

ÜROTELYAL KARSİNOMLARDA PARAFİBROMİN EKSPRESYONUNUN PREDİKTİF DEĞERİ

¹SERAP KARAARSLAN, ²BANU YAMAN, ³HAKAN ÖZTÜRK, ²BANU SARIK
KUMBARACI

¹ŞİFA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ AD

²EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ AD

³ŞİFA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ AD

15.10.2015

GİRİŞ

- Parafibromin son zamanlarda tanımlanmış tümör supressor gen
- Çalışmamızın amacı ürotelyal karsinomlarda (ÜK) parafibromin boyanma özelliklerinin prognostik parametrelerle karşılaştırılmasını ve potansiyel bir belirteç olarak değerinin ortaya konulmasını

GEREÇ VE YÖNTEM

- 49 ÜK vakası (2006-2013)
 - 21 transüretal rezeksiyon
 - 17 nefroürotomektomi
 - 11 sistektomi
 - Tekrar 2004 WHO klasifikasyonu
- İmmünohistokimyasal olarak parafibromin (sc-33638, dilution 1/100, Santa Cruz Bio-technology, USA) ekspresyonu
- Parafibromin ekspresyon özellikleri klinik ve patolojik parametrelerle karşılaştırıldı

- İHK'sal özellikler iki patolog tarafından (SK, BSK) değerlendirildi
- Her iki antikor içinde nükleer boyanmalar pozitif

>95%...pozitif

<1%negatif

geriye kalan boyanmalar parsiyel pozitif *

*

Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. Am J Surg Pathol. 2006 Sep;30(9):1140-9.

- İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 18.0 programı
- 'Chi Square Testi' , 'Fisher Exact Testi' , Mann Whitney U Testi ile, sağ kalım verileri 'Kaplan Meier' , 'Log Rank' , 'Cox Regresyon' analizleri ile
- Sonuçlar $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

SONUÇLAR

Klinik ve Patolojik veriler

Klinik ve histopatolojik özellikler	Vaka sayısı (n)	Yüzde oranı (%)
Cinsiyet		
Erkek	42	85.7
Kadın	7	14.3
Tümör tipi		
Papiller ÜK	27	55.1
Nonpapiller ÜK	22	44.9
Tümör derecesi		
Düşük	7	14.3
Yüksek	42	85.7
Muskularis propriya invazyonu		
Var	21	42.8
Yok	28	57.2
Son sağlık durumu		
Hayatta	46	93.9
Ölü	3	6.1
Rekürrens		
Var	20	40.8
Bir	14	28.6
Birden fazla	6	12.2
Yok	29	59.2
Progresyon		
Yok	30	61.2
Var	19	38.8

Kliniko-patolojik parametreler	Tümör subtip		P değeri
	Papiller subtip	Nonpapiller subtip	
Cinsiyet			0.385
Erkek	3	4	
Kadın	24	18	
Yaş			0.111
Yaşama süresi			2.276
Tümör derecesi			0.001
Düşük	7	0	
Yüksek	20	22	
M.propriya invazyonu			0.001
Yok	19	2	
Var	8	20	
Tümör lokalizasyonu			0.001
Üst üriner sistem	7	10	
Alt üriner sistem	20	12	
Son sağlık durumu			0.071
Hayatta	27	18	
Ölü	0	3	
Rekürrens			0.110
Var			
Bir	5	9	
Birden fazla	5	1	
Yok	18	11	
Progresyon			0.683
Yok	17	12	
Var	10	9	

SONUÇLAR

İHK'sal sonuçlar:

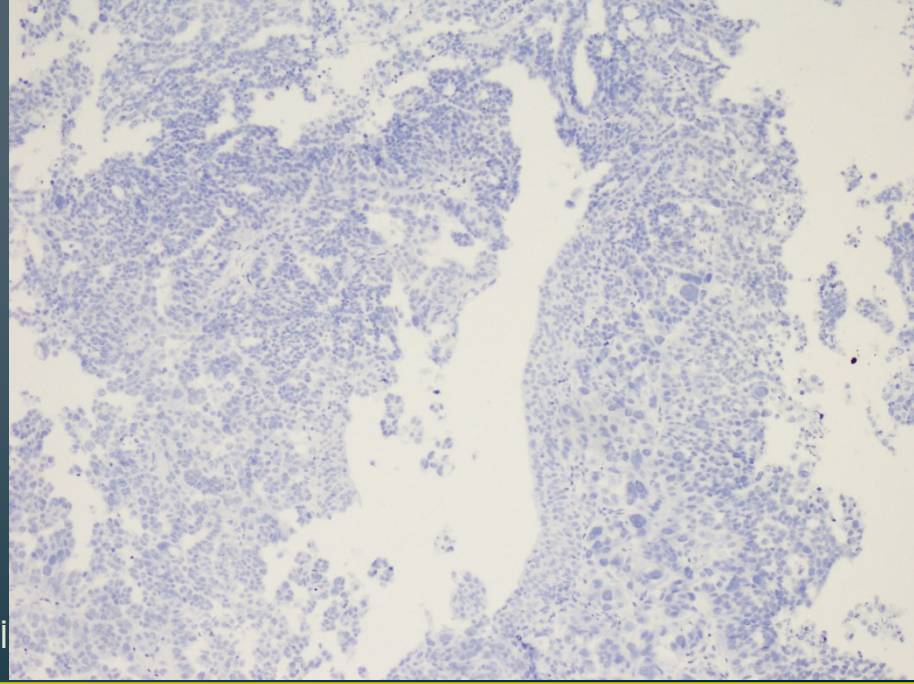
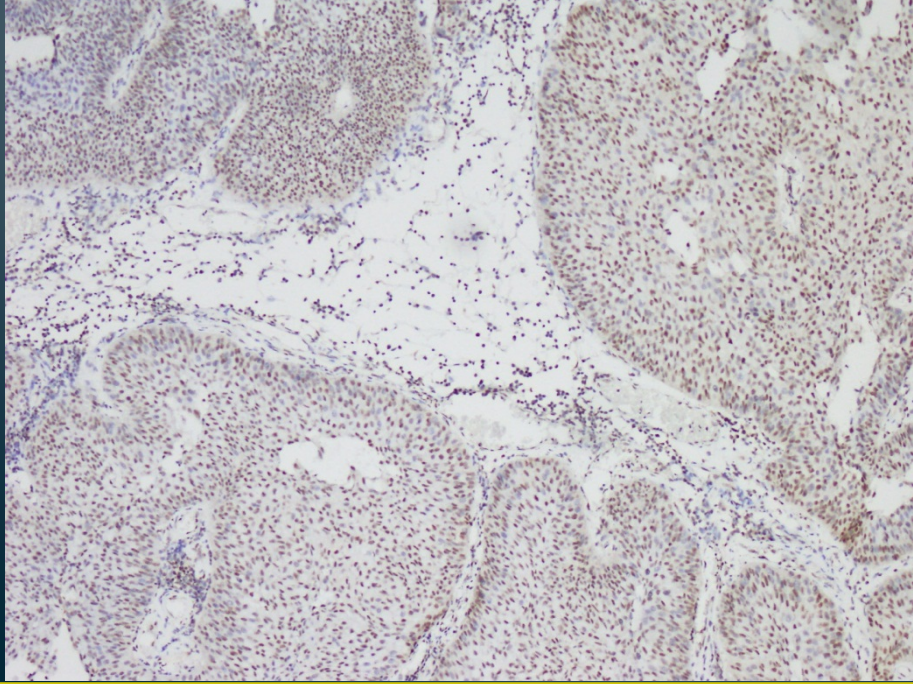
