

# Mezotelyomalarda İmmunohistokimyasal Olarak P53 Değerliliği\*

Gülay ÖZBİLİM, Melek ÖZKAL-ÜSTÜN, Gülten KARPUZOLĞU, Figen SARGIN, Alpay SARPER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalları, Antalya.

Nükleer bir fosfoprotein olan P53'ün DNA sentezi ve tamiri, hücre differansiyasyonu gibi işlevleri vardır. Tümör baskılayıcı bir gen olan P53'ün yarılanma ömrü kısa olduğu için, ancak genetik değişikliğe uğradığı zaman immunohistokimyasal olarak saptanabilmektedir. Mutant formları meme, mide, akciğer, karaciğer, kolon, uterus, beyin, mesane, over ve testis kanserleri gibi birçok malignitelere saptanmıştır. Bu çalışmada malign ve benign mezotel hücrelerinde, immunohisto-kimyasal olarak P53 boyanma özellikleri değerlendirildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 1981-1996 yılları arasında çıkarılan 15 adet benign mezotelyomalı olguda mezotel hücrelerinin hiçbirinde P53 immun reaktivitesi görülmediği halde, 14 adet malign mezotelyomalı olguların tümünde boyanma izlenmiştir. Benign ve malign mezotel hücreleri arasında ayırıcı tanıda güçlük çekildiği zaman morfolojik ve klinik bulgulara destek veren bir bulgu olarak mutant P53'ün saptanmasının yol gösterici olabileceği, fakat immun reaktivite yokluğunun tek başına neoplazi tanısını dışlayamayacağı sonucuna varılmıştır.

GKD Cer Derg 1977;5:122-125

P53 proteini 1970'li yılların sonlarında SV40 DNA virüsünün büyük transform antijenine bağlı nükleer fosfoprotein olarak bulunmuştur <sup>(1)</sup>. P53 hücre siklusunun kontrolü, DNA sentezi ve tamiri, hücre differansiyasyonu ve programlı hücre ölümünde rol oynamaktadır <sup>(2)</sup>. Mutant formları resesif tümör supresör genin karakteristiklerine sahip olup, dominant onkogen olarak rol oynayabilir. P53'ün mutasyonları meme, mide, akciğer, kolon, pankreas, karaciğer, uterus, beyin, mesane, melanomlar, over ve testis kanserleri ile kemik ve yumuşak doku sarkomlarında saptanmıştır <sup>(3)</sup>.

Plevrada mezotelyal orijinli benign tümörler

\* IV. Göğüs Kalp Damar Cerrahi Kongresi 28 Ekim-2 Kasım 1996, Marmaris'de serbest bildiri olarak sunulmuştur.

## Immunohistochemical Evaluation of P53 in Mesotheliomas

P53 which is a nuclear phosphoprotein has functions like cell differentiation, DNA synthesis and repair half-life of P53 which is a tumor suppressor gene, is short so that it can only be detected immunohistochemically when ever genetic alterations occurs. Mutant forms are detected in breast, lung, liver, colon, uterus, brain, bladder, ovary, testis and stomach cancers.

In this study, the immunohistochemical staining pattern of P53 in malignant and benign mesothelial cells were evaluated. The cases were collected from the archives of Akdeniz University Medical Faculty, Pathology Department between 1981-1996 years, in the 15 benign mesothelioma cases there were no P53 immunoreactivity in mesothelial cells, but all 14 malignant mesothelial cases were stained. Therefore, whenever there is difficulty in differential diagnosis of benign and malignant mesothelial cells, detection of mutant P53 can be helpful with morphology and clinical findings, but the absence of immunoreactivity can not exclude neoplasia diagnosis.

nadir görülür. Sıklıkla asemptomatik lezyonlar olan benign mezotelyomalarda belirli bir yaş ya da cinsiyet ayırımı genellikle görülmez. Olguların çoğu gibroz tiptedir. Malign mezotelyal tümörler ise erkeklerde kadınlardan 3 kez daha sık görülmekte olup, genellikle 40-60 yaşlarında saptanır. En sık bulgu plevral effüzyondur. Epiteyal, sarkomatöz ve bifazik tipleri vardır.

