

Endometrial Adenokarsinomlarda Cathepsin D'nin Prognostik Önemi

PROGNOSTIC VALUE OF CATHEPSIN D IN ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA

Halit ATAÇ*, Uğur SAYGILI*, Meral KOYUNCUOĞLU**, Serkan GÜÇLÜ*, Turhan USLU*, Oktay ERTEN*

* Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İZMİR

Özet

Amaç: Endometrial karsinomlarda bilinen prognostik faktörlerle lizozomal asidik peroksidaz olan cathepsin D arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD ve Patoloji ABD.

Materyel ve Metod: 37 endometrial adenokarsinomlu olgunun formalinle fikse parafin kesitlerinde immunohistokimyasal boyama ile cathepsin D ölçümleri yapıldı. Cathepsin D içeriği ile tümörün cerrahi evresi, hücresel derecesi ve myometrial invazyon derinliği arasındaki korelasyonlar araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney U testi ve Spearman Correlation Coefficients testi kullanıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 58'di. Histolojik grade, cerrahi evre ve myometrial invazyon derinliği ile cathepsin D içeriği arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($P>0.05$).

Sonuç: Cathepsin D'nin endometrium adenokarsinomunda kullanılan üç önemli prognostik faktörle ilişkili olmadığı düşünüldü. Bu konuda geniş vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Cathepsin D, Endometrial karsinom, Grade, Evre, Myometrial invazyon

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:95-97

Summary

Objective: To investigate of correlation between lysosomal acidic protease cathepsin D and prognostic factors in endometrial carcinoma.

Institution: Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Pathology.

Material and Methods: Immunohistochemical staining was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded sections from a subset of 37 endometrial cancer patients. Correlation between cathepsin D content and surgical stage, histological grade and depth of myometrial invasion was investigated. Mann-Whitney U Test and Spearman Correlation Coefficients Test were used for the statistical analysis.

Findings: The mean age of the patients was 58. There was no significant correlation with cathepsin D content with surgical stage, histological grade and depth of myometrial invasion ($P>0.05$).

Results: From these findings, we conclude that cathepsin D is not related to three important prognostic factors in endometrial carcinoma. Further studies including large series are necessary.

Key Words: Cathepsin D, Endometrial carcinoma, Stage, Grade, Myometrial invasion

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:95-97

Endometrium kanseri günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde kadın genital kanserleri içinde ilk sırayı almaktadır (1). Endometrium kanserli olguların yaklaşık %75'inin erken evrede tanı alması nedeni ile mortalite oranı serviks ve over kanserlerine oranla daha düşüktür. Ancak erken evrede yakalansa bile olguların %10-15 kadarında rekürrensler, uzak metastazlar ve kansere bağlı ölümler oluşmaktadır (2,3). Bu durum endometrial kanser için kabul edilen myometriyal invazyon derinliği, cerrahi evre, histolojik grade, histolojik tip, lenfatik metastaz, peritoneal sitoloji, vasküler invazyon gibi prognostik faktörlere ilave başka faktörlerin araştırılması gerekliliğini göstermektedir (4). Son yıllarda bu amaçla yapılan çalışmalar vardır ve çoğunluğu tümör biyolojisi ile ilişkilidir.

Proteazların tümör büyümesini artırıp, invazyonu kolaylaştırarak karsinogeneze önemli rol oynadığının gösterilmesinden sonra özellikle meme kanserlerinde bu konu üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır (5,6). Cathepsin D glukoprotein yapısında bir asidik aspartil lizozomal endopeptidazdır. Bu enzim normalde lizozomlarda asidik pH da protein yıkımını ve endozomlarda matür aktif peptit oluşumunu sağlamaktadır. Diğer aspartik proteazlar vücutta birkaç özel bölgede bulunurken, cathepsin D organizmada hemen hemen tüm hücrelerde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (7). Cathepsin D meme kanserinde sağ kalım ve metastaz ile ilgili bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (8,9). Endometrium kanserinde cathepsin D'nin önemini gösteren

birkaç çalışma olmakla beraber, bu endopeptitazın prognostik değeri ile ilgili elde edilen veriler sınırlıdır (10,11).

