

PROSTAT-SPEŞİK MEMBRAN ANTİGEN MENENGIOM TEDAVİSİNDE YER ALABİLİR Mİ?

CAN PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGENE TAKE PART IN MENENGIOMA TREATMENT?

Ali Serdar OĞUZOĞLU¹, Nilgün ŞENOL¹, Hasan YASAN², Ramazan Oğuz YÜCEER³, İbrahim Metin ÇİRİŞ³

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Oğuzoğlu AS, Şenol N, Yasan H, Yüceer RO, Çiriş İM. Prostat-Spesifik Membran Antigen Menenjiom Tedavisinde Yer Alabilir Mi? Med J SDU 2023; 30(3): 302-307.

Öz

Amaç

Tümör oluşumunda ve ayırıcı tanısında tümör anjiogenez önemli bir unsur ve değerli bir göstergedir. Menenjiomlar vasküleritesi yüksek tümörler olması nedeni ile bu çalışmada, farklı tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi açısından menenjiomlarda immuno-histokimyasal yöntemlerle prostat-spesifik membran antijen (PSMA) salınımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde opere edilerek Derece I (n=32), Derece II (n=6) ve Derece III (n=10) menenjiom tanısı almış 48 hastadan alınmış olan doku örneklerinde PSMA antikorları immunohistokimyasal metod ile incelendi. Tümör dokusundaki PSMA boyanma yoğunluğu ve yüzdesi incelendi. Tümör epitelinde tümör ve tümör-dışı dokuda PSMA salınımına göre vasküler salınım ve yoğunluk skoru analiz edildi.

Bulgular

Farklı derecelerdeki menenjiom preparatlarında yapılan immunohistokimyasal analizler tümör epitelinde ve stromasında PSMA salınım ve yoğunluk skorları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını gösterdi (p>0.05).

Sonuç

Agresif seyreden, rezekte edilemeyen menenjiomlarda anjiogenezde rol alan bazı moleküler biomarkerlar önem kazanmaktadır. Her ne kadar PSMA açısından anlamlı sonuçlar elde edilmemiş olsa da moleküler ve genetik teknikler geliştikçe tümör biyolojisinin ortaya konup potansiyel hedeflerin belirlenmesi yeni tedavi yolları açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anjiogenez, Antijen, Menenjiom, Prostat-spesifik membran

Abstract

Objective

In tumor development, tumor angiogenesis is an essential component, and a valuable marker in the differential diagnosis of brain tumors. As menenjiomas are highly vascular tumors in this study, we aimed to evaluate the expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in menenjiomas by immunohistochemistry method to determine different target therapies.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: N.Ş. / drnilgunsenol@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.11.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.07.2023

ORCID IDs of the authors:A.S.O: 0000-0002-1735-4062; N.S: 0000-0002-1714-3150;

H.Y: 0000-0002-5470-6784; R.O.Y: 0000-0002-9418-8862; İ.M.Ç: 0000-0002-5619-4989

Material and Method

Pathologic specimens with the diagnosis Grade I (n=32), Grade II (n=6) ve Grade III (n=10) of 48 patients operated for menengioma in our clinic, were evaluated for PSMA-antibody via immunohistochemical method. PSMA staining intensities in tumor tissue and tumor epithelium were analyzed. Vascular expression in tumoral and extratumoral stroma, and intensity score, according to PSMA expression, in tumoral epithelium were analyzed.

Results

Immunohistochemical analyses of different grade menengioma specimens showed no statistically significant differences between PSMA expression and

PSMA staining intensities in tumor tissue and tumor epithelium ($p>0.05$).

Conclusion

Some molecular biomarkers, that take part in angiogenesis of aggressive and unresectable menengiomias come into prominence. Although no significant results were achieved in terms of PSMA, as the molecular and genetic techniques progress, tumor biology manifestation and determination of potential targets will lead to new treatment procedures.

Keywords: Angiogenesis, Antigen, Menengioma, Prostate-specific membrane

Giriş

Menengiomlar erişkinlerde sık görülen vaskülarizasyonu yüksek primer intrakraniyal tümörlerdir (1, 2). Tümör neovaskülarizasyonu tümör durumunun değerlendirilmesi için önemli bir göstergedir (3). PSMA, 11p kromozomda bulunan bir integral membran proteindir (4). Öncelikle prostat kanser hücrelerinde salınımı tespit edilmişken, daha sonra normal endotel haricinde farklı tümörlerin neovasküler endotel hücrelerinde de salınımının olduğu gösterilmiştir (5-9). Vaskülaritesi yüksek olan glial tümör ve metastaz gibi beyin tümörlerinde de salınımının olduğu bildirilmiştir (3, 4, 6, 10, 11).

Diğer neovasküler hedeflerden farklı olarak PSMA normal damar yapısında olmadığı için tümör damarlanmasının bozulmasında ideal bir hedef oluşturmaktadır (12). Bu nedenle tümör tedavisinde PSMA salınımının olduğu damarlanma yapısına sahip tümörlerde PSMA-hedefli ajanların kullanılması tedaviye katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, ekstraaksiyel tümör olan menengiomlarda hedefe yönelik tedavi açısından PSMA'nın etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde opere edilerek menengiom tanısı konmuş 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tüm formalinle sabitlenmiş parafin bloklarından alınan hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanmış kesitler geriye dönük olarak incelendi ve uygun bloklar seçildi. Tüm vakalar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının 5. Baskısına göre Derece I (n=32), Derece II (n=6) ve Derece III (n=10) olarak doğrulandı. İstatiksel analizde veriler