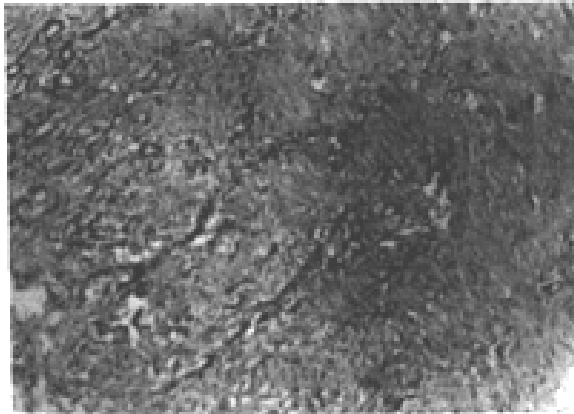
Bu çalışmada benign ve malign mezotelyomalarda ayırıcı tanıda değerliliğini saptamak açısından P53'ün immunohistokimyasal olarak boyanma özellikleri araştırıldı.

## Materyal ve Metod

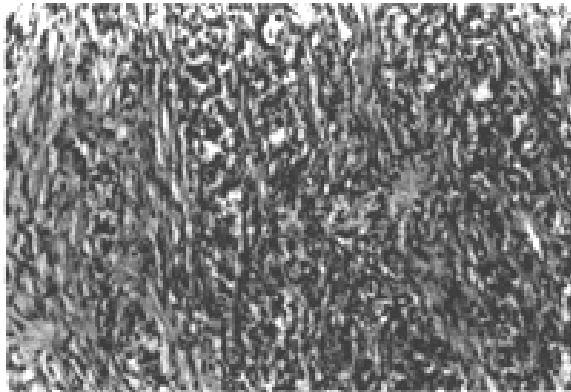
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivine 1981-1996 yılları arasında gelen 15 benign, 14 malign mezotelyoma tanısı alan 29 olgu çalışmaya alındı. Olguların parafin bloklarından hazırlanan 5 µ kalınlığındaki kesitlerin HE, PAS, Alcian blue histokimyasal boyalı preparatları değerlendirildi. Ayrıca "Dako Optimized Staining System" cihazıyla avidin-biyotin kompleks tekniği kullanılarak yapılan CEA, Vimentin immunohistokimyasal boyalarına ek olarak P53 (clone DO-7 Dako) boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

## Bulgular

Benign olguların 10'u erkek 5'i kadın olup, yaş ortalaması 54'tür. Malign olguların ise 7'si erkek,



**Resim 1.** Benign fibröz mezotelyoma (Hex10).



**Resim 2.** Malign mezotelyoma (Hex40).

**Tablo 1.** Benign mezotelyomalı olgularda bulgular

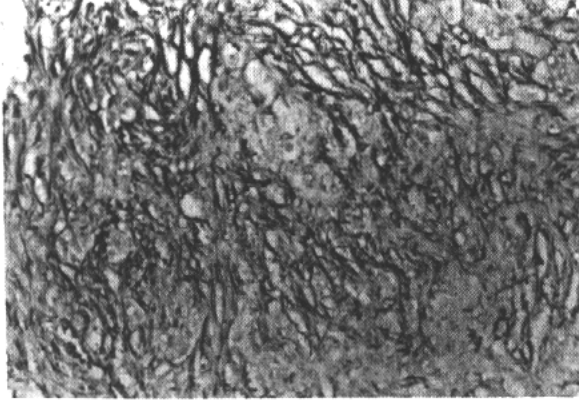
Olgu	Cinsiyet	Yaş	P53
1	K	58	-
2	K	32	-
3	K	50	-
4	E	54	-
5	E	43	-
6	K	58	-
7	E	37	-
8	E	65	-
9	E	60	-
10	E	72	-
11	E	69	-
12	E	51	-
13	E	50	-
14	K	43	-
15	E	61	-