Bu çalışmada 37 endometrium adenokarsinomlu olgunun patoloji preparatları immunohistokimyasal olarak analiz edilerek cathepsin D protein ekspresyonuna bakılarak, diğer bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirildi.

Materyel ve Metod

Çalışmaya 1989-98 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometrial adenokarsinom tanısı alan 37 olgu dahil edildi. Olguların yaşları 38 ile 73 yaş arasında değişiyordu ve ortalaması 58 ± 8 di. Olguların karakteristikleri Tablo 1'de verilmiştir. Kayıtlardan tüm olgulara standard tedavi olarak total ekstrasfasial histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldığı belirlendi.

Olgulara ait patoloji preparatları yeniden gözden geçirilerek evre, histolojik dereceleri ve myometrial invazyon derinlikleri son kriterlere göre yeniden belirlendi.

Her olgu için tümörü en iyi örnekleyen dokuya ait % 10'luk formalinde fikse parafine gömülü bir blok seçildi. Bu bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlıktaki kesitler poly-L-lysin ile kaplı lamlara alınarak immunohistokimyasal boyama için oda ısısında bekletildi.

İmmunboyama, peroksidad ile işaretlenmiş streptavidin-biotin (Large volume DAKO LSAB 2 Kit, peroxidase DAKO, Carpinteria, CA, USA) yöntemi ile cathepsin D (1/50 dilüsyonda) kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede %10'dan daha az boyanmalar negatif, daha fazla boyanmalar ise pozitif kabul edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programı kullanıldı. Olguların grade, evre, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazına göre cathepsin D pozitifliğinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, gruplar arasındaki korelasyonun belirlenmesinde Spearman Correlation Coefficients testi kullanıldı.

Bulgular

Tanı anındaki yaş sınırı 60 alındığında, 60 yaş altında tanı alan olguların cathepsin D pozitifliği ile 60 yaş ve üzerinde tanı alanlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($P>0.05$).

Evre 1A olguların cathepsin D pozitifliği ile evre 1B ve evre 1C olguların cathepsin D pozitifliği arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($P>0.05$). Aynı şekilde evre 1B olgularla evre 1C olguların cathepsin D ekspresyonu bakımından farksız bulundu ($P>0.05$).

Grade 1 olguların cathepsin D pozitifliği ile grade 2 ve grade 3 olguların cathepsin D pozitifliği arasındaki fark

Tablo 1. Olguların karakteristikleri

	n	%
Tanı Yaşı		
<60 Yaş	23	62
≥60 Yaş	14	38
Menopozal Durum		
Var	32	86
Yok	5	14
Evre		
I	32	86
II	2	6
III	3	8
Grade		
G1	28	75
G2	5	14
G3	4	11
Myometrial İnvazyon		
< %50	23	62
≥ %50	14	38

istatistiksel olarak anlamsızdı ($P>0.05$). Ayrıca grade 2 olan olgularla grade 3 olan olgular arasında cathepsin D ekspresyonu bakımından fark tespit edilmedi ($P>0.05$).

Cathepsin D ekspresyonu ile myometrial invazyon arasındaki korelasyona bakıldığında, aralarında anlamlı bir korelasyonun olmadığı tespit edildi ($r=0.17$, $P>0.05$). Evre ile cathepsin D ekspresyonu arasında da anlamlı korelasyon yoktu ($r=0.02$, $P>0.05$). Benzer şekilde grade ile cathepsin D ekspresyonu arasında da korelasyon yoktu ($r=0.11$, $P>0.05$).

