değerlendirilmiştir(2,3).

Elde edilen veriler bilgisayarda SSPS Paket Programı'na girilerek değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede Spearman Korelasyon, Pearson Korelasyon, Ki-Kare ve Çoklu Regresyon yöntemleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Yaşları bilinen 93 hastanın yaş ortalaması 51.1 ± 11.7 'dir (minimum yaşı 28, median yaşı 50, maksimum yaşı 82). 108 olgunun 91'ni (% 84.2) invazif Duktal Karsinom, 7'sini (% 6.5) invazif Lobuler Karsinom ve 10'nu (% 9.3) diğer tip karsinomlar oluşturmaktadır.

91 adet invazif duktal karsinomun 52'si (% 57.1) Grade I, 25'i (% 27.4) Grade II ve 14'ü de (% 15.5) Grade III olarak değerlendirilmiştir. Bu tümörlerin 34'ü (% 37) 30 mm.'den küçük iken, 57'si (% 63) 30 mm.'den büyük boyutta saptanmıştır. 91 invaziv duktal karsinomun 52'si (% 57) aksiller lenf düğümü metastazı gösterirken, 39'unda (% 43) aksiller lenf düğümü metastazı görülmemiştir.

7 invaziv lobüler karsinomun 6'sı 30 mm.'den büyük tümör boyutuna sahipti. Biri ise 30 mm.'den küçük boyuttaydı. 30mm.'den küçük çaptaki tümörün PCNA ile boyanması % 25'den az orandaydı. Diğer 6 olgunun 3'ü PCNA ile % 25'den az oranda boyanma gösterirken diğer 3'ünde ise PCNA ile % 25

MEME TÜMÖRLERİNDE "PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN'IN (PCNA)"

'den fazla oranda boyanma izlenmekteydi. 30 mm.'den büyük çapta aksiller lenf düğümüne metastaz yapmamış 2 invaziv lobüler karsinomun PCNA boyanması % 25 'den az orandaydı. Aksiller lenf düğümü metastazı bulunan 4 tümörün 2'sinin PCNA boyanma oranı % 25'in altında iken diğer 2'si ise % 25 'in üzerinde boyanma gösterdi.

Tümör çapı 30 mm'den büyük 71 olgunun 46'sında (% 64.8) aksiller lenf düğümü metastazı bulunurken, tümör çapı 30 mm.'den küçük 37 olgunun 15 'inde (% 40.5) aksiller lenf düğümü metastazı mevcuttu. Lenf nodu metastazı ile tümör çapı arasındaki bu ilişki tümör çapının büyülüklüğü lehinedir ($\chi^2 = 5.82$, $p= 0.015$).

30 mm.'den küçük çaplı ve aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde tümörlerin % 68'i PCNA ile % 25'in altında boyanma gösterirken bu oran aksiller lenf nodunda metastaz olduğunda % 54'e düşmektedir. PCNA ile % 25 'in üzerinde boyanma aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde % 32 iken aksiller lenf nodunda metastaz olduğunda bu oran % 46'ya yükselmektedir.

Aksiller lenf düğümü pozitif ve negatif tümörlerdeki Metod I ve Metod II'ye göre PCNA immunreaktivitesi ile tümörün histolojik ve prognostik özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Tablo I'deki sonuçlar bulunmuştur.

TABLO I : Aksiller lenf düğümü Pozitif ve Negatif Tümörlerdeki Metod I ve Metod II'ye Göre PCNA Immunreaktivitesi ile Tümörün Histolojik ve Prognostik Özellikleri Arasındaki Korelasyon.

Tümörün Özellikleri	Aksiller Lenf Düğümü Pozitif Tümörler (n=61)				Aksiller Lenf Düğümü Negatif Tümörler (n=47)			
	Metod I		Metod II		Metod I		Metod II	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Tümör tipi	0.06	.638	0.07	.582	.16	.267	.04	.749
Tümör çapı	0.03	.816	.10	.423	.11	.442	.06	.665
Tübül oluşumu	0.30	.030 *	.30	.028*	.12	.479	.08	.619
Mitotik aktivite	0.47	.000 *	.44	.001*	.56	.000*	.56	.000*
Nükleer pleomorfizm	0.44	.001 *	.47	.000*	.37	.021*	.34	.035*
Histolojik grade	0.58	.000 *	.56	.000*	.41	.009*	.40	.013*

* istatistiksel olarak önemli korelasyon varlığını göstermektedir.

