Klinik Araştırma

İnvaziv Karsinom Spesifiye Edilemeyen Tip ve İnvaziv Lobüler Karsinomların Benign Meme Dokularından Ayrımında Mage-A11 İmmünreaktivesinin Yeri

Ahmet KILIÇARSLAN[1], Gökhan VARLI[2,a], Gülhan KILIÇARSLAN[1], Mehmet Mustafa AKIN[3]

[1] *Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye*
[2] *Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Karaman, Türkiye*
[3]*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser olup kadınlarda görülen kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır. Mortalite riski %18'dir. Görüntüleme yöntemleri, sitolojik örneklemeler ve iğne biyopsi örnekleri radikal cerrahiler öncesinde fayda sağlamaktadır. Meme karsinomları farklı histopatolojik özellikler gösterirler. Bunun nedeni tümörün genetik özelliklerinde aranmaya başlanmış olup ve tümörlerde gen ekspresyon paternleri ile ilgili araştırmalar artmıştır. Melanom ilişkili antijen (MAGE) ailesi sitotoksik T lenfosit olarak tanımlanan bir dizi antijenden oluşur. MAGE–A11, malign melanom, meme ve akciğer kanseri gibi tümörlerde salınır. Biz de çalışmamızda benign meme dokusunda ve invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip ile invaziv lobüler karsinomlarda MAGE–A11 salınımını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden, 50'şer adet benign meme dokusu, invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip ve invaziv lobüler karsinom olgusu olmak üzere toplam 150 olgu değerlendirmeye alındı. Örneklere immünohistokimyasal olarak MAGE–A11 uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan dahil edilen 50 benign meme dokusunun 33'ünde (%66), 50 invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tipin 45'inde (%90) ve 50 invaziv lobüler karsinomun 35'inde (%70) pozitif boyanma bulundu.

Sonuç: MAGE–A11 salınımı benign meme dokusu ile malign lezyonların ayrımında bir yarar sağlamamaktadır. Ancak invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tipte daha fazla salgılanan MAGE–A11'in invaziv lobüler karsinomdan ayrımında yarar sağlayabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: *İnvaziv Karsinom Spesifiye Edilemeyen Tip, İnvaziv Lobüler Karsinom, Meme Kanserleri, MAGE–A11, İmmunohistokimya.*

ABSTRACT

The Value of Mage–A11 at the Differantion of Invasive Carcinoma of No Special Type and Invasive Lobular Carcinomas From Benign Breast Tissues

Objective: Breast cancer is the second most common cancer after lung cancer and is about 26% of all cancers in women. Mortality rate is 18%. Imaging methods, aspiration cytologies and core biopsies are useful before radical surgeries are performed. Breast carcinomas have different histopathologic features. The reason for these different histopathologic features are the increased number of investigations on the genetic characteristics of the tumor, and research the gene expression patterns in tumors. The melanoma-associated antigen (MAGE) family consists of a number of antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. MAGE–A11 is expressed in tumors such as melanoma, breast and lung cancer. In this study we investigated MAGE–A11 expression in invasive carcinoma of no special type, invasive lobular carcinomas and benign breast tissues.

Material and Method: A total of 150 cases as 50 benıgn breast tissue, 50 invasive carcinoma of no special type and 50 invasive lobular carcinoma were randomisely selected from Fırat University Medical Faculty Pathology Department. MAGE–A11 was applied to the samples immunohistochemically.

Results: MAGE–A11 expression was observed at 33 of 50 benign breast tissues (66%), 45 of 50 invasive carcinoma of no special type (90%) and 35 of 50 invasive lobular (70%) carcinomas.

Conclusion: MAGE–A11 cannot help in distinguishing between benign and malign breast tissues. However, it was concluded that high expression of MAGE–A11 in the no special type of invasive carcinoma can be useful in differential diagnosis with invasive lobular carcinomas.

Keywords: *Invasive Carcinoma of No Special Type, Invasive Lobular Carcinoma, Breast Cancer, MAGE–A11, Immunohistochemistry.*

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kılıçarslan A, Varlı G, Kılıçarslan G, Akın MM. İnvaziv Karsinom Spesifiye Edilemeyen Tip ve İnvaziv Lobüler Karsinomların Benign Meme Dokularından Ayrımında Mage–A11 İmmünreaktivesinin Yeri. Fırat Tıp Dergisi 2022: 27(2): 97-103.

How to cite this article: Kilicarslan A, Varli G, Kilicarslan G, Akin MM. The Value of Mage–A11 at the Differantion of Invasive Carcinoma of No Special Type and Invasive Lobular Carcinomas From Benign Breast Tissues. Firat Med J 2022: 27(2): 97-103.

