Archive of SID

The Iranian Journal of
Otorhinolaryngology
Vol.17، No.40.Summer -2005

مجله گوش،گلو،بینی و حنجره ایران،
سا ل هفدهم، شماره چهل، تابستان ۱۳۸۴

ارزش رنگ آمیزی اندکس KI-67 در پروگنوز مننژیوما

دکترعلیرضا بیرجندی[۱]، دکتر حسین مشهدی نژاد[۲]، دکتر علیرضا رفعتی[۳]

[۱]دانشیارو مدیر، [۲]دانشیار، [۳] رزیدنت ارشد-گروه جراحی مغز و اعصاب بیمارستان قائم (عج)

خلاصه

مقدمه: این مطالعه ارتباط بین اندکس ki-67 و درجه بندی هلسینکی و هیستوپاتولوژی مننژیوما را نشان می دهد .

مواد و روش کار : رنگ آمیزیki-67 با نوع پلی کلونال در ۲۹ نمونه بافتی آغشته به پارافین فیکس شده درفرمالین از ۲۹ بیماری که مننژیوما داشته اند انجام شده. درجه بندی هلسینکی و هیستو پاتولوژی ها (بر طبق تقسیم بندی راسل، رابینشتین) توسط یک پاتولوژیست مطالعه شده است .

نتیجه گیری: اندکس Ki-67 در مننژیوما آتی پیک به طور معنی داری بالاتر بوده ، ممکن است تهاجمی بودن مننژیوم را نشان دهد همچنین احتمال عود تومور را پیش بینی کند.

واژه های کلیدی: اندکس Ki-67، مننژیوما خوش خیم، مننژیوما آتی پیکال ، پیش آگهی، عود

مقدمه

اندازه گیری تکثیر سلول در تومورها می تواند اطلاعات مهمی در مورد پیش آگهی درمان و تشخیص آنها بدهد. روش های مختلفی بااستفاده از قسمت های مختلف سیکل سلولی به وجود آمده است(۱و۲و۳و۴)،که هر کدام فواید و مضرات خاص خود را دارند (۴).

مونوکلونال ki-67 یک آنتی بادی پروتوتایپ است که یک پروتئین هسته را شناسایی می کند (۸). این پروتئین در واقع ki-67 است.

ki-67 یک آنتی ژن ۳۹۵ کیلو دالتونی است که توسط یک ژن در روی کروموزوم ۱۰ کد می شود و بسیار وابسته به سیکل سلولی است(۸) .

این پروتئین در سلول های در حال تکثیر در فاز M,S_1,G_2,G_1 وجود دارد ولی در Go وجود ندارد(۹).

در مجموع ، ki-67 یک نشانگر عالی تکثیر در بافت شناسی است و اطلاعات به دست آمده از آن نشان دهنده دقیق فعالیت بافت مورد بررسی است(۱۰).

سه نوع آنتی بادی بر علیه آنتی ژن ki-67 گزارش شده است (۷).

MIB-1 antibody ,polyclonal ki-67 antibody, monoclonal ki-67 antibody

محدودیت مهم در استفاده ازmonoclonal ki-67 به علت نیازآن به نمونه بافتیfrozen یا تازه است(۱۱)، ازبین سه آنتی بادی فوق MIB-1 و Polyclonal Ki-67 جهت کار مناسب تر هستند(۷).

دکترعلیرضا بیرجندی
دانشیارو مدیر گروه جراحی مغز و اعصاب بیمارستان قائم (عج)
آدرس: مشهد بیمارستان قائم (عج)گروه جراحی مغز واعصاب
تلفن تماس: ۰۹۱۵۱۱۵۵۹۶۹

تاریخ وصول:۱۴ /۸۲/۵ تاریخ تایید:۸۳/۳/۲۰

صفحه ۳۹-۴۷

www.SID.ir

Archive of SID

در مطالعه اخیر نمونه های بافت شناسی پارافینه منتژیوما از نظر ki-67 با کمک ایمونوگلوبین poly clonal ki-67 مورد بررسی قرار گرفته اند نمای پاتولوژی و احتمالا عود منتژیوم با اندکس ki-67 مقایسه شده است.