**Tablo 2.** Malign mezotelyomalı olgularda bulgular

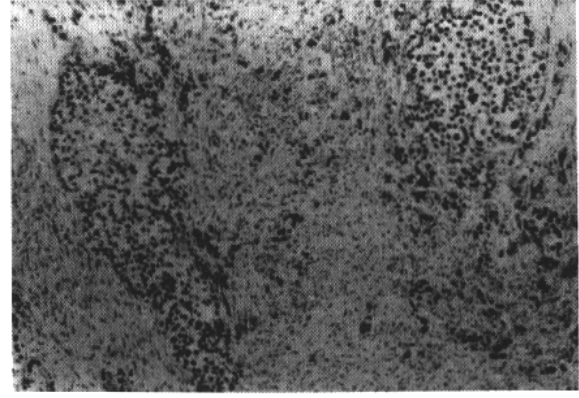
Olgu	Cins	Yaş	Nekroz	Papiller yapılar	Nükleer atipi	Anor. mitoz	P53
1	E	76	+	-	+	+	+
2	E	80	+	-	+	+	+
3	E	42	-	+	+	+	+
4	K	26	-	-	+	+	+
5	K	50	-	-	+	+	+
6	K	40	+	-	+	+	+
7	K	57	-	+	+	-	+
8	K	60	-	-	+	-	+
9	E	52	+	-	+	+	+
10	K	-	+	-	+	+	+
11	E	-	-	-	+	+	+
12	E	57	-	+	+	+	+
13	K	62	-	-	+	+	+
14	E	53	+	+	+	+	+

7'si kadın olup yaş ortalamaları 47 olarak bulundu. Benign mezotelyomalı olguların mikroskopik incelenmesinde bağ dokusundan oluşan stroma içinde, işsi görünümde fibroblastlara benzer hücrelerin yer aldığı izlendi (Resim 1). Hüresel atipi ve mitoz saptanmadı. Malign mezotelyomalı olguların 12'si epitelyal, 2'si bifazik tipte olup, olguların tümünde nükleer atipi ve anormal mitozlar saptandı (Resim 2). Epitelyal tipteki olguların 4'ünde papiller yapılar görüldü. 6 olguda ise yaygın nekroz izlendi. Olguların dökümü Tablo 1 ve 2'deki sunulmuştur.

Olguların tümünde PAS negatif, Alcian blue pozitif olarak bulunmuştur. CEA negatifliği ve Vimentin pozitifliği malign olguların adenokarsinomdan ayırıcı tanısının yapılmasını sağla-



Resim 3. Malign mezotelyomada vimentin pozitifliği (HEx20).



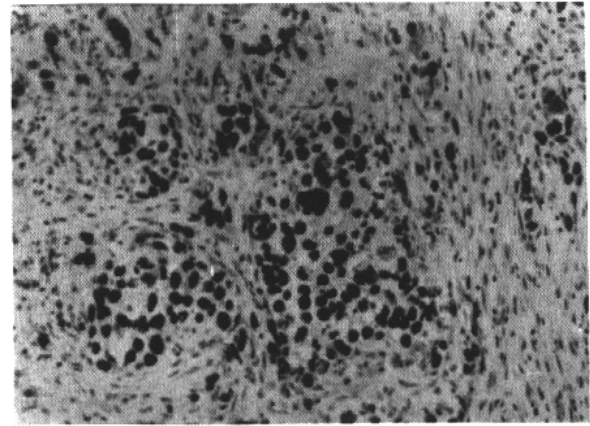
Resim 4. Malign mezotelyomada P53 pozitifliği (HEx20).

mıştır (Resim 3). İmmunohistokimyasal olarak P53'ün değerlendirilmesinde, yoğunluğuna bakılmaksızın çekirdek boyanması dikkate alınmıştır. Tümör dışı çevre dokuda P53 boyanmasına rastlanılmamıştır. Benign mezotelyomalarda mezotel hücreleri P53 ile hiç boyanma göstermemiş, malign mezotelyomaların ise tümünde P53 pozitif olarak saptanmıştır (Resim 4,5).