ORCID IDs: A.K. 0000-0001-8193-87778, G.V. 0000-0003-1978-9470, G.K. 0000-0002-8800-7973, M.M. A. 0000-0003-3363-5646.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür ve kadınlarda görülen kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır. Her yıl dünyada 1,38 milyon, Amerika'da ise 226 bin yeni hasta saptanmaktadır. Mortalite riski %18 olup akciğer karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır (1-4).

Meme karsinomları; morfoloji, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan,

[a]Yazışma Adresi: Gökhan VARLI, Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Karaman, Türkiye
Tel: 0505 282 9744 e-mail: gokhanvarli2@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 02.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2022

heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Bu farklılığın sebebi: altta yatan hedef hücre (kanser hücresi) popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır. Ancak güncel sınıflama morfoloji esaslıdır (5).

Meme karsinomlarının çoğu invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip tanısı almasına rağmen çok farklı semptomlar gösterebilmektedir. Histopatolojik özellikleri benzer gibi gözükse de farklı biyolojik davranışların nedeni tümörün genetik özelliklerinde aranmaya başlanmış ve tümörlerde gen ekspresyon paternleri ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır.

Melanom ilişkili antijen (MAGE) ailesi sitotoksik T lenfosit olarak tanımlanan bir dizi antijenden oluşur. MAGE genleri başlangıçta farklı tümör çeşitlerinde izole edilmiştir ve yetişkin dokularındaki tümöre spesifik salınımlarına dayanarak kanser immünoterapisinde bir hedef olarak kullanılmıştır. Tümör-red antijenleri içinde tanımlanan MAGE genlerinin, tümörlerin farklı histolojik tipleri yanı sıra normal testis ve plasental dokularda salınımı görülmüştür.

MAGE-A antijenleri tümöre spesifik olduğundan kanser immünoterapisini ilgilendirirler. Birçok tümörde salınan MAGE-A gen ailesi kromozom Xq28'de lokalize MAGE-A1'den MAGE-A12'ye kadar sıralanan 12 üyeli bir gruptur. Ancak hangi MAGE-A üyesinin meme kanseri aşısının hedefi olduğunu anlayabilmek için tüm MAGE-A ailesi üyelerinin tanımlanması gerekir. Meme kanserlerinde MAGE-A ailesinin salınımıyla ilgili birkaç çalışma bildirilmiştir.

Melanom ilişkili antijen (MAGE) ailesi sitotoksik T lenfosit olarak tanımlanan bir dizi antijenden oluşur. MAGE genleri başlangıçta farklı tümör çeşitlerinde izole edilmiştir ve yetişkin dokularındaki tümöre spesifik salınımlarına dayanarak kanser immünoterapisinde bir hedef olarak kullanılmıştır. Melanom ilişkili antijenler yaklaşık 55 protein çeşidi içeren kanser/testis antijen (CTA) ailesinde iyi tanımlanmış bir gruptur. İki büyük alt tip içerir: MAGE–I ve MAGE–II. MAGE–I ailesi MAGE–A, MAGE–B ve MAGE–C subtiplerini içerir (6). MAGE–A11 nükleus ve sitoplazmanın her ikisinde de lokalize 426 aminoasitlik bir proteindir. Melanom, meme ve akciğer kanseri gibi çeşitli tümörlerde salınır. MAGE–A11 androjen reseptörleri ile benzer alanlarda benzer fonksiyonlar görür. MAGE–A11 androjen reseptörlerinin regülasyonu aracılığıyla embriyonik gelişim ve tümör progresyonu/ transformasyonunda önemli bir rol oynar (7-11).

Biz çalışmamızda memenin invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip (NST) ve invaziv lobüler karsinomların (ILK) benign meme dokularından ayrımında MAGE–A11 immünohistokimyasal belirtecinin rolünü tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Seçimi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2012 yılları arasındaki tüm radikal mastektomi materyalleri, eksizyonel meme biyopsileri ve kesici (tru-cut) iğne biyopsilerine ait raporların tümü incelendi. Bu biyopsiler içerisinden rastgele, 50'şer adet benign meme dokusu, NST VE ILK olgusu olmak üzere toplam 150 olgu değerlendirmeye alındı. Benign meme dokuları, redüksiyon mammoplasti materyalleri arasından seçildi. Tümü kadın olan olgulara ait parafin bloklar arşivden çıkartıldıktan sonra H&E boyalı tüm preparatlar yeniden değerlendirildi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 21.02.13 tarih ve 01 nolu kararının, Yönetim Kurulu tarafından 25.03.2013 tarih ve 234 nolu tebliği itibariyle araştırmaya başlandı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş, kendilerinden ve yasal temsilcilerinden onayları alınmıştır. Çalışma İnsan Gönüllüleri İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Helsinki Bildirgesi Etik İlkerine uygun olarak planlanmıştır.