روش مطالعه

پرونده ۳۰ بیمار مبتلا به منتژیوم که در سال ۱۳۸۰-۱۳۷۹ در بیمارستان قائم تحت عمل جراحی قرار گرفته اند به صورت اتفاقی انتخاب شدند. سن، جنس، علائم بیماران و محل تومور در C.T scan و MRI و تقسیم بندی SIMPSON عمل جراحی بیماران از پرونده ها استخراج شد سپس لامهای پاتولوژی توسط یک متخصص پاتولوژی (T.G) دوباره بازبینی شد و نوع بافت شناسی تومور و Helsinki grading آنها مشخص گردید (۱۴) .

قبلا تمام نمونه ها بلافاصله بعد از عمل جراحی در فورمالین ۱۰٪ فیکس شده و داخل پارافین جایگزین گردیده بودند. روی نمونه های پارافینه این ۳۰ بیمار رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی با کمک روش Labeled streptavidin biotin جهت آنتی ژن ki-67 با استفاده از polyclonal ki-67 انجام شده است.

از هر نمونه برش تومورال ۱۰۰۰ هسته بررسی شد و labeling index(LI) به صورت درصد هسته های سلولهای تومورال رنگ گرفته ازاندکس ki-67 پلی کلونال به کل مقدار هسته های سلولهای تومورال گزارش شده بررسی وداده ها توسط نرم افزار spss10.00 انالیز و p-value کمتراز0.05 باارزش تلقی شد.

نتایج

۳۰ بیمار که در سال های ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۱ به بیمارستان قائم (عج) مراجعه و عمل شده بودند، انتخاب شدند، یک بیمار به علت ناکامل بودن پرونده از مطالعه حذف شد. سن متوسط آنها 49/1±14/2(SD) بود. حداکثر سن ۷۰ سال و حداقل ۲۱ سال بود. ۲۱ بیمار زن (۷۲/۴٪) و ۸ بیمار مرد (۲۷٪/۶) بودند.

شایع ترین علت مراجعه در ۱۶ بیمار سردرد، در ۹ بیمار تهوع و استفراغ ،در ۷ بیمار سابقه تشنج را ذکر می کردند. درمعاینه شایع ترین نشانه ها همی پارزی در ۱۰ بیمار، ادم پاپی در ۸ بیمار گزارش شده بود یک بیمار با اختلال هوشیاری مراجعه کرده بود.(جدول ۱)

جدول ۱- علائم و نشانه های بیماران مبتلا به منتژیوما در زمان بستری

علائم	تعداد	درصد
سر درد	۱۶	٪۵۵/۱
همی پارزی	۱۰	٪۳۴/۴
علائم افزایش ICP (سردرد،تهوع واستفراغ)	۹	٪۳۱/۰
تشنج	۷	٪۲۴/۱
ادم پاپی	۸	٪۲۷/۵
درگیری اعصاب مغزی	۴	٪۱۳/۷
هیدروسفالی	۳	٪۱۰/۳
آتروفی اپتیک	۳	٪۱۰/۳
علائم مخچه	۳	٪۱۰/۳
پاراپارزی	۳	٪۱۰/۳
سرگیجه	۱	٪۳/۴
اختلال هوشیاری	۱	٪۳/۴

شایع ترین محل تومور در ناحیه Convexity ۷ مورد، پاراساژیتال ۴ مورد و فالکس ۳ مورد و در محل چسبندگی فالکس به چادر مخچه ۳ مورد و در حفره خلفی۳ مورد و اسفنوئید ۲ مورد بودند (جدول ۲).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲- محل جایگزینی تومور منتژیوما درجمجمه

محل	تعداد	درصد
Convexity	۷	٪۲۴/۱
پاراساژیتال	۴	٪۱۳/۷
فالکس	۳	٪۱۰/۳
در محل چسبندگی فالکس به چادرمخچه	۳	٪۱۰/۳
حفره خلفی	۳	٪۱۰/۳
Sphenoid ridge	۲	٪۶/۸
Tuberculum sella	۲	٪۶/۸
CPA	۱	٪۳/۴
Petroclival	۱	٪۳/۴
pineal	۱	٪۳/۴
suprasellar	۱	٪۳/۴
intraventricular	۱	٪۳/۴