30 mm.'den büyük boyuttaki tümörlerde aksiller lenf düğümü negatif olgularda PCNA ile % 25'in altında boyanma gösterme oranı % 64 iken bu oran aksiller lenf düğümü metastazı varlığında % 54'e düşmektedir. Tübül oluşumu ile PCNA oranları değerlendirildiğinde 1 puan almış tümörlerde % 25'in altında PCNA ile boyanma oranı % 60 iken bu oran tübül oluşumundan 3 puan almış tümörlerde % 48'e düşmektedir. Yapılan istatistiksel çalışmada ise tübül oluşumu ile PCNA immünreaktivitesi arasında gerek metod I gerekse metod 2'ye göre

değerlendirmede korelasyon saptanmamıştır (Metod 1; $p= 0.312$, Metod 2; $p=0.325$).

Nükleer pleomorfizmden 1 puan almış aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde PCNA ile boyanma % 25 'in altında % 72 oranında iken bu oran nükleer pleomorfizmin puanı 3'e yükselince % 25 'e düşmektedir. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli korelasyon varlığını göstermektedir ($r= 0.37$, $p= 0.021$).

Aksiller lenf düğümü pozitif olan olgularda nükleer pleomorfizmin derecesi arttıkça PCNA ile boyanma oranı % 25'ten az olanların yüzdesi % 73'ten % 31'e düşmekte

iken, boyanma oranını % 25'ten fazla olanlarda ise nükleer pleomorfizm arttıkça, oran, % 27'den % 69'a çıkmaktadır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır
($r = 0.44$, $p = 0.000$).

Aksiller lenf düğümü dikkate alınmaksızın nükleer pleomorfizm ile PCNA immünreaktivitesi arasında istatistiksel ilişki mevcuttur. Bu ilişkinin Metod 1'deki $r=0.44$, $p=0.000$ iken, Metod 2'de $r = 0.44$, $p = 0.000$ 'dır.