İmmünohistokimyasal Boyama

Tamponlanmış formalinle tespit edilmiş, rutin yöntemlerle takibi sağlanmış ve parafine gömülü dokulardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler poly-l-lysine kaplı lamlar üzerine alındı. Lamlar 37oC'de 30 dakika bekletildikten sonra, 95oC'de sitrat buffer içerisinde 5 dk kaynatılıp, aynı solüsyon içerisinde soğumaya bırakıldı, bu kaynatma işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra MAGE–A11 (1:10, rabbit polyclonal IgG, Santa Cruz, sc-130162, California, USA) solüsyonu preparatlar üzerine 100 mikrogram damlatılarak 1 gece +4oC'de buzdolabında bekletildi. Sonrasında immünohistokimyasal boyamanın tamamlanması için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, Arizona, USA) işleme alındı. Primer antikor ile işlemden sonra lamlar musluk suyunda yıkanarak ultramount ile kapatıldı. Kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal değerlendirilme ışık mikroskopunda (Olympus, BX51, Tokyo, Japan) görüntüleme ise Olympus DP71 (Tokyo, Japan) ile yapıldı. MAGE–A11 immünreaktivitesi yapılan çalışmalar da referans alınarak hem sitoplazmik hem de nükleer boyanmaları pozitif olarak değerlendirildi (11). Minimum ve maksimum boyanmanın olduğu beşer alan seçilerek, 10 büyük büyütme alanında (x400) toplam 1000 hücre sayıldı. Boyanmanın olduğu her olguda boyanan hücrelerin yaygınlığı, yüzdesel oranlar (%0–9 negatif, %10–29 "+", %30–70 "++", > %70 "+++") olarak belirlendi. Boyanma şiddeti; negatif, hafif (1 puan), orta şiddette (2 puan) ve güçlü (3 puan) boyanma şeklinde değerlendirildi. Her iki değerlendirmeden elde edilen değerler toplanarak MAGE–A11 boyanma skoru elde edildi. Bu skorlama yöntemi Lian ve arkadaşlarının yaptığı çalışma referans alınarak göre 1–2 boyanma skoru alan olgular düşük (1+), 3–4 boyanma skoru alanlar orta derecede (2+) ve 5–6 boyanma skoru alan olgular ise yüksek (3+) MAGE–A11 pozitifliği olarak değerlendirildi (11)

İstatistiksel İnceleme

Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkinin önemini ortaya çıkarmak için Pearson Korelasyon Analizi testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kabul edilmiş olup, p ≤0,05 ise anlamlı olduğu, p >0,05 olması durumunda ise anlamlı farklılık olmadığı şeklinde değerlendirildi.

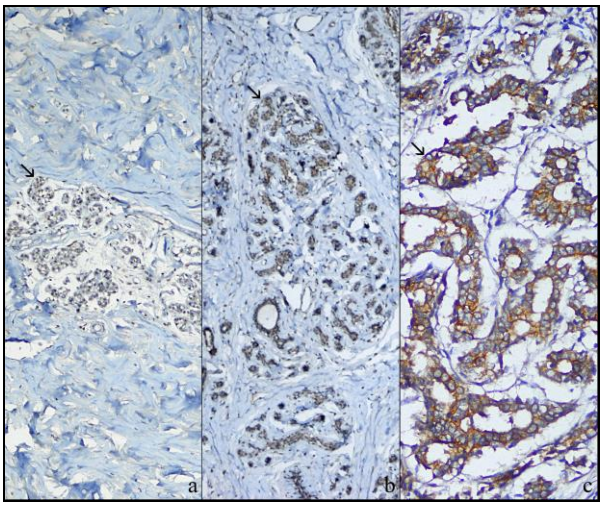
Çalışmamızda elde edilen yaş ve tümör çapı değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu shapiro-wilk's testi ile kontrol edildi. Tanımsal istatistikler, yaş ve tümör çapı değişkenleri için ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler için sayı/yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılmayan verilerin ikili grup karşılaştırmalarında non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılmayan değerler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlere ait çapraz tablolar pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. Boyanma skoru ve grade arasındaki ilişkinin derecesi spearman rho korelasyon katsayısı ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi. Veriler Jamovi 1.2.27 istatistiksel paket programında analiz edildi.