در سی تی اسکن در ۱۴ مورد (٪۴۸/۳) نمای تومور به صورت isodense، در ۱۱ مورد (٪۳۷/۹) hyper dense و در۲ مورد (٪۶/۹) hypo dense بودند یک مورد (٪۳/۴) با خونریزی داخل مخچه (ICH) در حفره خلفی مراجعه کرده است در یک مورد (٪۳/۴) نمای تومور در سی تی اسکن به صورت غیر یکنواخت (no homogenous) بود. در ۸ بیمار سی تی اسکن با تزریق ماده حاجب تومور آنها ماده کنتراست را جذب نکرده و در ۲۰ مورد جذب ماده کنتراست به صورت یکنواخت (homogenous) بوده . کلسیفیکاسیون در ۲ مورد (٪۶/۹)در سی تی اسکن مشاهده شد. کلیه بیماران تحت عمل جراحی کرانیوتومی و حذف تومور قرار گرفته اند.

بر اساس تقسیم بندی Simpson در ۱۲ بیمار حذف تومور به صورت Simpson 3 و ۷ بیمار Simpson 4 در ۶ بیمار Simpson 2 بوده است (جدول۳).

جدول ۳- حذف تومور منتژیوما بر حسب درجه بندی simpson(grading)

درجه بندی سیمپسون	تعداد	درصد
I	۱	٪۳/۴
II	۶	٪۲۰/۷
III	۱۲	٪۴۱/۴
IV	۷	۲۴/۲
V	۳	٪۱۰/۳
کل	۲۹	٪۱۰۰

در بررسی بافت شناسی تومور ۱۳ بیمار (٪۴۴/۹) از نوع منتگوتلیال و ۱۱ بیمار (٪۳۷/۹) ترانزیشنال و ۵ مورد (٪۱۷/۲) فیبروبلاستیک از نظر درجه بندی بود هلسینکی (Helsinki Grading)در۲۲ مورد (٪۷۵/۹) تومور آنها Grade I و در ۷ مورد (٪۲۴/۱) II Grade بودند.

دررنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی هسته سلولهای تومورال از نظر اندکس ki-67 متوسط labeling index (SD) 14/9%±22/5 بود. شیوع انواع مختلف منتژیوما بین زنان و مردان در (جدول ۴)ذکر شده است.

جدول ۴- مقایسه نوع بافت شناسی تومور در جنس زن و مرد

پراکندگی برحسب جنس	منتگوتلیال	ترانزیشنال	فیبروبلاستیک	
زن	۸	۸	۵	
مرد	۵	۳	۰	
کل	۱۳	۱۱		۲۹

www.SID.ir

Archive of SID

در مقایسه نوع بافت شناسی تومور و مقدار حذف تومور بین گروه ها با بافت شناسی مختلف اختلاف واضحی مشاهده نشده است. البته حذف تومور به فاکتورهای دیگر از جمله محل تومور نیز بستگی دارد ضمنا ممکن است پراکندگی زیاد و تعداد کم بیماران در نتیجه گیری فوق تاثیر گذاشته باشد (جدول۵).

جدول ۵ – پراکندگی Simpson و نوع بافت شناسی تومور

سیمپسون	منگوتلیال	ترانزیشنال	فیبروبلاستیک
۱	۰	۰	۱
۲	۲	۳	۱
۳	۵	۵	۲
۴	۴	۲	۱
۵	۲	۱	۰

بین ki-67 labeling index (LI) و Helsinki grading مقایسه انجام شد که متوسط LI در Grade I 9/5%±17/9% (SD) و در Grade II 31/8%±28/4% (SD) که اختلافات معنی داری بین دو گروه مشاهده شد (p=0/02).

در مقایسه ki 67 LI با نوع بافت شناسی تومور نتایج زیر به دست آمد.

متوسط LI در منگوتلیال 8/2%±14/6% (SD) و در ترانزیشنال 18/6%±26/7% (SD) و در فیبروبلاستیک 24%±28/8% (SD) بود. با وجودی که LI در منگوتلیال کمتر از دو مورد دیگر بوده ولی در مقایسه ترانزیشنال با منگوتلیال اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=0/27).