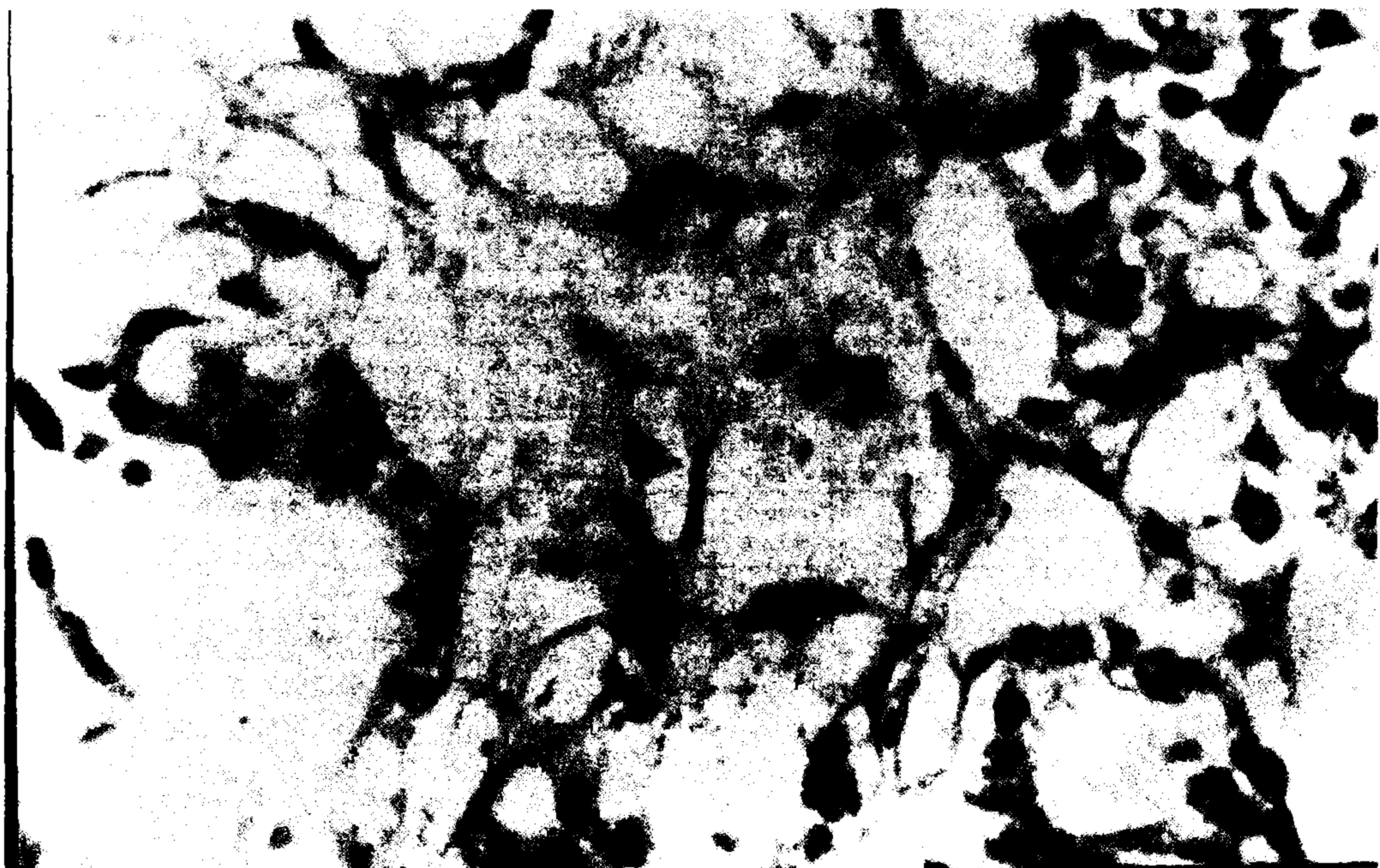
PCNA ile % 25'ten az boyanma gösteren aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde mitotik aktivite puanı 1 olan tümörlerin oranı % 80 iken bu oran mitotik aktivite puanı 3'e yükseldiğinde % 0'a düşmektedir. Aksiller lenf düğümü negatif

tümörlerde mitotik aktivite ile PCNA immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon mevcuttur($r=0.56$, $p=0.000$).

Mitotik aktiviteyi aksiller lenf düğümü pozitif tümörlerde irdeleyecek olursak mitotik aktiviteden 1 puan alan tümörlerde PCNA ile % 25'in altında boyanma oranı % 73 iken bu oran 3 puan alan tümörlerde % 25'e düşmektedir.

Mitotik aktivite ile PCNA immünreaktivitesi arasındaki bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlıdır. ($r= 0.44$, $p= 0.001$).

Resim 1: PCNA ile % 25 'den az pozitif boyanma (X 400)



Histolojik grade ile PCNA immünreaktivitesi aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde irdelendiğinde histolojik grade I olguların % 75'inde PCNA ile % 25'in altında boyanma mevcut iken (Resim 1) histolojik grade III'e yükseldiğinde bu oran % 20e düşmektedir.

Aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde histolojik grade ile PCNA immünreaktivitesi arasında anlamlı ilişki vardır($r= 0.41$, $p= 0.009$).