Not: çalışmada power hesaplaması için her iki kanser türünde boyanma oranlarının bilinmesi gerekir. Daha önceki benzer çalışmalardan elde edilebilir.

BULGULAR

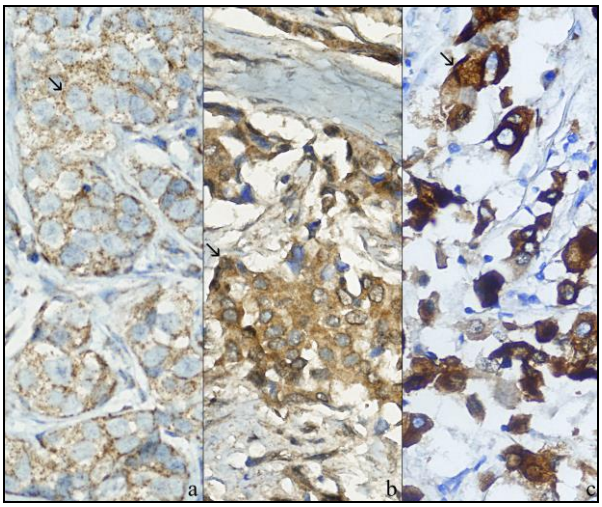
Çalışmamızda 50 NST, 50 ILK ve 50 adet benign meme dokusu olmak üzere toplam 150 olgu ele alındı. Olguların yaşı ve ve klinik bilgileri hasta dosyaları ve laboratuvarımız kayıtlarından elde edildi. Çalışma kapsamına alınan tüm olgular kadın hastalardan seçildi. Benign meme dokusu seçilen hastaların yaşı ortalaması 42,66 ± 12,6 (Ortanca (18–64)), NST'li hastaların yaşı ortalaması 52,52 ± 10,6 (Ortanca (30–75)) ILK'lı hastalarda ise 53,54 ± 13,9 (Ortanca (24–84)) bulundu. İnvaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip olan olgulardaki tümör çapı (Ortanca (0,8–7)) ortalama 2,82 cm, ILK'lı olgularda ise (Ortanca (0,3–13)) ortalama 4,18 cm olarak değişmekteydi.

Çalışmaya alınan olgulara MAGE–A11 antikoru uygulandı ve 50 benign meme dokusunun 33'ünde (%66), 50 NST olgusunun 45'inde (%90) ve 50 ILK olgusunun 35'inde (%70) pozitif boyanma bulundu. Çalışmamızda 50 benign meme dokusunun MAGE–A11 ile pozitif boyanan olguların 11'inde (%22) boyanma skoru 1+ (Şekil 1), 15'inde (%30) 2+ , 7'sinde (%14) ise 3+ olarak bulundu. (Şekil 1) .



Şekil 1. *Benign meme dokusunda MAGE-A11 boyaması. A: Boyanma skoru 1+ (İmmünperoksidaz, x40), B: boyanma skoru 2+ (İmmünperoksidaz, x40), C: boyanma skoru 3+ (İmmünperoksidaz, x200).*

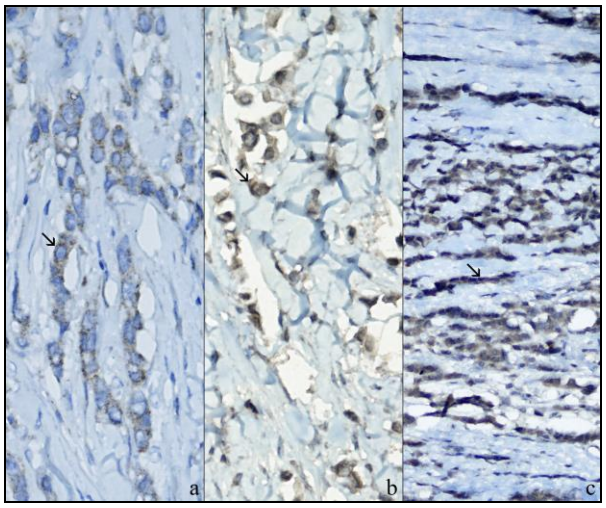
Benign meme dokusu pozitif boyanan olguların %90,9'u sitoplazmik boyanma gösterirken %9,1'i sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi. Çalışmamızda MAGE–A11 ile pozitif boyanan NST olgularının 5'inde (%10) boyanma skoru 1+ , 18'inde (%36) 2+ (Şekil 2), 19'unda (%38) ise 3+ olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil 2. *NST'li olgularda MAGE-A11 boyaması. A: Boyanma skoru 1+ (İmmünperoksidaz, x200), B: boyanma skoru 2+ (İmmünperoksidaz, x400), C: boyanma skoru 3+ (İmmünperoksidaz, x400).*

NST'li olguların %4,4'ü nükleer boyanma, %80'i sitoplazmik boyanma gösterirken %15,5'i sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi.