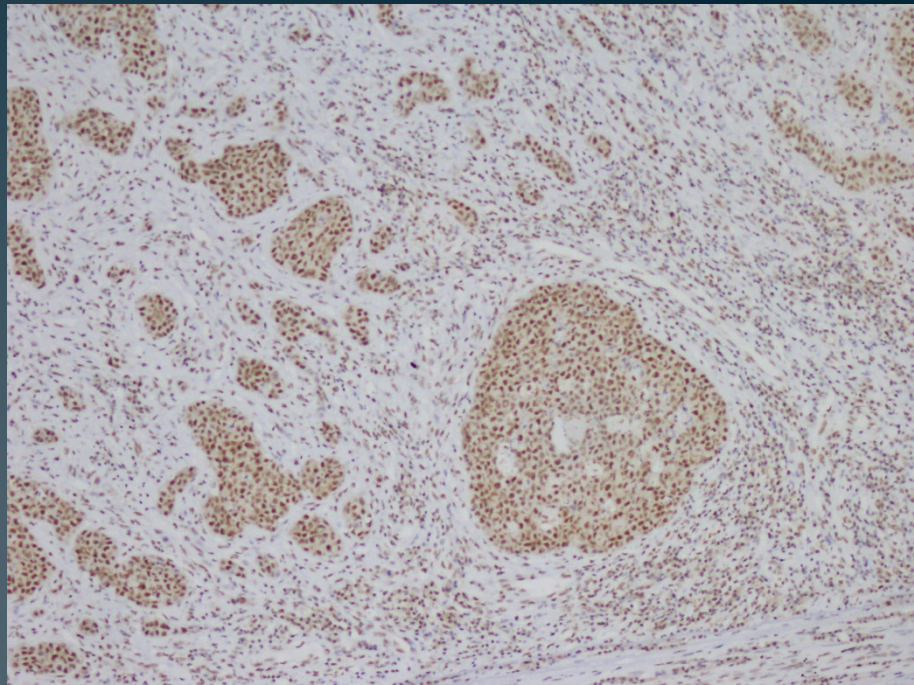
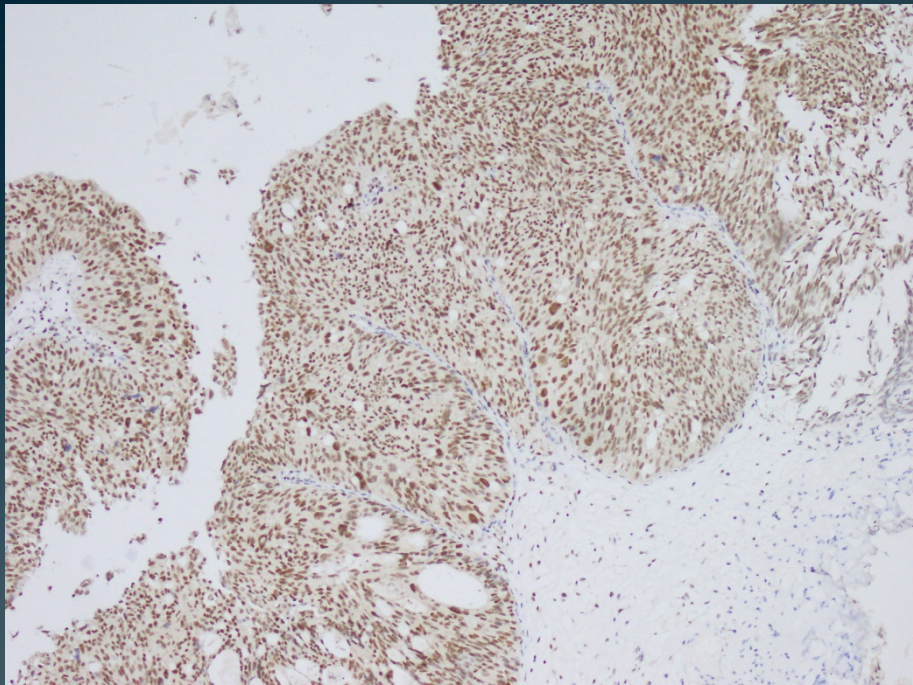
Parafibromin;