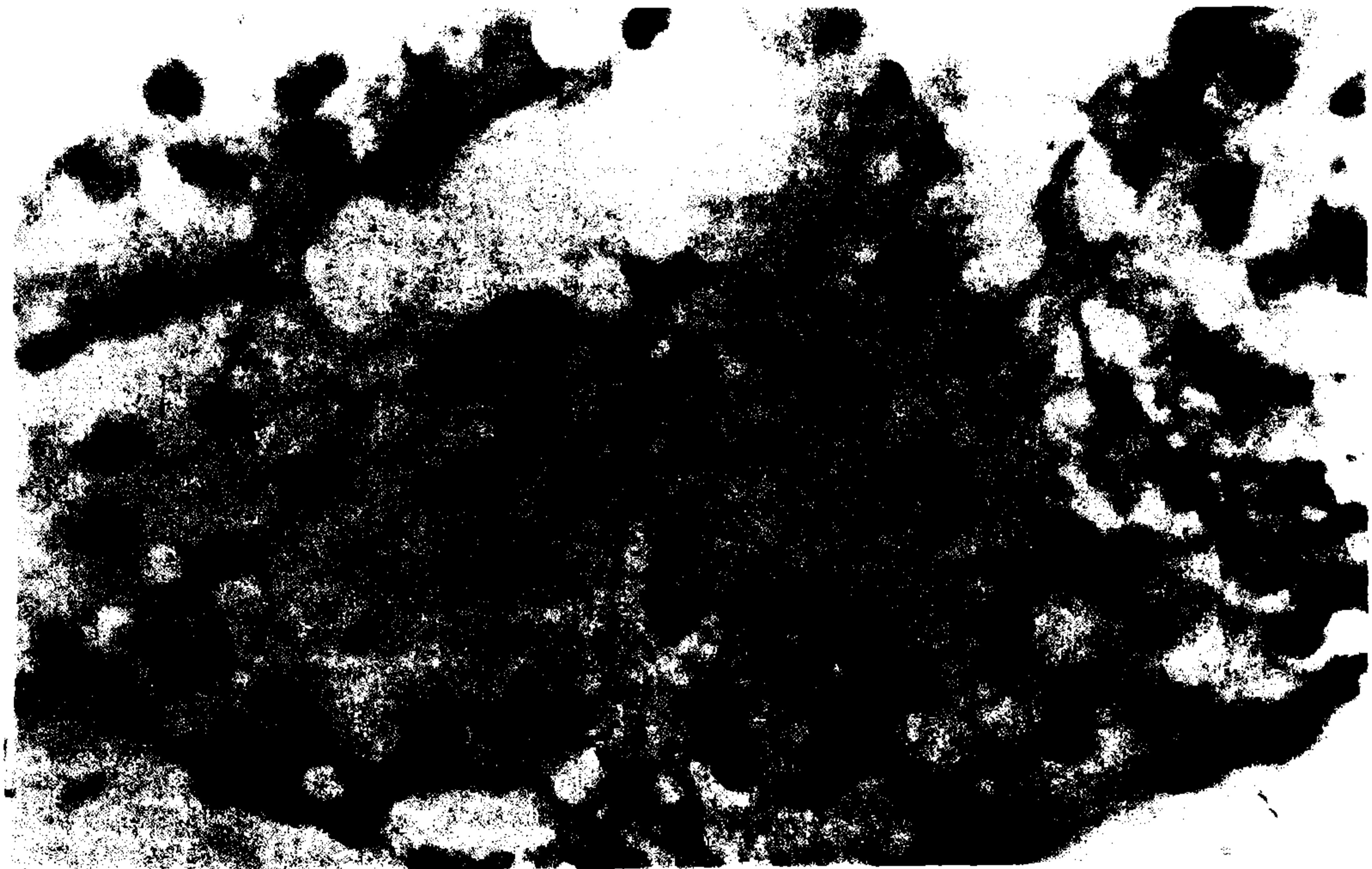
Aksiller lenf düğümü pozitif olan tümörlerde histolojik grade ile PCNA

MEME TÜMÖRLERİNDE "PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN'IN (PCNA)" ...

immünreaktivitesi karşılaştırıldığında grade I tümörlerde % 25 oranının altında PCNA ile boyanan tümör oranı % 75 iken histolojik grade III'e yükseldiğinde bu oran % 0'a düşmektedir. Aksiller lenf düğümü tutulumu olan grade III tümörlerde olguların hepsi PCNA ile % 25'in

üzerinde boyanma göstermişlerdir (Resim 2). Aksiller lenf düğümü pozitif tümörlerde histolojik grade ile PCNA immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunmuştur($r= 0.58, p= 0.000$).