Çalışmamızdaki 50 ILK'nın MAGE–A11 ile pozitif boyanan olguların 10'unda (%20) boyanma skoru 1+ (Şekil 3), 18'inde (%36) 2+ , 7'sinde (%14) ise 3+ olarak bulundu. (Şekil 3).



Şekil 3. *ILK'lı olgularda MAGE-A11 boyaması. A: Boyanma skoru 1+ (İmmünperoksidaz, x400), B: boyanma skoru 2+ (İmmünperoksidaz, x400), C: boyanma skoru 3+ (İmmünperoksidaz, x200).*

ILK'lı olguların %5,71'i nükleer boyanma, %82,85'i sitoplazmik boyanma gösterirken %11,42'si sitoplazmik ve nükleer boyanma gösterdi.

Olgularımıza uygulanan MAGE–A11'in değerlendirilmesinde benign meme dokusu ile malign lezyonlar (NST ve ILK) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p >0,05). MAGE–A11 %66 oranında benign meme dokusu, %80 oranında malign lezyonları (NST ve ILK) boyanmıştır. Malign lezyonların (NST, ILK) kendi aralarında kıyaslanmasında pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer ise %45 olarak tespit edildi. MAGE–A11 boyanmasının NST'de ILK'ya oranla fazla olduğu izlendi (p <0,05). Ancak malign lezyonların boyanma skorları ve dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p >0,05).

MAGE–A11 eksprese eden olguların oranı incelendiğinde benign meme dokusundan (%66) invaziv karsinoma (%80) geçişte MAGE–A11 salınımında artış olduğu görüldü (p >0,05). Malign lezyonlardan NST'de (%90), ILK'ya (%70) oranla daha fazla MAGE–A11 salınımı olduğu izlendi (p <0,05).

Çalışmamızda tümörden bağımsız benign meme dokusu yanı sıra tümöre komşu normal alanlar da incelendi. Tümöre komşu normal alanı bulunan 55 olgudan, 38 tanesinde (%69) komşu normal alanda MAGE–A11 boyanması izlenirken 17 olguda (%31) boyanma olmadığı görüldü. Bu oranlar tümörden bağımsız benign meme dokusu ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı izlendi (p >0,05).

Çalışmamızda lenf nodu metastazı, yaş, tümör boyutu gibi veriler değerlendirilmeye alınmadı. Çalışmamızda, NST ve ILK olgularının MAGE–A11 ile elde edilen boyanma skorları ile grade arasındaki ilişkide, her iki tümörde de grade büyüdükçe boyanma şiddetinin arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü (NST: r =0,154, p > 0,281; ILC: r =0,216, p > 0,129) (Tablo 1).

Tablo 1.*Malign lezyonlarda derecelendirmeye göre olgu sayıları.*

	NST (r =0,154, p =0,281)			ILK (r =0,216, p =0,129)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Boyanma Skoru	2	6	0	3	5	2
	4	13	1	2	12	4
	4	13	2	1	5	1

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde akciğer kanseri ile birlikte en sık görülen ve ölüme en sık neden olan kanser türüdür (12-13). Amerikada 2021 yılı verilerine göre tüm yeni kanser vakalarının %26'sını oluşturan meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olma özelliğini korumaktadır (13).

Meme kanseri gelişiminde birçok risk faktörü bilinmektedir. Ancak meme kanserine neden olan spesifik durumu kadınların büyük kısmında tespit etmek mümkün değildir (14).

Meme kanseri gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar ise halen tam olarak açık değildir. Genel görüş kanser başlangıcında birikmiş olan genetik hasarların, protoonkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanan genetik değişiklerin rolü bulunmaktadır. Bu gelişmeleri kontrolsüz hücre proliferasyonu ve/veya programlı hücre ölümü takip eder (15). İnvaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip, invaziv meme karsinomları içerisinde en sık görülen grubu oluşturur. İnvaziv karsinom spesifiye edilemeyen tip erkeklerde de en sık görülen invaziv meme karsinom tipidir (16-17). NST'ler herhangi bir yaşta görülebilir ancak 40 yaşın altındakilerde yaygın değildir. Makroskopik olarak spesifik özellikleri yoktur (18). Değişen çaplarda olabilir, çoğunlukla da 0,5 ile 10 cm arasında değişmektedir (19). Bizim çalışmamızda da NST'lere ait tümör çapları 0,8-7 cm arasında olup ortalama 2,82 cm olarak bulundu.