13 (%26.5) vakada negatif,

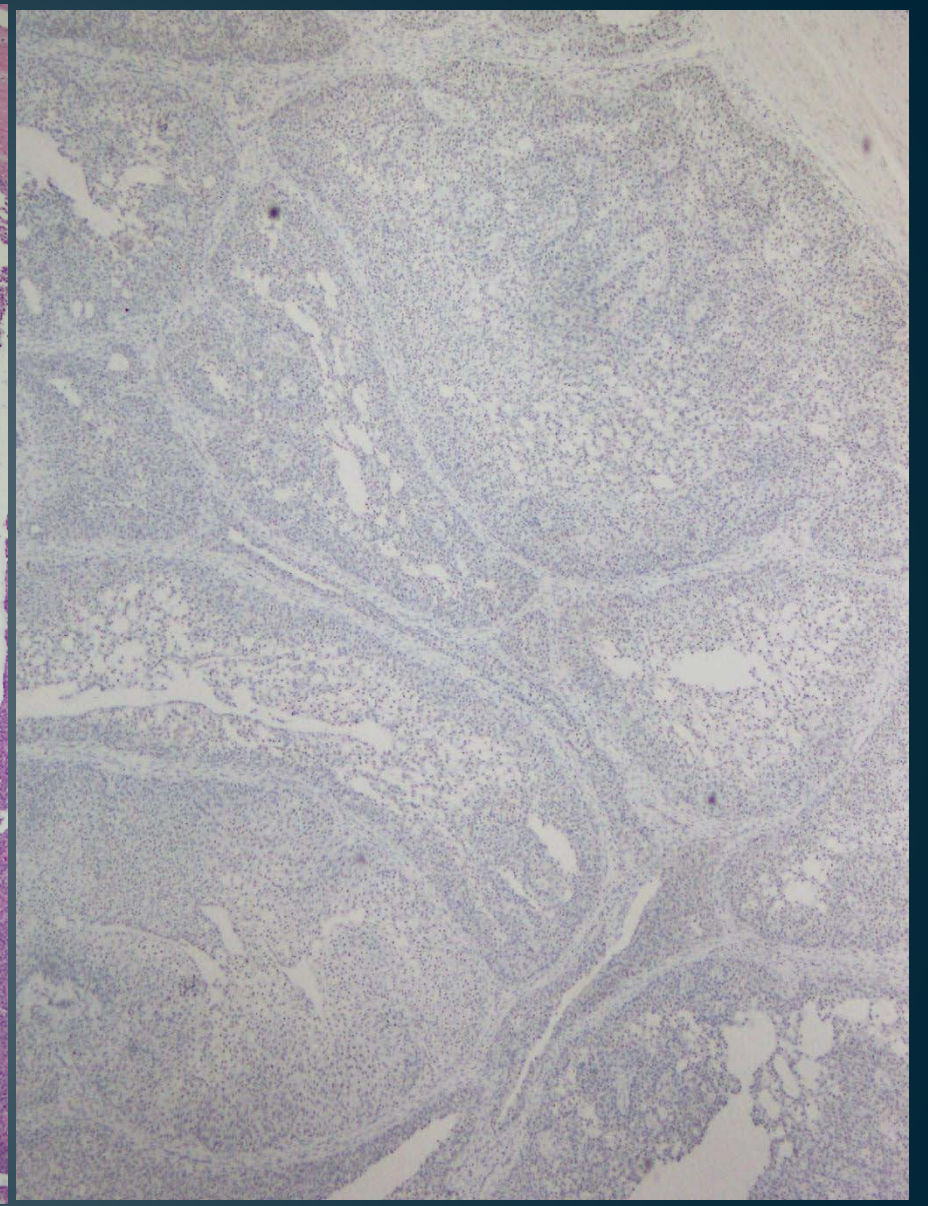
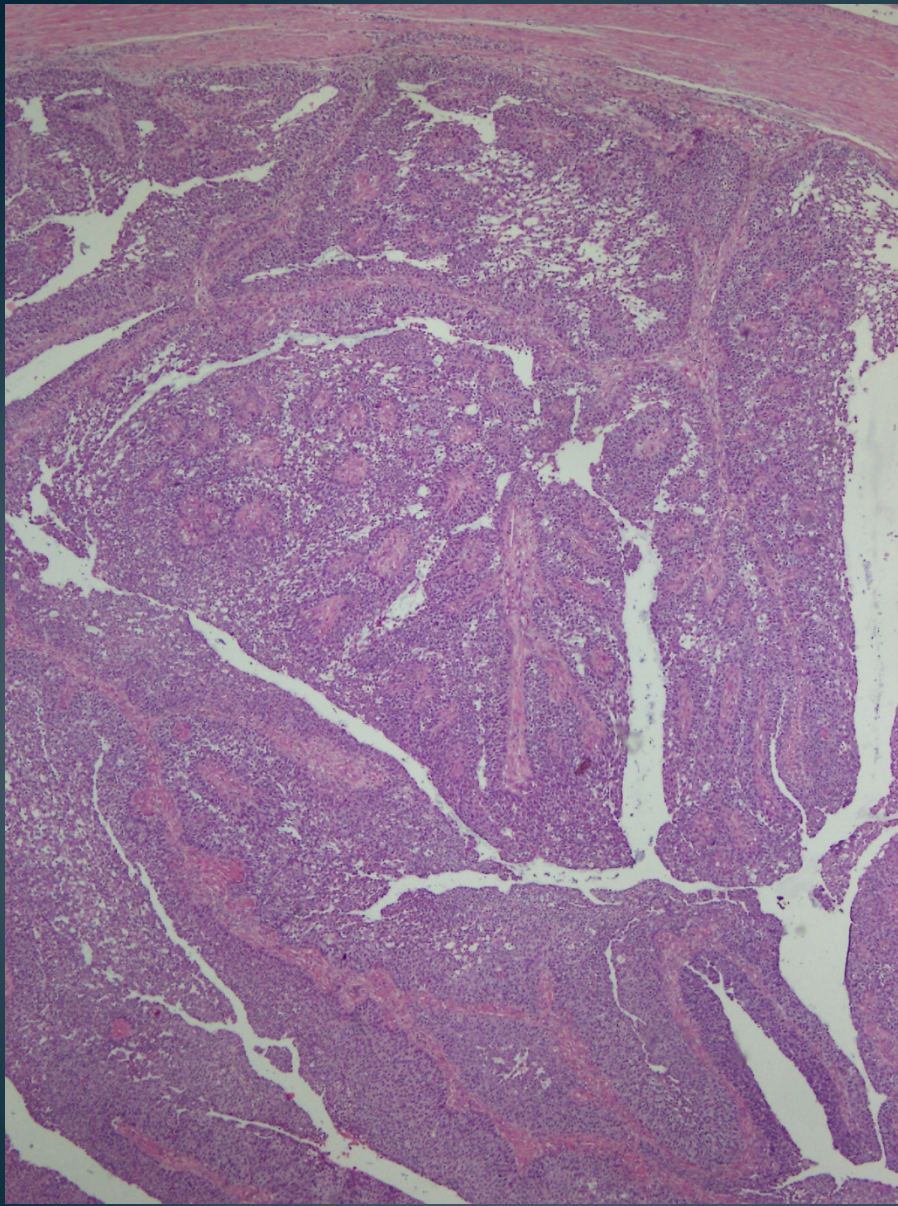
19 (%38.8) vakada parsiyel pozitif