بین منگوتلیال و فیبروبلاستیک هم اختلاف معنی داری مشاهده نشد.(p=0/14).

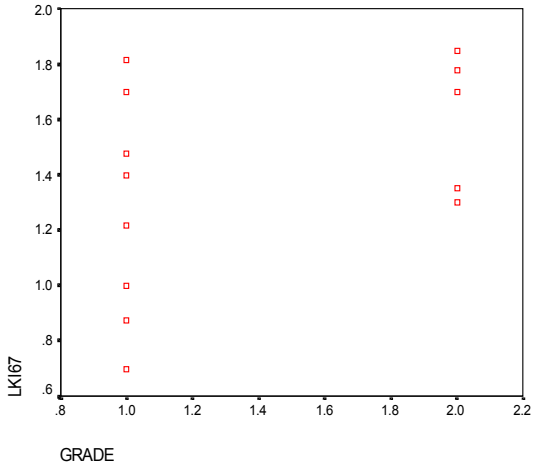
در مطالعه ما در گرید یک (خوش خیم) ۱۴ مورد رنگ امیزی ایمنوهیستوشیمی را به خود نگرفتند. در گرید دو، ۲ مورد از نمونه ها رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی جهت ki-67 را به خود نگرفتند. با وجودی که درصد عدم رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی k i-67 در گرید یک (۴۸/۳٪) به شدت بیشتر از گرید دو(۲۸/۶٪) به نظر می رسد، ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (P=0.192).

همچنین از نظر عدم رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی با نوع بافت شناسی توموراختلاف معنی داری مشاهده نشد (0.712).

مواردی که از نظر ایمنوهیستوشیمی رنگ نگرفته بودند در آنالیز بعدی حذف شدند و آنالیز بر روی اطلاعات باقی مانده انجام شد ولی باز هم بین متوسط ki-67 LI در گرید یک 26.13±21.5 (SD) و متوسط ki-67 LI 44.5±22.4 در گرید دو اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

هنگامی که در نمودار اسکاترینگ لگاریتم ki-67 با گرید تومور مقایسه می شد پراکندگی ki-67 درگرید دو از ۱/۲ بالاتر بود درحالی که در گرید یک بین۶٪ و ۲ به طور مساوی پراکنده شده بود (شکل ۱).

شکل ۱– مقایسه گرید تومور با لگاریتم ki-67



www.SID.ir

Archive of SID

بحث

منتژیوم یکی از شایع ترین تومورهای مغز است. با وجودی که سرعت رشد آنها آهسته است ولی حتی بعد ازبرداشت کامل تومور ممکن است عود کنند. عود تومور نه تنها به برداشت کامل تومور بلکه به بافت شناسی ومحل تومورنیزبستگی دارد(۱۴،۲۰،۲۰).

عود و رشد دوباره در منتژیوم بدخیم بسیار بیشتر از منتژیوم خوش خیم است (۱۶).

Jaskelainen و همکارانش عود ۵ ساله را بعد از برداشت کامل تومور از نظر دید مستقیم (gross) به ترتیب ذیل گزارش کردند ۳٪ (۲۱٪ در ۲۵ سال) برای منتژیوم خوش خیم، ۳۸٪ برای منتژیوم آتیپیک و ۷۸٪ برای منتژیوم بدخیم(۱۷) با این حال منتژیوم با بافت شناسی خوش خیم نیز ممکن است عود کند یا متاستاز دهد(۲۲،۱۸،۲۱). بنابراین نمای بافت شناسی منتژیوم برای تعیین احتمال عود و تهاجمی بودن آن کافی نمی باشد.

در تعدادی از مطالعات بعضی از پارامترهای بافت شناسی را به عنوان پیش بینی کننده عود منتژیوم پیشنهادکرده اند (۱۴،۲۱).

هیپرسلولاریتی، از دست رفتن نمای ساختمانی، پلئومورفیسم هسته، افزایش اندکس میتوز، نکروز تومور و تهاجم به مغز به عنوان نشانه های بدخیمی یا تهاجمی بودن تومور گزارش شده اند(۲۳،۱۴).