İnvaziv lobüler karsinom sıklıkla düzensiz sınırlıdır ve diffüz bir büyüme gösterdiğinden makroskopik olarak tanımlanması zor olabilir. ILK'nın çapı NST'lerden hafifçe daha yüksek olarak bildirilmiştir (19). Çalışmamızda ortalama ILK'lara ait tümör çapı 4,18 cm (0,3-13) olarak bulundu.

İnvaziv lobüler karsinom ayırıcı tanısında en büyük grubu NST oluşturur. Tümör hücrelerinin küçük ve uniform olması ile hücrelerin kohezyon kaybı ILK lehine olan önemli bulgulardır. Bazı olgularda morfolojik ve histopatolojik kriterler ayırıcı tanıda yeterli olmayıp immünhistokimyasal yöntemler ön plana çıkabilir (20).

Melanom ilişkili antijenler yaklaşık 55 protein çeşidi içeren kanser/testis antijen (CTA) ailesinde iyi tanımlanmış bir gruptur. İki büyük alt tip içerir: MAGE–I ve MAGE–II. MAGE–I ailesi MAGE–A, MAGE–B ve MAGE–C subtiplerini içerir. Bunların çoğu CTA ile ilişkili olduğundan ve bu nedenle testis dışındaki normal dokularda nadiren, çeşitli kanser tiplerinde ise yüksek oranda salınırlar (11).

MAGE–A antijenleri tümöre spesifik ve birçok çeşit tümörde görüldüğünden çalışmaların çoğu tip 1 MAGE'ler özellikle de MAGE–A alt tipi üzerine yapılmıştır. Bu nedenle MAGE–A ailesi kanser immünoterapisi için cazip hale gelmiştir. Ancak MAGE antikorlarının spesifitesinin sınırlı olması nedeniyle MAGE proteinlerinin farklarının ayırt edilmesinde için birçok araştırmacı mikroarray analizleri, RT-PCR ve RNA insitu hibridizasyonu gibi yöntemler kullanmışlardır (11).

Otte ve ark. (21) MAGE–A1, –A2, –A3, –A4, –A6 ve –A12 salınımlarını meme kanserlerinde PCR yöntemiyle analiz ederek, salınımlarının nüks riski yüksek olan hastalarda arttığını görmüşlerdir.

Lian ve ark. (20) yaptıkları diğer çalışmada tümörsüz meme dokularında MAGE-A10 ve MAGE–A11 salınımlarını imünohistokimyasal yöntemle araştırmış ve benign meme dokularında (75 olgu) hiç salınmadıklarını belirlemişlerdir. Meme kanserli hastalarda ise MAGE–A11'in %52 düzeyinde salındığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada MAGE–A11'in prognostik faktörlerle de ilişkisi araştırılarak hiçbir prognostik faktörle ilişkisi olmadığını olmadığı görülmüştür.

Lian ve ark. (22) çalışmalarında 60 adet kanserli meme dokusu ve kanser komşuluğundaki normal alanlara imünohistokimyasal olarak MAGE–A11 uygulamışlardır. Kanserli dokuların 31'inde (%51,7) MAGE–A11 salınımı görülürken, perikanseröz dokularda (60 olgu) salınıma rastlamamışlardır.

Hou ve ark. (23) 60 meme kanserli doku, 60 tümörden bağımsız meme dokusu ve 60 benign meme dokusu (fibroadenom ve adenozis içeren) üzerinde RT-PCR yöntemiyle MAGE–A9 ve MAGE–A11 düzeylerini araştırmışlardır. Benign meme dokularda hiç salınım olmazken, NST'de %71,7, ILK'da %42,9 oranında MAGE–A11 salınımı tespit etmişlerdir. MAGE–A9 salınımları biraz daha düşük bulunmuş ancak benign meme dokularında salınımına rastlanmamıştır.

Xia ve ark. (24) yaptıkları çalışmada 100 benign meme dokusu ve 100 kanserli meme dokusuna immünohistokimyasal olarak MAGE–A11 uygulamış, benign meme dokularında hiç MAGE–A11 salınımı görmezken, kanserli dokularda %66 oranında boyanma tespit etmişlerdir. Ayrıca MAGE–A11 salınımlarının HER-2 ve ER salınımları ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.

Ashwini ve ark. (25) ER, PR ve HER-2 negatif 367 adet invaziv meme kanseri olgusunda MAGE-A salınımı immünohistokimyasal yöntemle araştırmış ve %47 düzeyinde tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tedavi şansı sınırlı hasta grubunda immünoterapi açısından faydalı olduğu vurgulanmıştır.