17 (%34.7) vakada pozitif

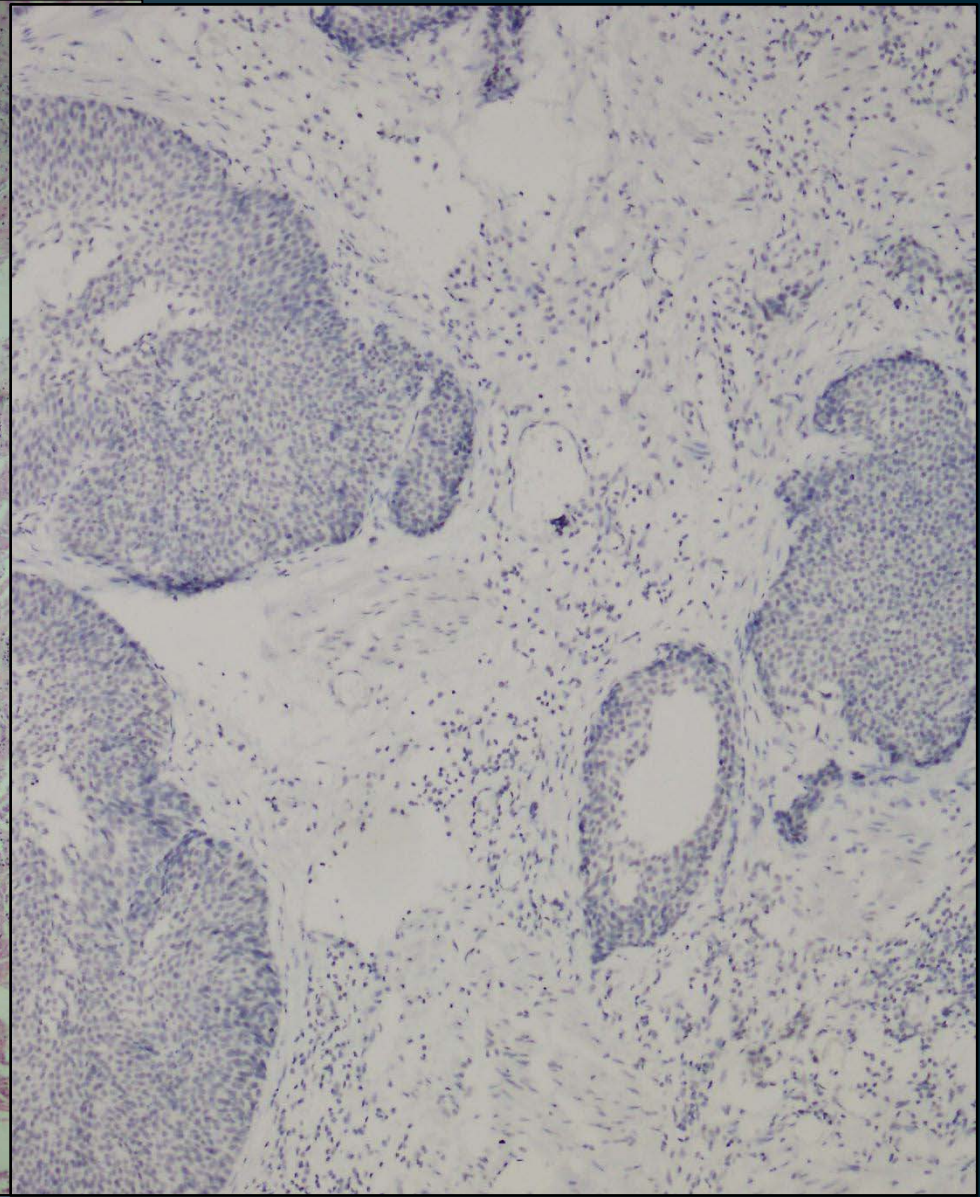
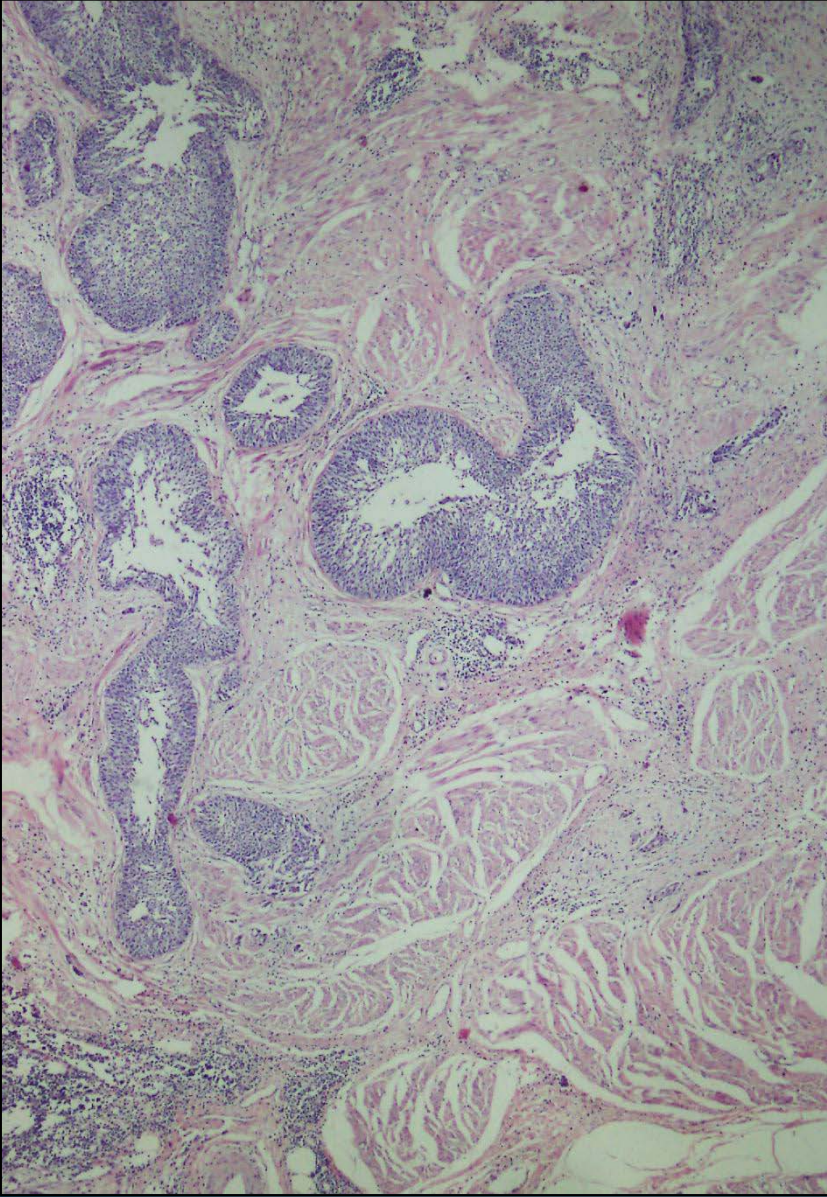
saptandı.