هر چند گزارشات دیگرارزش این پارامترها را زیر سوال برده اند(۲۱)، اندازه گیری تکثیر سلولی در تومورها اطلاعات مهمی را در مورد پیش آگهی، درمان و تشخیص می دهد(۱۴،۱،۴).

روش های متعددی تاکنون ارائه شده است که هر یک با استفاده از یک قسمت سیکل سلولی این میزان را اندازه گیری می کنند. در مورد منتژیوم نیز بررسی های زیادی صورت گرفته است .

Miller گزارش کرد که اندکس میتوز منتژیوم قوی ترین پیش بینی کننده عود طی ۵ سال بعد از برداشت تومور است(۲۱). ولی Jellinger و همکارش Slowik اعلام کرده بودند که وجود میتوز به تنهایی برای تعیین پیش آگهی کافی نیست زیرا سلول های میتوتیک در منتژیوم خوش خیم کم هستند پس اندکس میتوز نمی تواند یک مارکر خوب برای عود باشد(۲۱).

بعضی از محققان رنگ آمیزی نقره پروتئین های وابسته به مناطق ارگانیزه کننده هستک در زمان Interphones کروموزوم(AgNOR)را به عنوان یک پیش بینی کننده خوب عود پیشنهاد کرده اند(۲۵,۲۶).

با این حال بررسی AgNOR در داخل هستک رنگ شده با نقره مشکل است و بین محققین زیادی اختلاف وجود دارد بنابراین ارزش پیش آگهی آن محدود است(۲۱).

(PCNA)Proliferating cell nuclear antigen تکثیر سلولی اندکس سلولی دیگری است که در منتژیوما بررسی شده است .PCNA در سرتاسر سیکل سلولی دیده می شود در انتهای فاز G1 و تمام فاز S غلظت آن حداکثر است در فاز G2 به حداقل می رسد. Takauchi و همکارانش ارتباط قابل ملاحظه را در منتژیوم های عود کرده با PCNA مشاهده کردند. ولی تاکید می کنند که شمارش سلولهای رنگ گرفته از PCNA مشکل است و در نواحی مختلف نمونه اختلافات رنگ امیزی با PCNA دیده می شود(۲۱).

(bromodeoxyuridine labeling index) BudR ارزش پیش آگهی برای تعیین رفتار بیولوژیک منتژیوم ها دارد(۱۴،۲۰،۲۳).

بعضی مطالعات نشان داده اند که BudR LI کمتر از ۱٪ نشان دهنده منتژیوم خوش خیم است و یا به عبارت دیگر مقدار بیش از ۱٪ نشانه رشد سریع تر و احتمالا عود بیشتر در یک منتژیوم خوش خیم می باشد(۲،۲۴،۵).

www.SID.ir

Archive of SID

ولی Kakinuma و همکارانش مشاهده کردند که تعدادی از منژیوم های عودکرده BudR LI کمتراز۱٪ دارند(۲۰).

ضمنا تزریق یک ماده رادیواکتیو به بیمار قبل از برداشت تومورازمحدودیتهای آن به شمارمی آید(۱۴)، با وجودی که flow cytometry ممکن است درتعیین عود منژیوم خوش خیم کامل برداشته شده با ارزش باشد ولی مطالعات اخیر نشان داده اند که بررسی محتوای DNA هسته برای تعیین ریسک عود در منژیوم خوش خیم مفید نمی باشد(۲۱).

در حال حاضر مطالعات بیشتر روی بررسی آنتی ژن ki-67 می باشد که ارتباط آن با رفتار تهاجمی منژیوم و عود آن و ارتباط آن با اندکس های دیگر تکثیر سلولی مورد مطالعه قرار گرفته است. آنتی ژن ki-67 یک آنتی ژن هسته می باشد و در هسته سلولهای در حال تکثیر (انتهای فاز M, G_2, S, G_1) حضور دارد ولی در G_0 وجودندارد. این آنتی ژن ممکن است توسط یکی از سه نوع آنتی بادیki-67،monoclonal ki-67 polyclonal و MIB-1 بررسی شود(۷).

Monoclonal ki-67 تنها در نمونه بافتی frozen و تازه قابل بررسی می باشد که یک محدودیت مهم به حساب می آید(۱۴،۱).