Resim II: PCNA ile yoğun boyanma. (X 400)



Tümör çapı, tümör tipi ve tübul oluşumu ile PCNA immünreaktivitesi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır.

Mitotik aktivite, nükleer pleomorfizm ve histolojik grade ile PCNA immün-reaktivitesi arasında önemli derecede korelasyon saptanmış olup bu korelasyon her iki metod için de geçerlidir (Tablo II).

Tüm tümörler Çoklu Regresyon Modeli'ne sokulduğunda PCNA skorunu

yükselten en önemli iki etmenin sırasıyla mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm olduğu gözlenmiştir.

PCNA ile boyanma özellikleri değerlendirildiğinde nükleusların diffüz veya veziküler tazda boyanma gösterdikleri izlenmiştir. Bazı tümörlerde PCNA ile boyanmada heterojenite dikkat çekmiştir.

TABLO II : Tüm İnvaziv Meme Tümörlerinin Histolojik ve Prognostik Özellikleri ile Metod I ve Metod II'ye Göre PCNA İmmunreaktivitesi Arasındaki Korelasyon.

Tümörün özellikleri	Metod I		Metod II	
	r	p	r	p
Aksiller Lenf Düğümlü	0.18	.056	0.22	.018 *
Tümör çapı	0.10	.260	0.13	.170
Tümör tipi	0.03	.728	0.02	.824
Tübül oluşumu	0.10	.312	0.10	.325
Mitotik aktivite	0.52	.000 *	0.50	.000 *
Nükleer pleomorfizm	0.44	.000 *	0.44	.000 *
Histolojik grade	0.53	.000 *	0.51	.000 *

* İstatistiksel olarak önemli korelasyon varlığını göstermektedir (Tablo III).

TARTIŞMA

Son yıllarda sınırlı meme cerrahisinin uygulamasının artışı ve neo-adjuvant kemoterapi olarak adlandırılan cerrahi işlem öncesi kemoterapi uygulamaları meme tümörlerinde en iyi prognostik faktör olan lenf düğümü tutulumunun değerlendirilmesini sınırlı döndürmektedir.

Bu yeni prognostik faktörlerden biri Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)'dır. Çalışmamızda PCNA immünreaktivitesi ile klasik prognostik parametreler karşılaştırılmıştır. Hücre kinetiği ile ilgili bilgiler birçok tümörde tedaviye cevap vermesi veya relapsı ile ilişkili bilgiler veren çok önemli bir faktördür. Tümörün proliferatif aktivitesini ölçen bir çok metod olmasına karşın bunların çoğu zaman gerektiren ve pahalı yöntemlerdir. Bundan dolayı rutin uygulamalarda kullanılmamaktadır. PCNA immünohistokimyasal boyama ise çoğu patoloji laboratuvarında kolaylıkla uygulanabilen, kullanılan fiksatifin cinsine ve süresine bakılmaksızın parafine gömülü dokularda kullanılabilecek bir yöntemdir. Ayrıca dokunun morfolojisini koruması sebebiyle de üstünlük sunmaktadır.

Çalışmamızda tümör tipi ile PCNA immünreaktivitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bilindiği gibi prognozu çok iyi olan komedokarsinom ve medüller karsinomlar yüksek PCNA indeksi gösterebilmektedir. Bunun yanısıra serimizdeki lobüler karsinom ve diğer spesifik tip karsinomların sayısının azlığı sağlıklı bir değerlendirmeyi güçlendirmektedir.

Çalışmamızda tümör çapı ile PCNA immünreaktivitesi arasında herhangibir istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Aaltomo ve

Tahan'ın çalışmalarında da tümör boyutu ile PCNA arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadığı bildirilmektedir(3,4,5).

Haerslev'in çalışmasında ise tümör büyüğlüğü ile PCNA arasında Metod 1 ile korelasyon mevcut iken Metod 2 ile ilişki bulunamamıştır. Aynı çalışmada aksiller lenf düğümü pozitif olgularda tümör büyüğlüğü ile PCNA arasında ilişki bulunmamış iken aksiller lenf düğümü negatif olgularda tümör büyüğlüğü ile PCNA arasında anlamlı istatistiksel korelasyon bulmuşlardır(2).