si

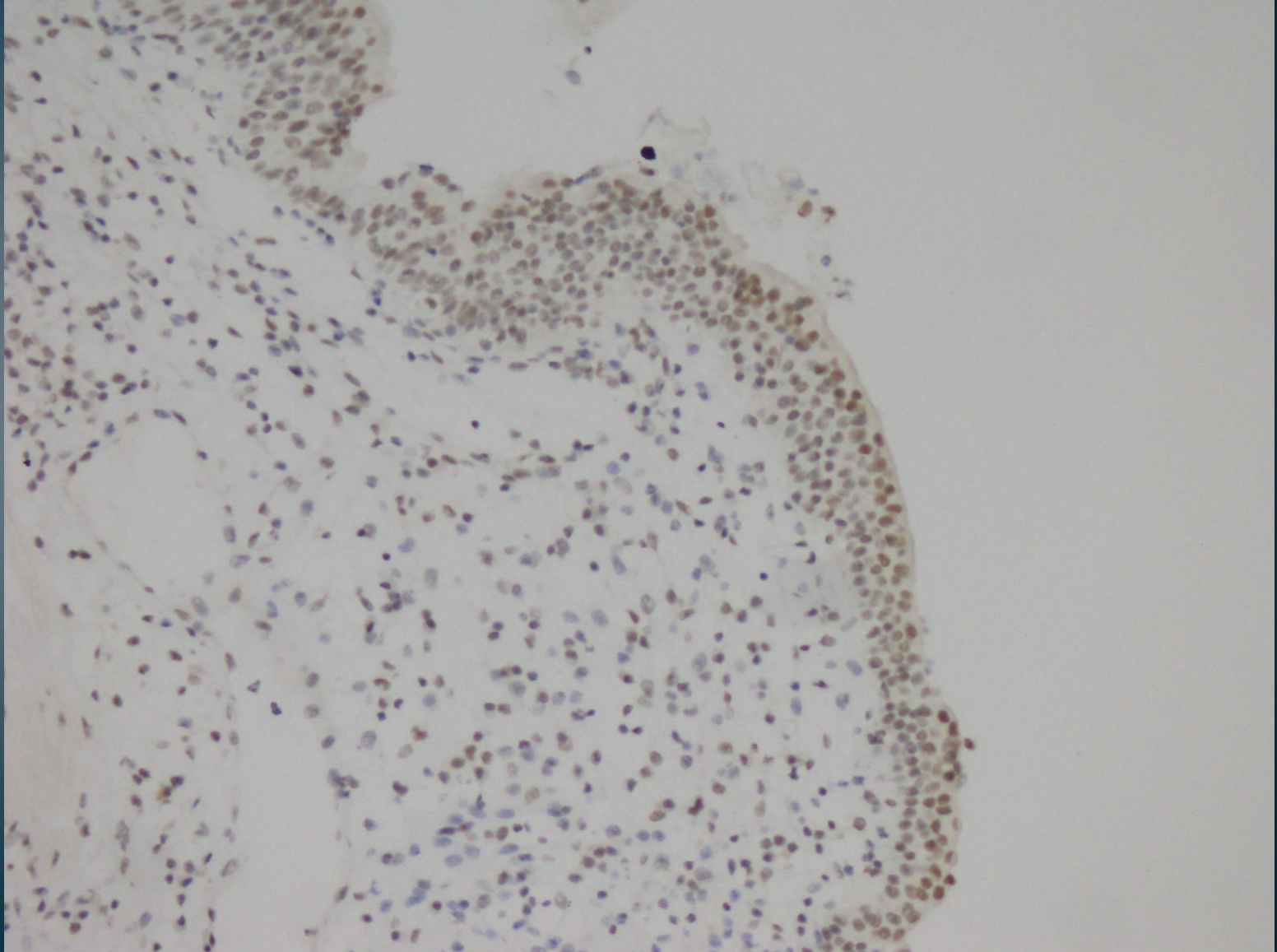


A: Üreter yerleşimli minimal invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom B: Aynı tümörde p16 negatifliği



A: Mesane yerleşimli kas invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom B: Aynı tümörde p16 negatifliği

Olađan mesane yüzey epiteli



SONUÇLAR

İstatistiksel değerlendirme:

Parafibromin ekspresyonu;

- Üst üriner sistem ÜK'larda (n=17, p=0.009)
- Muskularis propriya invazyonu saptanan ÜK'larda (n=28, p=0.007)

.....azaldı

SONUÇLAR

İstatistiksel değerlendirme:

Parafibromin ekspresyonu ile

- Yaş dağılımı
- Cinsiyet
- Tümör tipi
- Tümör derecesi
- Sağkalım ve hastalıksız sağkalım parametreleri arasında ilişki

saptanmadı.

Kliniko-patolojik parametreler	Parafibromin ekspresyonu			P değeri
	Negatif	Parsiyel pozitif	Pozitif	
Cinsiyet				0.569
Erkek	10	17	15	
Kadın	3	2	2	
Tümör tip				0.111
Papillar ÜK	6	14	7	
Nonpapillar ÜK	7	5	10	
Tümör derece				0.105
Düşük	0	5	2	
Yüksek	13	14	15	
M.propriya invazyonu				0.007
Yok	1	12	8	
Var	12	7	9	
Tümör lokalizasyonu				0.009
Üst üriner sistem	9	4	4	
Alt üriner sistem	4	15	13	
Son sağlık durumu				0.353
Hayatta	13	19	14	
Ölü	0	0	3	
Hastaliksız sağ kalım	13	19	17	0.311
Rekürrens				0.573
Var				
Bir	2	6	6	
Birden fazla	1	2	3	
Yok	10	11	8	
Progresyon				0.183
Yok	10	12	8	
Var	3	7	9	

TARTIŞMA

- Zheng ve ark. kolorektal karsinom çalışma;
 - * Nonneoplazik epitel ile neoplazik epitel karşılaştırıldığında neoplazik epitelde parafibromin messenger RNA seviyesi azaldığı