Tartışma

Tipik olarak anormal uterin kanamaların değerlendirilmesi ile endometrium kanserli olguların büyük çoğunluğunun erken dönemde tanı almalarına karşın, düşük evreli olguların önemli bir kısmında rekürrenslerin ve erken metastazların oluşması, bir çok araştırmacıyı daha agresif tümörler için risk taşıyan olguları belirleyebilecek klinikopatolojik özelliklerin tanımlanmasına yönlendirmiştir. Yeni prognostik faktörlerin tanınması ve bunların bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi, tümör biyolojisi ile yakından alakalı gibi görünmektedir. Bu yeni prognostik faktörlerin ortaya koyacağı verilere dayanarak tedavi planlarının düzeltilmesi rekürrens oranını azaltabilecek ve hasta sağ kalım oranlarını da arttırabilecektir. Cathepsin D bu amaçla çalışılan yeni prognostik faktör adaylarından biridir ve üzerinde değişik tümörlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır (12,13).

Moudelede ve arkadaşlarının ELISA ile yaptıkları çalışmalarında normal endometrial dokulara oranla endometrial kanser hücrelerinde daha fazla cathepsin D tespit etmelerinin ardından bu konuda sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır (14). Aynı çalışmada araştırmacılar myometrial invazyon ile cathepsin D arasında anlamlı korelasyon bildirdiler. Daha sonra Nazeer ve ark.

immunoradiometrik (IRMA) çalışmalarında benzer bulguyu bildirdiler (15). Biz immunohistokimyasal (IHK) metodla myometrial invazyon derinliği ile cathepsin D içeriği arasında korelasyon tespit etmedik. Bu durum kullanılan farklı cathepsin D analiz yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir.

Inoue ve ark 111 endometrial karsinomlu olguda cathepsin D ile prognostik faktörleri karşılaştırdıkları güncel çalışmalarında tümör evresi ile cathepsin D arasında anlamlı korelasyon tespit ettiklerini bildirdiler (16). Bu bulgu Lösch ve arkadaşlarının ve bizim bulgularımıza uymamaktadır. Lösch ve ark. 115 endometrial karsinomlu olguda cathepsin D içeriği ile bilinen prognostik faktörlerin hiç birisi arasında korelasyon tespit etmemişlerdir (17). Scambia ve ark. ise 67 olguluk serilerinde myometrial invazyon derinliği ve evre ile cathepsin D arasında negatif korelasyon bildirdiler ki bu sonuç günümüze kadar bu konuda yapılan çalışmaların hepsi ile çelişmektedir (10).

Gassel ve arkadaşları 300 endometrium kanserli serilerinde bir çok prognostik faktörün yanı sıra cathepsin D'nin prognostik önemini araştırmışlar ve cathepsin D ile sağ kalım arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (18). Falcón ve ark. ise düşük cathepsin D seviyelerinin kötü sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (19).

Literatürde histolojik grade ile cathepsin D arasında korelasyonu gösteren tek çalışma vardır ve bu çalışmada 26 endometrial karsinomlu olguda cathepsin D IRMA yöntemi ile belirlenmiştir (15). IHK yöntemi ile yapılan çalışmaların hiç birinde grade ile cathepsin D arasında korelasyon tespit edilmemiştir ve bu bulgu bizim sonuçlarımıza uymaktadır.

İmmunohistokimyasal yöntemle sadece tümör hücresi enzim içeriği ölçülürken immunoradyometrik yöntemle tüm hücrelerin ve stromanın cathepsin D içeriğinin ölçüldüğü gösterilmiştir (20). Bu sonuç IHK ölçümünün daha duyarlı olduğunu düşündürmekle beraber kullanılan teknik ve antikorlardaki farklılıklar sonuçların tutarsız olmasına neden olabilir.

Literatürde cathepsin D'nin endometrium kanserindeki prognostik önemi ve ölçüm metodu ile ilgili olarak bir fikir birliği yoktur ve araştırmacıların bulguları birbirinden oldukça farklıdır. Biz çalışmamızda olgu sayımız az olmakla beraber cathepsin D ile histolojik grade, myometrial invazyon derinliği ve tümör evresi arasında anlamlı ilişki tespit etmedik. Bu konu ile ilgili geniş vaka içeren serilere ve univariate ve multivariate analizlere gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 46: 5-28.
2. Lotocki RJ, Copeland LJ, DePetrillo AD, Muirhead W. Stage I endometrial adenocarcinoma: Treatment results in 835 patients. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 141-4.