دو آنتی بادی polyclonal ki-67 و MIB-1 بر علیه پپتیدال قطعات recombinant ژن مربوط به آنتی ژن ki-67 تکامل یافته اند (۱۲،۱۳). این دو آنتی بادی به طور مرسوم جهت بررسی تکثیر سلولی به کار می روند و با هم قابل مقایسه هستند(۷).

مطالعات مختلف نشان داده اند که در تومورهای عود کرده اندکس ki-67 بالاتری نسبت به تومورهای اولیه دیده می شود، به طوری که ki-67-LI درعودمنژیوم ها از ۵٪ به ۲۰٪ افزایش می یابد(۲۶).

تاکینوما و همکارانش نشان دادند که متوسط ki-67-LI در منژیوم عود کرده 14.78±3.17% و در غیر عود 4.71±1.96% می باشد که کاملا با هم متفاوتند(۲۰).

در مطالعه تاکوچی و همکارانش اندکس متوسط ki-67 در گروه عود کرده به طور معنی داری بالاتر از گروه عود نکرده بود. آنها همچنین پیشنهاد کردند که تومورها با اندکس ki-67 بالاتر از۲٪ باید تحت رادیوتراپی یا رادیوسرجری قرار گیرند(۲۱).

همچنین ماتسونو و همکارانش اندکس بالاتری را در گروه عود کرده نسبت به گروه عود نکرده با استفاده از MIB-1 پیدا کرده اند و cut-off point ۳٪ را برای عود پیشنهاد کردند(۲۷).

Perry و همکارانش گزارش کردند که MIB-1 ۴،۴٪ یا بالاتر با عود بعد از برداشت کامل تومور به صورت gross رابطه بسیار قوی دارد(۲۸) .

در مطالعه Nakasa cut-off point ۳٪ به دست آمد (۲۹) . با این حال Prayson و Abromovich اختلاف معنی داری در MIB-1 LI بین دو گروه عود کرده و غیر عود پیدا نکردند(۳۰) و همچنین Miller و همکارانش نیز اختلافی از نظر ki-67 بین دو گروه عود و غیر عود مشاهده نکردند (۳۱).

درمطالعه Nakasa اختلاف MIB-1 LI بین منژیوما خوش خیم ، بدخیم و آناپلاستیک کاملا قابل توجه بود (۳۲).

ما دو گروه خوش خیم (هلسینکی گرید ۱) وآتی پیک (هلسینکی گرید ۲) را مورد مطالعه قرار دادیم. اولا در گروه خوش خیم ۱۴ مورد از ۲۹ مورد رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی را به خودنگرفتند درحالی که در گروه آتی پیک تنها ۲ مورداز ۷ مورد این گونه بودند. متوسط ki-67 در گروه خوش خیم پایین تر از گروه آتیپیک بود. در مورد اول اختلاف معنی داری مشاهده نشد ولی درمورد درجه بندی اختلاف معنی داری مشاهده شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

به عبارت دیگر همانند مطالعات قبلی نوع Atypical در نمونه های ما با اندکس ki-67 بالاتری همراه بوده است. ضمنا همان طوری که قبلا ذکر شد در grade II (در موارد مثبت) اندکس ki-67 بالای ۱/۲ به دست آمد. در حالی که در grade I در بین ۰/۶ تا ۲ به طور یکسان پرآکندگی دیده می شود. این نسبت می تواند بیانگر این باشد که شاید Helsinki grading کامل و گویا نیست . و احتمالا تومورها با اندکس بالاتر ki-67 در grade I تهاجمی تر نسبت به تومورهای خو ش خیم با اندکس Ki-67 پایین تر هستند و یا می توان گفت که با وجود برداشت کامل اگر تومور اندک Ki-67 بالائی داشته باشد میزان عود در آنها می تواند بیشتر باشد. بنابراین جهت مشخص شدن در این مورد follow up بیماران همراه با بررسی تعداد بیشتر بیماران عمل شده در آینده می تواند کمک کننده باشد.