Tümör büyüğlüğü ile aksiller lenf düğümü tutulumunu karşılaştıracak olursak çapı

30 mm.'nin altındaki tümörlerde bu oran % 64.8 iken 30 mm.'nin altındaki tümörlerde bu oran % 40.5'e düşmektedir. Lenf nodu metastazı ile tümör çapı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=5.82$, $p=0.0015$). Tümör boyutu ile aksiller lenf düğümü arasındaki bu ilişkinin varlığı bugüne kadar birçok araştırmada gösterilmiştir(1,4,6).

Aksiller lenf nodu tutulumu ile PCNA pozitifliği arasında Metod 2 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.018$). Metod 1 yöntemiyle değerlendirmede aksiller lenf düğümü tutulumu ile PCNA pozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır. Bu uyumsuzluk değerlendirmede kullanılan metoda bağlı olarak sonucun nasıl değiştiğini göstermektedir. Tahan, Thomas ve Magno çalışmalarında PCNA skoru ile aksiller lenf düğümü tutulumu arasında ilişki

MEME TÜMÖRLERİNDE "PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN'IN (PCNA)"

bulamamışlardır(3,7,8).Haerslev ise aksiller lenf düğümü tutulumu ile PCNA immünreaktivitesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulmuştur(2). Ayrıca Haerslev ve Tahan lenf düğümündeki metastazın PCNA skorunun primer tümöre göre daha yüksek bulunduğuna dikkati çekmişlerdir. Bunu metastatik tümörün proliferatif potansiyeline, artmış DNA hasarına veya değişmiş ya da yükselmiş "growth" faktör profiline bağlamışlardır(2,3).

Tübül oluşumu ile aksiller lenf düğümü pozitif tümörlerde PCNA immünoreaktivitesi arasında istatistiksel korelasyon mevcuttur(Metod 1: $p=0.030$; Metod 2: $p= 0.028$) Tübül oluşumu yüzdesi azaldıkça PCNA ile boyanmada artıyordu. Aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde ise tübül oluşumu ile PCNA boyanma arasında herhangibir korelasyon bulunamamıştır. Tübül oluşumunun gerek aksiller lenf düğümü negatif gerekse pozitif tümörlerde genelde 2 veya 3 puan aldığıını görmekteyiz. Bu yığılma histolojik grade'ieme sisteminde tübül oluşumunun değerlendirilmesinde % 10-75 arasında geniş bir dağılıma sahip tümörlere 2 puan verilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu özellikle aksiller lenf düğümü negatif tümörlerde tübül oluşumunun yaklaşık aynı seviyelerde seyretmesine karşın PCNA oranının düşmesi sonucu korelasyonu ortadan kaldırmaktadır.

Çalışmamızda nükleer pleomorfizm ile PCNA arasında hem metod 1 hem de Metod 2 ile değerlendirmede kuvvetli derecede anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttur (Metod 1: $r = 0.44$, $p = 0.000$; Metod 2 : $r = 0.44$, $p = 0.000$). Aksiller lenf düğümü pozitif tümörlerde nükleer pleomorfizm ile PCNA arasında da kuvvetli ilişki gözlendi (Metod 1 $r = 0.44$, $p = 0.001$; Metod 2 : $r = 0.47$, $p = 0.000$). Aynı ilişki aksiller lenf düğümü negatif tümörler için-de geçerli idi(Metod 1 $r = 0.37$, $p = 0.021$; Metod 2 $r = 0.34$, $p = 0.035$).

Nükleer pleomorfizm ile PCNA'nın bu anlamlı birlikteliği PCNA'nın az diferansiyel tümörlerde belirgin olmasına, artmış DNA hasarı gibi bilinmeyen sebepler ve PCNA sentezini uyarın "growth" faktörlerle ilişkili olabilir(2)

Olgularımızda mitotik aktivite ile PCNA immünreaktivitesi arasında oldukça kuvvetli istatistiksel ilişki mevcuttu ve bu uygulanan her iki metod için de geçerliydi. Mitotik aktivitenin proliferatif aktiviteyi gösterdiği bilinmektedir.