 - * Parafibromin ekspresyon kaybı LNM ve kötü prognoz ilişkili bulunmuş
- Kas tabakası invazyonu önemli parametre (mesane karsinomlarının %20-30 tanı sırasında invaziv, %20-50'sinde progresyonla invazyon)
Çalışmamızda kas dokusu invazyonu ile parafibromin ekspresyonunun azalması ilişkili bulundu.....bu özellik progresyon indikatörü ??

TARTIŞMA

- Radikal sistektomilerden sonra üst üriner sistem rekürrensleri azdır, ancak kötü prognostik gösterge ve bunu belirleyen önemli özellikler LNM ve pelviste lokal tümör varlığı
- Çalışmamızda parafibromin ekspresyonu ile rekürrenslere arasında ilişki bulunmamakla birlikte, rekürrens olan ve progrese olan vakaların genelde parafibromin negatif olduğu dikkati çekmektedir

TARTIŞMA

- UK'larda skuamoz diferansiasyon kötü prognostik özellik
- Çalışmamızda altı vakada skuamoz diferansiasyon mevcut
- Parafibromin ekspresyonu açısından 3'ü diffüz pozitif, ikisi negatif ve biri zayıf pozitif
- Ölen üç vakadan ikisi skuamoz diferansiasyon göstermekte
- Parzionata ve ark. çalışmalarından (insan ve fare mesane epiteli parafibromin negatif) farklı olarak dokuz vakada normal üretelyal epitel pozitif

SONUÇ

- Çalışmamızda parafibromin pozitifliğinin arttığı ÜK vakalarının muskularis propriya invazyon eğiliminin azaldığı ve ağırlıklı olarak alt üriner sistem yerleşimli olduğu saptandı.
- Bu sonuçların daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarla teyit edilmesi

Çalışmamızı sunma şansı tanıdığınız
ve beni dinlediğiniz için çok
teşekkür ederim ...