به طور کلی به نظر می رسد که اندکس ki-67 حتی در گروه های غیر بدخیم نیز می تواند عود را تا حد بالایی پیش بینی کنند به عبارت دیگر شاید اندکس بالای ki-67 در یک منتژیوم خوش خیم نشان دهنده تمایل آن به تهاجمی تر شدن و درنتیجه احتمال افزایش عود آن باشد، از طرفی ممکن است در نواحی مختلفی از یک تومور نماهای متفاوت هیستوشیمی و ایمنوهیستوشیمی دیده شود. محل این نواحی ممکن است در عود تومور اهمیت داشته باشد به طوری که اگر این نواحی داخل تومور باشد و با برداشتن تومور حذف شوند، عود به میزان کمتر دیده شود. ولی اگر در اطراف تومور باشد می تواند تهاجم به اطراف داشته باشد و با برداشت کامل تومور حذف نشود و عود دوباره تومور را موجب شود.

نتیجه گیری

بیماران شامل ۲۱ زن و ۸ مرد ، سن بیماران بین ۲۱ تا ۷۰سال (میانگین سنی ۴۹/۱ سال) بودند .

شایع ترین علامت ، سردرد در ۱۶بیمار(۵۵/۱٪) ، شایع ترین نشانه ادم پاپی در ۸ بیمار (۲۷/۵٪)، شایع ترین محل تومور در ناحیه تحدب جمجمه در۷ بیمار (۲۴/۱) بوده است.۲۲ بیمار منتژیوم خوش خیم (درجه یک هلسینکی) و ۷ بیمارمنتژیوم آتی پیکال (درجه دو هلسینکی) بودند.۱۲ نمونه رنگ آمیزی ایمنو هیستو شیمی اندکس Ki-67 را به خود گرفتند (۷۱/۱۴٪)که ۷ نمونه از نوع منتژیوم خوش خیم و ۵ نمونه منتژیوم آتی پیک بوده است، و هیچگونه اختلاف معنی داری بین دو گروه در (p=0.192) Ki-67 labeling index مشاهده نشد.

اندکس Ki-67 در منتژیوم خوش خیم نسبت به منتژیوم آتی پیک پائین تر بوده به طوری که متوسط اندکس Ki-67 در منتژیوم خوش خیم (SD) 17.9 ± 9.5 و در آتی پیک (SD) 31.8 ± 8.4,(P=0.02) بوده است.

اندکس Ki-67 درمنتژیومای مننگوتلیال نسبت به منتژیومای ترانزیشنال وفیبروپلاستیک پایین تر بوده ولی اختلاف معنی دار بین آنها وجود نداشته (متوسط اندکس Ki-67 درمننگوتلیال(4.6SD ± 8.2)ودر ترانزیشینال و فیبروپلاستیک به ترتیب 26±18.6 ,4±28.8SD (p=0.14) بود.

لگاریتم Ki-67 درمنتژیوم آتی پیکال بالای ۱/۲و بین ۶/ ۱و۲ پراکنده بوده است.