Birçok tümörde mitotik aktivite malignensinin derecesini belirlemektedir. Meme tümörlerinde de mitotik aktivite 3'lü grade sisteminde yerini alarak belirleyici fonksiyonunu üstlenmiştir. Yapılan çalışmalarla histolojik grade ile sağkalım oranı arasındaki ilişki belirgindir. Bu kriterler tek tek ele alındığında nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitenin histolojik grade'i oldukça fazla etkilediği görülmektedir. Nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite sağkalımı süresini belirleyen en önemli parametrelerden ikisidir. Tübül formasyonunun % 50 gibi bir oranda 2 puan üzerinde yoğunlaşması histolojik grade'i fazla etkilememektedir. Belki de yanlış değerlendirme sonucu tümörün grade'ini yanlış değerlendirmemize neden olmaktadır.Bunların yolaçtığı belirsizlikleri ortadan kaldırmak için Le Doussal ve ark.ları nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteyi içeren 2'li grade sistemlerini öne sürmüşler ve bu sistemin sağkalım süreleri ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir (4,9,10,11,12,13).

Mitotik aktiviteyi gecikmiş fiksasyon gibi bazı faktörlerin azaltığı öne sürülmüştür(14). Ayrıca mitotik aktivitenin hücre siklusunun kısa bir zamanını içermesi proliferasyondaki tümör hücrelerinin oranını tam olarak göstermemektedir(3). Çalışmamızda mitotik aktivite ile PCNA arasında oldukça iyi bir uyum bulunması mitotik aktivitenin proliferatif aktivitenin göstergesi olarak kabül edersek PCNA'nın proliferasyon belirleyicisi olarak kullanılabilceğini görmüş oluruz.Her ne kadar mitotik aktivite ile PCNA arasında olumsuz bulgular veren çalışmalar olsa da biz bunların PCNA tayinindaki metod farklılıklarını ile boyama esnasında uygulanan yöntem farklılıklarından kaynaklandığını düşünmektedir. Gerek bizim gerekse Haerslev'in çalışmasında mikrodalga ile antijen kazanımı uygulanmış ve bunun başarılı olduğu görülmüştür.Olumsuz bulgular veren çalışmalarla antijen kazanımının uygulanmadığını görmekteyiz.

Olgularımızda histolojik grade ile PCNA arasında oldukça anlamlı istatistiksel korelasyon mevcuttur.Bu her iki metod içinde geçerlidir .Ülkemizde yapılmış iki çalışmada

histolojik grade ile PCNA arasında ilişki bulunamamıştır(15,16).Fakat bu çalışmalarında olgu sayısı az olup yöntem farklılıklarını mevcuttur. Çalışmamızda tümör tipi ile PCNA immünreaktivitesi arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır. Aksiller lenf düğümü tutulumu olup olmaması bu ilişkiye değiştirmemektedir. Olgularımızdaki invaziv lobüler karsinom ve diğer spesifik tip karsinomların sayısının azlığı sağlıklı bir değerlendirmeyi engellemekte olduğunu düşünmektedeyiz.

Çalışmamızda mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm PCNA'yı etkileyen en önemli parametreler olduğundan LeDoussal ve ark.larının öne sürmüş oldukları tübü'l oluşumunu ihmali eden ve sadece nükleer pleomorfizm ve mitotik

aktiviteyi değerlendiren modifiye SBR grade'lemesini desteklemektedir. Bundan dolayı histolojik grade yapılrken tüm parametreler ayrı ayrı patoloji raporlarında belirtilmelidir.