Referanslar:

- **References**
- Ploeg M, [Aben KK](#), [Kiemeny LA](#). The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. [World J Urol](#). 2009 Jun;27(3):289-93.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. [CA Cancer J Clin](#). 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
- [Margulis V](#), [Shariat SF](#), [Matin SF](#), et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. [Cancer](#). 2009 Mar 15;115(6):1224-33.
- [Oldbring J](#), [Glifberg I](#), [Mikulowski P](#), et al. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. See comment in PubMed Commons below [J Urol](#). 1989 Jun;141(6):1311-3.
- [Babjuk M](#), [Oosterlinck W](#), [Sylvester R](#), et al. [European Association of Urology \(EAU\)](#). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. [See comment in PubMed Commons below Eur Urol](#). 2008 Aug;54(2):303-14.
- [See comment in PubMed Commons below Hall MC](#), [Womack S](#), [Sagalowsky AI](#), et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. [Urology](#). 1998 Oct;52(4):594-601.
- [Olgac S](#), [Mazumdar M](#), [Dalbagni G](#), et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. [Am J Surg Pathol](#). 2004 Dec;28(12):1545-52.
- [Faraj SF](#), [Chaux A](#), [Gonzalez-Roibon N](#), et al. ARID1A immunohistochemistry improves outcome prediction in invasive urothelial carcinoma of urinary bladder. [Hum Pathol](#). 2014 Nov;45(11):2233-9.
- [Ramos Soler D](#), [Ferrer Lozano J](#), [Navarro Fos S](#), et al. Multiple analysis of morphologic factors with prognostic value in transitional cell papillary carcinoma of the bladder. Retrospective study of 571 cases. [Actas Urol Esp](#). 1999 Feb;23(2):119-26.
- [Schapers RF](#), [Pauwels RP](#), [Wijnen JT](#), et al. A simplified grading method of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: reproducibility, clinical significance and comparison with other prognostic parameters. [Br J Urol](#). 1994 Jun;73(6):625-31.

- [Aldred MJ](#), [Talacko AA](#), [Savarirayan R](#), et al. Dental findings in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and a novel HRPT2 gene mutation. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.](#) 2006 Feb;101(2):212-8.
- [Pimenta FJ](#), [Gontijo Silveira LF](#), [Tavares GC](#), et al. HRPT2 gene alterations in ossifying fibroma of the jaws. [Oral Oncol.](#) 2006 Aug;42(7):735-9.
- Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:1722–1729].
- Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism–jaw tumour syndrome. *Nat Genet.* 2002;32:676–680.
- Wang PF, Tan MH, Zhang C, et al. HRPT2, a tumour suppressor gene for hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Horm Metab Res.* 2005;37:380–383.
- Cetani F, Ambrogini E, Viacava P, et al. Should parafibromin staining replace HRTP2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol.* 2007;156:547-54.
- [Gill AJ](#), [Clarkson A](#), [Gimm O](#), et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. [Am J Surg Pathol.](#) 2006 Sep;30(9):1140-9.
- [Selvarajan S](#), [Sii LH](#), [Lee A](#), et al. Parafibromin expression in breast cancer: a novel marker for prognostication? [J Clin Pathol.](#) 2008 Jan;61(1):64-7.
- Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6629-37.
- [Tan MH](#), [Morrison C](#), [Wang P](#), et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6629-37.

- [Zheng HC](#), [Wei ZL](#), [Xu XY](#), et al. Parafibromin expression is an independent prognostic factor for colorectal carcinomas. [Hum Pathol](#). 2011 Aug;42(8):1089-102.
- [Zheng HC](#), [Takahashi H](#), [Li XH](#), et al. Down regulated parafibromin expression is a promising marker for pathogenesis, invasion, metastasis and prognosis of gastric carcinomas. [Virchows Arch](#). 2008 Feb;452(2):147-55.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC 2004 Press; p.90.
- [Quek ML](#), [Stein JP](#), [Clark PE](#), et al. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension. [Cancer](#). 2003 Sep 1;98(5):955-61.
- [Tilki D](#), [Reich O](#), [Svatek RS](#), et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. [J Urol](#). 2010 May;183(5):1757-63.
- [Kim SH](#), [Yang HK](#), [Lee JH](#), et al. A retrospective analysis of incidence and its associated risk factors of upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer with transitional cell carcinoma: the significance of local pelvic recurrence and positive lymph node. [PLoS One](#). 2014 May 5;9(5):e96467
- [Rausch S](#), [Hofmann R](#), [von Knobloch R](#). Nonbilharzial squamous cell carcinoma and transitional cell carcinoma with squamous differentiation of the lower and upper urinary tract. [Urol Ann](#). 2012 Jan;4(1):14-8.
- Porzionato A, Macchi V, Barzon L, et al. Immunohistochemical assessment of parafibromin in Mouse and human tissues. [J. Anat](#). 2006;209, PP817-828.