Bandic ve ark. (26) invaziv karsinom spesifiye edilemeyen tipte MAGE–A4 salınımını immünohistokimyasal yöntemle analiz ederek MAGE–A4 pozitif hastaların MAGE–A4 negatif hastalara oranla anlamlı şekilde daha uzun yaşadığını bulmuşlardır.

Karpf ve ark. (27) MAGE–A11 seviyelerinin cAMP'nin artması ve östradiolün azalması gibi etkenlerle düzenlendiğini, prostat kanserlerinde de MAGE–A11 salınımının arttığını tespit etmişlerdir.

MAGE-A ailesi prostat ve meme kanserleri dışında da çalışılmıştır. Piotti ve ark. (28) Skuamöz hücreli karsinom, skuamöz displazi ve skuamöz papillom olgularında MAGE–A ailesinin salınımlarını araştırmış, karsinom grubunda %66, skuamöz displazide %12 ve papillomlarda yaklaşık %2 MAGE–A salınımı tespit etmişlerdir.

Shiheng ve ark. (29) baş ve boyun yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlarda MAGE-A11 salınımı araştırmışlar düşük dereceli grupta %26,7, yüksek dereceli grupta %73,3 oranında salınım olduğunu tespit etmişler ve prognostik marker açısından anlamlı olduğunu belirtmilerdir.

Xylinas ve ark. (30) mesanenin Ürotelyal karsinomunda %45 oranında MAGE–A salınımı olduğunu raporlamışlardır.

Sang ve ark. (31) Over kanserlerinde MAGE–A salınımı ve kötü prognozla ilişkisini belirlemişlerdir.