www.SID.ir

Archive of SID

Reference

1- Youmans JR. Neurosurgical Surgery. 4th ed, WB Saunder, Philadelphia, 1996.
2- Hoshino T, Wilson CB: Cell kinetics analyses of human malignant brain tumors (gliomas). Cancer, 44: 956-962, 1979.
3- Shibuya M, Ito S, Davis RL et al. A new method for analyzing the cell kinetics of human brain tumors by double labeling with bromodeoxyuridine in situ and with iododeoxy uridine in vitro. Cancer, 71: 3109-3113, 1993
4- Gerdes J, Schwab U, Lernk H et al: Production of a mouse monoclonal antibody reaction with a human nuclear antigen assossiated with cell proliferation. Int J Cancer, 31:13-20, 1983.
5- Kays AH , Laws Jr ER. Brain tumors, an encyclopedia approach: Churchil Livingstone, 2nd ed, London, 2001.
6- Shluter C, Duchrow M, Wohlenbergc et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining protein. J Cell Biol 1993, 123:513-522.
7- Gerdes, Lemeke H , Baisch H et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antigen ki-67. J Immunol 1984, 133: 1710-1715.
8- Cattoretti G, Becker MHG, Key G et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of ki-67 antigen (MIB and MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J Pathol 1992, 168: 357-363.
9-Sawhney N, Hall PA. Ki-67 structure, function and new antigen [editorial]. J Pathol 1992,168: 161-162.
10- Burger PC, Schibata T, Kleihues P. The use of monoclonal antibody ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. Am J Surg Pathol 10:611-617.
11- Giangaspero F, Doglioni C, Rivano MT, et al. Growth factor in human brain tumors defined by the monoclonal antibody ki-67. Acta Neuropathol 1987, 74: 179-182.
12- Patsouris E, Stocker U, Kallmeyer et al. Relationship between ki-67, positive cells, growth rate and histological type of human intracranial tumor. Anticancer Res 1988:8 537-544.
13- Louis DN, Edgerton S, Thor AD et al. Proliferating cell nuclear antigen and ki-67 immunohistochemistry in brain tumors: a comparative study. Acta Neuropathol 1991,81: 675-679.
14- Shroder R, BienK, Kott R et al. The relationship between ki67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas demonstration of the variability of intermit tic cycle time. Act Neuropath 1991, 82: 389-394.
15- Sallinen PK, Haapasalo HK, Visakoupi T et al: Prognostication of astrocytome patient surrival by ki-67 (MIB-1), PCNA , S-phase fraction using archival paraffin – embedded simples. J Pathol 1994, 174, 275-282.
16- Ellison DW, Steart PV, and Bateman AC. Prognostic indicators in a range of astrocytictumors:an imunohistochemical study with ki-67 and P53 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995, 59: 413-419.
17- Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T et al: Prognostic significance of ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patient with supratentorial astrocytomas. Cancer. 1996, 77:373-380.

www.SID.ir

Archive of SID

18- Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC et al: cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. J Neuro Pathol Exp Neurol 1999,58: 46-53.
19- Stemmer-Rachaminov AO,Louis DN Histopathologic and immunohistochemical prognostic factors in malignant gliomas: Curr Opin Oncol 1997, 9:230-234.
20- Shibato T, Burger PC, Kleihaus P. Ki-67 immunoperoxidase stain as a marker for the histological grading of nevrous system tumors. Acta Neuro Chir Suppl 1988,43:103-106.
21- Deckert M, Reifenberger G, Wechsler W. Determination of the proliferation potential of human brain tumors using the monoclonal antibody ki-67. Cancer Res Clin Oncol 1989, 115:179-188.
22- Wharton SB, Hamilton FA, Chan WK et al. Proliferation and cell death in oligodendrogliomas. Neuropathol Appl Neurobiol 1998, 24: 26-28.
23- Zank LH, Zang KD. Correlation between clinical and cytogenical data in 180 human meningiomas. Cancer Genet Cytogenet 1980, 1: 351-356.
24- Hoshino T , Nagashine T, Murovic JA et al. Proliferative potential of human meningioma of the brain : a cell kinetics study with bromodeoxy uridine. Cancer 1986, 58:1466-1472.
25- Shibuya M, Hoshino T, Ito S et al. Meningioma: clinical implication of a high proliferative potential determined by bromodeoxyuridine labeling. Neurosurg 30: 494-498.
26- Chin LS, Hinton DK.The standardized assessment of argyrophilic nucleolar organizer regions in meningial tumors. J Neurosurgery 1991, 74: 590-596.
27- Langford LA, Cooksley CS, Demonte F.Comparison of MIB-1(ki-67) antigen and bromodeoxyuridine proliferative indices in meningiomas. Hum Pathol 1996,27:320-354.
28- Abramovich EM, Prayson RA.MIB-I labeling indices in benign. Aggressive and malignant meningiomas:A study of 90 tumors .Hum pathol 1998,29:142.
29- .Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW et al. The prognostic significance of MIB-1, P53, PNA flow cytometry in completely resected primary. meningiomas. Cancer 1998, 82:2262-2259.
30- Hall PA, Richards MA Gregory WM, et al: The prognostic value of ki-67 immunostaining in non-hodgkin lymphoma. J Pathol 1988, 154:223-35.
31- Hall PA, Richard MA,Gregory WM,et al:The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-hodgkin lymphoma.jpathol 1988,154:223-35.
32- Rose DSC, Maddox PH, Brown DC: Which proliferation markers for routine immunohistology? A compression of five antibodies. J Clin Pathol 1994, 47: 1010-1014.

www.SID.ir