3. Malkasian GD, Annegars JF, Fountain KS. Carcinoma of the endometrium: stage I. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 872-888.
4. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1991; 40: 55-65.
5. Alitalo K, Vaheri A. Pericellular matrix in malignant transformation. Adv Cancer Res 1982; 37: 111-8.
6. Spyrtos F, Martin PM, Hacene K, et al. Multiparametric prognostic evaluation of biological factors in primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1266-72.
7. Rochefort H. Biological and clinical significance of cathepsin D in breast cancer. Acta Oncol 1992; 31: 125-30.
8. Thorpe SM, Rochefort H, Garcia M, Freiss G, Christensen JJ et al. Association between high concentration of Mr 52.000 cathepsin D and poor prognosis in primary breast cancer. Cancer Res 1989; 49: 6008-14.
9. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Chirgwin JM, McGuire WL. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. N Engl J Med 1990; 322: 297-302.
10. Scambia G, Benedetti PP, Ferrandina G, Distefano M, Romanini ME, Sica G, Mancuso S. Significance of cathepsin D expression in uterine tumors. Eur J Cancer 1995; 31A: 1449-54.
11. Nazeer T, Church K, Amato C, Ambros RA, Rosano TG, Malfetano JH, Ross JS. Comparative immunohistochemical and immunoradiometric determinations of cathepsin D in endometrial carcinoma: Predictors of tumor aggressiveness. Mod Pathol 1994; 7: 469-74.
12. Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, Benedetti PP, Mancusa S, Messori A. Relationship between cathepsin D content and disease-free survival in node negative breast cancer patients: a meta-analysis. Br J Cancer 1997; 76: 661-6.
13. Scambia G, Benedetti PP, Ferrandina G, Salerno G, D'Agostino G, Distafano M et al. Clinical significance of cathepsin D in primary ovarian cancer. Eur J Cancer 1994; 30A: 935-40.
14. Maudelonde T, Martinez P, Brouillet JP, Laffargue F, Pages A, Rochefort H. Cathepsin D in human endometrium: Induction by progesterone and potential value as a tumor marker. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(1): 115-21.
15. Nazeer T, Malfetano JH, Rosano TG, Ross JS. Correlation of tumor cytosolcathepsin D with differentiation and invasiveness of endometrial adenocarcinoma. J Clin Pathol 1992; 97: 764-9.
16. Inoue Y, Abe K, Obata K, Doh K, Ohmura G, Hoshiai H, Noda K. Immunohistochemical studies concerning cathepsin D in endometrial carcinomas. J Obstet Gynaecol Res 1999; 25(5): 345-52.
17. Lösch A, Kohlberger P, Gitsch G, Kaider A, Breitenacker G, Kainz CH. Lysosomal protease cathepsin D is a prognostic marker in endometrial cancer. Br J Cancer 1996; 73: 1525-8.
18. Gassel AM, Backe J, Krebs S, Schon S, Caffier H, Mullerhermelink HK. Endometrial carcinoma: Immunohistochemically detected proliferation index is a prognosticator of long-term outcome. J Clin Pathol 1998; 51(1): 25-9.
19. Falcón O, Chirino R, León L, Bonilla AL, Torres S, Fernández L, Hernández JAG, Valerón PF, Chico JCD. Low levels of cathepsin D are associated with a poor prognosis in endometrial cancer. Br J Cancer 1999; 79: 570-6.
20. Castiglioni T, Merino MJ, Elsner B, Lah TT, Sloane BF, Emmert Buck MR. Immunohistochemical analysis of cathepsin D, B, and L in human breast cancer. Hum Pathol 1994; 25: 857-62.

Geliş Tarihi: 18.01.2001

Yazışma Adresi: Dr. Uğur SAYGILI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İnciraltı, İZMİR