### Tartışma

P53 proteini, normal hücre büyümesini kontrol eden, DNA'sı hasarlı olan hücreyi apoptozis ile yok eden tümör baskılayıcı bir gen dir <sup>(4,5)</sup>. Yarılanma ömrü çok kısa olduğu için immunolojik metodlarla saptanamaz. Ancak genetik değişikliğe uğradığı zaman saptanabilir hale gelir <sup>(6)</sup>. Patoloji materyallerinde P53'ün saptanması neoplazilerde yardımcı bir belirleyici haline gelmiştir.

Plevrada görülen mezotelyomalarda klasik histopatolojik kriterler genellikle benign ve malign olguların ayırılmasına yeterli olmaktadır. Bazen diffüz fibroz mezotelyomalarda multinükleer hücreler veya sarkomatöz görünümü andıran spindle hücreler olabileceğinden maligniteyi düşündürebilir. Bazen de sarkomatöz mezotelyomalarda differansiyasyon iyi ise reaktif fibroblast veya fibromatozis şeklinde yorumlanabilir. Bifazik malign mezotelyomalar ise sıklıkla sinovial sarkom ya da adenokarsinomla karışabilmektedir.



Resim 5. Malign mezotelyomada P53 pozitifliği (HEx40).

Bu çalışmada malign olgularda papiller yapılar, nekroz, nükleer atipi, anormal mitoz gibi morfolojik kriterler yanısıra P53'ün immunokalizasyonuna bakılmıştır. P53 genindeki mutasyonları immunohistokimyasal olarak reaktifte göstermeleri ile saptamaktayız.

Yapılan bir çalışmada mezotelyal proliferasyon gösteren 20 olgunun hiçbirinde P53 immunoreaktivite göstermemiş, malign mezotelyomalı 20 olgunun hiçbirinde P53 immunoreaktivite göstermemiş, malign mezotelyomalı 20 olgunun ise 14'ünde (% 70) boyanma izlenmiştir <sup>(6)</sup>. Daha geniş serili diğer çalışmalarda da P53 boyanmasının benign ve malign mezotelyal proliferasyonların ayırımında kullanılabileceği belirtilmektedir <sup>(8,9)</sup>.

Bizim çalışmamızda da malign mezotelyomalı olguların tümünde P53 immunoreaktivitesi izlenirken, benign mezotel hücrelerinin hiçbirinde boyanma saptamamıştır.

Sonuç olarak P53 immunoreaktivitesi, benign-malign mezotel hücrelerinin ayırımında morfolojik bulgulara yardımcı olarak kullanılabilir. Bununla birlikte akciğerin adenokarsinomunda da P53 immunoreaktivitesi olabildiği için malign mezotelyoma ile adenokarsinom arasındaki ayırıcı tanıda yararlı değildir <sup>(10)</sup>. Ayrıca P53 immunoreaktivitesinin yokluğunun neoplazi tanısını dışlayamayacağı da gözönünde tutulmalıdır.

### Kaynaklar

1. Lane DP, Crawford LV: T antigen is bound to a host protein in SV 40 transformed cells. *Nature* 1979; 278:261-3.
2. Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The P53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351:453-6.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. Gülay Özbilim, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Dekanlık Binası, Dumlupınar Bulvarı, Kampüs Alanı 07070-Antalya

---

3. Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B: Aberrant expression of the P53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 1991; 6: 1699-1703.
4. Wick MR: Oncogene analysis in diagnostic pathology. A current perspective. *Am J Clin Pathol* 1992; 1:1-3.
5. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV: Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994; 73:2013-26.
6. Kafiri G, Thomas DM, Shepherd NA, et al: P53 expression is common in malignant mesothelioma. *Histopathology* 1992; 21:331-4.
7. Ramael M, Memmens G, Eerdeken C, et al: Immunoreactivity for P53 protein in malignant mesothelioma and nonneoplastic mesothelium. *J Pathol* 1992; 4:371-5.
8. Cota RJ, Jhamvar SC, Novick S, Pellicer A: Genetic alterations of the P53 gene are a feature of malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1991; 51:410-6.
9. Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR: P53 immunostaining in the distinction between benign and malignant mesothelial proliferations using formalin fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992; 4:377-81.
10. Cagle PT, Brown RW, Lebovitz RM: P53 immunostaining in the differentiation of reactive process from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum Pathol* 1994; 5:435-7.