Sonuç olarak meme kanserli hastalarda tedavi seçenekleri arttıgından klinisyenin uygun terapötik kararı verebilmesi için histolojik prognostik bilgilerin raporlarda muhakkak belirtilmesi gerekmektedir. Tedavi seçenekini belirleyen, prognostik önemi olan bir parametre de PCNA'dır. PCNA immünreaktivitesinin derecesi de meme kanserli hastaların patoloji raporlarında yerini almmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Carter C.L. , Allen C. , and Henson D.E. ; Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24740 Breast Cancer Cases ;*Cancer* 1989;63:181-187.
2. Haerslev T. and Jacobsen G. K. ; Proliferating Cell Nuclear Antigen in Breast Carcinomas : An Immunohistochemical Study with Correlation to Histopathological Features and Prognostic Factors *Virchows Archiv* 1994 ; 424 : 39-46.
3. Tahan S.R., Neuberg D.S. , Dieffenbach A. , and Yacoub L. ; Prediction of Early Relapse and Shortened Survival in Patients with Breast Cancer by Proliferating Cell Nuclear Antigen Score ; *Cancer* 1993 ; 71 : 3552-3559.
4. Aaltomaa S. , Lipponen P. , Eskelinen M. , Kosma V.M. , Mari S. , Alhava E. , and Syrjanen K. ; Histological Assessment of the Prognostic Factors in Female Breast Cancer ; *Oncology* 1992;49:1-8.
5. Aaltomaa S. , Lipponen P. , and Syrjanen K. ; Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) Immunolabelling as a Prognostic Factor in Axillary Lymph Node-Negative Breast Cancer ; *Anticancer Research* 1993;13:533-538.
6. Weidner N.; Prognostic Factors in Breast Carcinoma ; *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1995 , 7; 4-9.
7. Magno W. B. , Hirschfield L. , Bhuiya T. , Harrison G. , and Mir R. ; Correlation of Proliferative Index (PCNA Reactivity and Ki67 Reactivity) in Primary Breast Carcinoma with Hormone Status, Lymph-Node Status, and Disease-free Survival *Connecticut Medicine* 1992 ; 56 : 667-669.
8. Thomas M. , Noguchi M. Kitagawa H. , Kinoshita K. , and Miyazaki I.; Poor Prognostic Value of Proliferating Cell Nuclear Antigen Labelling Index in Breast Carcinoma ; *Journal of Clinical Pathology* 1993 ; 46 : 525-528.
9. Baak J.P.A.; Mitosis Counting in Tumors ; *Human Pathology*;1990;21:683-685.
10. Biesterfeld S. , Noll I. , Noll E. , Wohltmann D. , Böcking A. ;Mitotic Frequency as a Prognostic factor in Breast Cancer ; *Human Pathology* 1995 26 : 47-52.
11. LeDoussal V. , Tubiana-Hulin M. , Friedman S. , Hacene K. , Spyros F. , and Brunet M. ;Prognostic Value of Histologic Grade Nuclear Components of Scarff- Bloom - Richardson (SBR) :An Improved Score Modification Based on a Multivariate Analysis of 1262 Invasive Ductal Breast Carcinomas ; *Cancer* 1989 ; 64 : 1914-1921
12. Rank F. , Dombernowsky P. , Jespersen N. C. B. , Pedersen B. V. , and Keiding N. ; Histologic Malignancy Grading of Invasive Ductal Breast Carcinoma ; *Cancer* 1987 ; 60 : 1299-1305.

MEME TÜMÖRLERİNDE "PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN'IN (PCNA)"

13. Simpson J.F. ;Cellular Proliferation and Prognosis in Breast Cancer : Statistical Purity Versus Clinical Utility (Editorial) ; Human Pathology 1994 ; 25 : 331-332
14. Donhuijsen K. , Schmidt V. , Hirche H. , VanBeuningen D. , and Budach V. ; Changes in Mitotic Rate and Cell Cycle Fractions Caused by Delayed Fixation ; Human Pathology 1990;21:709-714.
15. Bakır K. , Kapucuoglu N. , Bülbül D.H. PCNA İmmünohistokimyasal Boyanması ve AgNORs'un Meme Karsinomunda Prognozu Belirlemedeki Rolü. Türk Patoloji Dergisi 1996 , 12; 1:35-38.
16. Filizel F. , Ertek S. , İlvan Ş. , Calay Z. , Oruç N. , Bakır S. Meme Karsinomlarında Proliferating Cell Nuclear Antigen'in (PCNA) Prognostik Önemi. Türk Patoloji Dergisi 1996, 12; 1:50-52.