Huang ve ark. (32) iki yeni peptidin (P264I9 ve P264H8) antitümör immünoterapisindeki etkilerini araştırmış ve bu peptitlerin MAGE–A antijenlerinin HLA-A*02:01-restricted CTL epitopları üzerinden, MAGE–A antijeni salgılayan tümör hücreleri üzerinde lizis etkisi yarattığı sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada MAGE–A11 üzerinde de çalışılmış ancak yeterli bir veri elde edemediklerinden MAGE–A11 üzerindeki çalışmaların artırılmasını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda benign meme dokularında %66 oranında salgılanan MAGE–A11'in tümöre komşu normal alanlarda da benzer şekilde (%69) bir salınım gösterdiğini belirledik. Birçok çalışmada benign meme dokularında MAGE–A11 salınımı izlenmezken bizim bulgularımız benign meme dokusunda pozitiflik gösterdi. Yapılan çalışmalarda meme kanserlerinde MAGE–A11 salınımı için %52, %51,7 ve %57,3 gibi oranlar bildirilmiştir (20, 22, 23). Bizim çalışmamızda bu oran meme kanseri için %80 olarak tespit edildi. NST'de %90, ILK'da ise %70 oranında MAGE–A11 boyanması görüldü. Çalışmamızda benign meme dokularında görülen MAGE–A11 pozitifliği literatür bilgileri ile benzerlik göstermemektedir. Ancak literatürde benign meme dokusunda MAGE-1 ekspresyonu ile ilgili çok az sayıda araştırma mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalar dikkatlice incelendiğinde çalışmaların hemen hepsinin aynı çalışma grubu tarafından yapıldığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle farklı çalışma gruplarının yapacağı çalışmalar bu konunun açıklanmasında katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; MAGE–A11 salınımı benign meme dokusu (tümörsüz ve tümöre komşu) ile malign lezyonların ayrımında bir yarar sağlamamaktadır. NST ve ILK'ın ayrımında morfoloji ile MAGE–A11 dışındaki diğer yardımcı immunohistokimyasal boyamalar esas olmakla birlikte çalışmamızda NST'de (%90), ILK'ya (%70) oranla daha fazla MAGE–A11 salınımı görülmesi iki tümörün ayrımında yarar sağlayabilir Ancak bu konuda yapılacak çok sayıda çalışma bu belirtecin pratik uygulamada kullanılması konusunda fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94: 153-6.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Global cancer statistics. Cancer J Clin 2012; 62: 10-29.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg C et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670-4.
5. Gusterson A.B, Ross T.D, Heath J.V, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. Breast Cancer Research 2005; 7: 143-8.
6. Lian Y, Sang M, Ding C et al. Expressions of MAGE-A10 and MAGE–A11 in breast cancers and their prognostic significance: a retrospective clinical study. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 519-27.
7. Rogner UC, Wilke K, Steck E, Korn B, Poustka A. The melanoma antigen gene (MAGE) family is clustered in the chromosomal band Xq28. Genomics 1995; 29: 725-31.
8. Jurk M, Kremmer E, Schwarz U, Förster R, Winnacker EL. MAGE-11 protein is highly conserved in higher organisms and located predominantly in the nucleus. Int J Cancer 1998; 75: 762-6.
9. Serrano A, Lethé B, Delroisse JM et al. Quantitative evaluation of the expression of MAGE genes in tumors by limiting dilution of cDNA libraries. Int J Cancer 1999; 83: 664-9.
10. Bai S, He B, Wilson EM. Melanoma antigen gene protein MAGE-11 regulates androgen receptor function by modulating the interdomain interaction. Mol Cell Biol 2005; 25: 1238-57.
11. Bai S, Wilson E.M. Epidermal-growth-factor-dependent phosphorylation and ubiquitinylation of MAGE-11 regulates its interaction with the androgen receptor. Mol Cell Biol 2008; 28: 1947-63.
12. Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular Epidemiology of Sporadic Breast Cancer- The Role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. Mutation Research 2003; 544: 9-41.
13. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, 2021 Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021.
14. Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, BMC Cancer 2009; 9: 8.
15. Trichopoulos D, Adami HO, Ekbom A, Hsieh CC, Lagiou P. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. Int J Cancer 2008; 122: 481-5.
16. Silverberg SG, editor. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4 ed. USA: Churchill Livingstone Elsevier; 2005.
17. Fletcher CDM, editor. Diagnostic Histopathology of Tumors. 4 ed. Philadelphia: Saunders; 2013; 1057-140.
18. Dabbs DJ. Breast Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; 425-43.
19. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ. WHO Classification of tumours of the Breast, Fourth Ed. Lyon: IARC Pres 2012; 8-42.
20. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 ed. London: Elsevier; 2004; 1659-733.
21. Otte M, Zafrakas M, Riethdorf L, et al. MAGE-A gene expression pattern in primary breast cancer. Cancer Res 2001; 61: 6682-7.
22. Lian Y, Sang M, Ding C, et al. Expression of MAGE–A11 in breast cancer tissues and its effects on the proliferation of breast cancer cells. Tumor 2011; 31: 830-4.
23. Hou SY, Sang MX, Geng CZ et al. Expressions of MAGE-A9 and MAGE–A11 in breast cancer and their expression mechanism. Arch Med Res 2014; 45: 44-51.
24. Xia LP, Xu M, Chen Y, Shao WW. Expression of MAGE–A11 in breast cancer tissues and its effects on the proliferation of breast cancer cells. Mol Med Rep 2013; 7: 254-8.
25. Ashwini Raghavendra, Piyakshi Kalita-de Craft, Ana C Vagas, Chanel E Smart, Peter T Simpson. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 cancer/testis antigens is enriched in triple-negative invasive breast cancers. Histopathology 2018; 73: 68-80.
26. Bandić D1, Juretić A, Sarcević B et al. Expression and possible prognostic role of MAGE-A4, NY-ESO-1, and HER-2 antigens in women with relapsing invasive ductal breast cancer: retrospective immunohistochemical study. Croat Med J 2006; 47: 32-41.
27. Karpf AR, Bai S, James SR, Mohler JL, Wilson EM. Increased expression of androgen receptor coregulator MAGE-11 in prostate cancer by DNA hypomethylation and cyclic AMP Mol Cancer Res 2009; 7: 523-35.
28. Piotti KC, Scognamiglio T, Chiu R, Chen YT. Expression of cancer/testis (CT) antigens in squamous cell carcinoma of the head and neck: evaluation as markers of squamous dysplasia. Pathol Res Pract 2013; 209: 721-6.
29. Shiheag Jia, Minghui Zhang, Yanshu Li, Lan Zhang, Wei Dai. MAGE A-11 Expression Predicts Patients Prognosis Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancer Manag Res 2020; 12: 1427-35.
30. Xylinas E, Cha EK, Khani F et al. Association of oncofetal protein expression with clinical outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 2014; 191: 830-41.

31. Sang M, Wu X, Fan X, Sang M, Zhou X, Zhou N. Multiple MAGE-A genes as surveillance marker for the detection of circulating tumor cells in patients with ovarian cancer. Biomarkers 2014; 19: 34-42.

32. Huang ZM, Jia ZC, Tang J et al. Cross-immunizing potential of tumor MAGE-A epitopes recognized by HLA-A*02:01-restricted cytotoxic T lymphocytes. BMB Rep 2012; 45: 408-13.