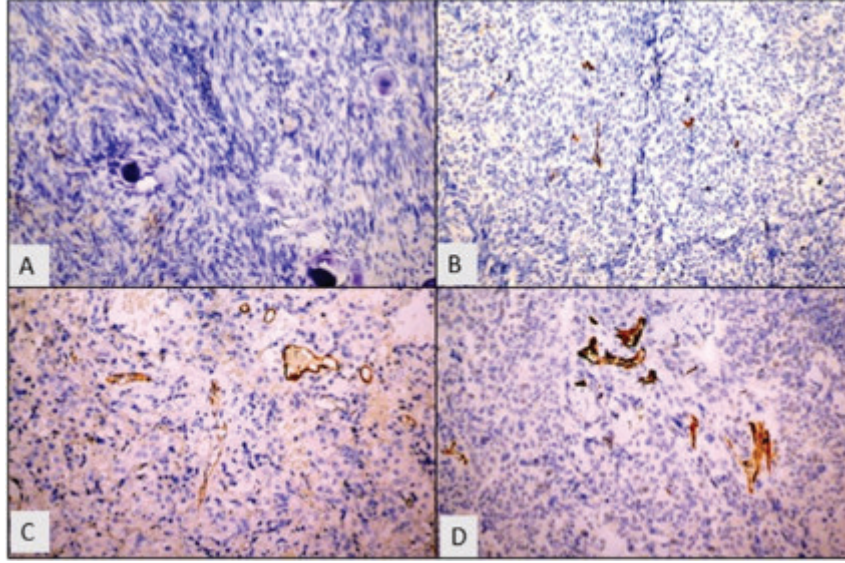
SPSS (versiyon: 19.0) programına yüklenerek veriler tablolarda birey sayısı ve yüzdesi olarak tanımlandı. Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 11.09.2020/262 karar numarası ile onaylandı.

İmmünohistokimyasal Analiz

PSMA antikoru, tümörleri temsil eden bloklara uygulandı ve H&E ile boyanmış bölümlerde bir immünohistokimyasal yöntem kullanılarak bloklar seçildi. İmmünohistokimya çalışması için bloklarda 4 um aralıklarla kesitler alındı. PSMA antikoru (Klon 3E6, izotip: IgG1, Kappa, DAKO flex, stabilize edici protein ve 0.015 mol/L sodyum azid içeren bir tampon içinde sıvı formda sağlanan kullanıma hazır monoklonal fare antikoru) veri sayfasında belirtildiği gibi üreticinin talimatlarına göre hazırlandı. Doku örnekleri, otomatik bir immünohistokimya cihazında bir antikor pozitif kontrol ve bir negatif kontrol olarak prostat doku örnekleri ile birlikte boyandı.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal olarak boyanmış slaytlar, santal sinir sistemi patolojisi konusunda deneyimli üç patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. PSMA immünohistokimyasal olarak boyanmış slaytlar ışık mikroskobu altında incelendi ve pozitif sitoplazmik boyanma ve/veya pozitif sitoplazmik membran boyanması olduğu kabul edildi. Tümörün epitelyal ve stromal odaklarındaki vasküler yapılar, H&E ile boyanmış tümör bölümlerinden belirlendi ve aynı anda boyanmış PSMA slaytları, aşağıdaki dokulardaki yüzde ve yoğunluk skorlarına göre PSMA ekspresyonu için değerlendirildi: Derece I (Şekil 1A), Derece II (Şekil 1B), Derece III (Şekil 1C,1D). Vasküler endotel hücrelerinin yüzdesi, vasküler yüzde puanı olarak kabul edildi



Şekil 1

Resim 1: A) Derece I menenjiomda PSMA ile ekspresyon izlenmedi. B) Derece I menenjiomda PSMA ile 1+ boyanma izlendi. C) Derece II menenjiomda PSMA ile 2+ boyanma izlendi. D) Derece III menenjiomda PSMA ile 3+ boyanma izlendi. (A,B,C,D: DAB PSMA 200X)

ve PSMA ekspresyonunun seviyesi, yoğunluk puanı olarak kabul edildi. PSMA için pozitif boyanan vasküller endotel hücrelerinin yüzdesi 0: % 0-5; 1: %6-25; 2: %26-50 ve 3: >50%. Yoğunluk puanı 1: zayıf, 2: orta ve 3: güçlü olarak sınıflandırıldı. PSMA ekspresyonu, tümör epitelinin yoğunluğuna göre 1: yok/zayıf, 2: orta ve 3: güçlü olarak puanlandı (13, 14).

İstatistiksel Analiz

Verilerin toplanmasından sonra, Statistical Package for Social Science (SPSS) sürüm 19 (IBM şirketi) kullanılarak nicel ve nitel verilerin analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Derece I ve II menenjiomların epitelinde boyanma izlenmezken, Derece III menenjiomlarda %50'den az olsa da 5 olguda boyanma görüldü. Tümör stromasındaki PSMA ekspresyonu incelendiğinde; Derece III menenjiomlarda hem yüzde hem de yoğunluk olarak daha fazla boyanma izlendi. PSMA ile Derece I, II ve III menenjiomların damar ve epitelinde immünohistokimyasal yöntem kullanılarak yapılan incelemede PSMA boyanma yüzdeleri ve boyanma yoğunluğu yüzdeleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 1-4).

Tablo 1 Menenjiom epitelinde PSMA boyanma yüzdesi

Derece	0 (%0-5)	1 (%6-25)	2 (%26-50)	3 (>%50)	Toplam
I	32/32	0/32	0/32	0/32	32
II	6/6	0/6	0/6	0/6	6
III	5/10	4/10	1/10	0/10	10

p değeri: 0,449>0,05

Tablo 2 Menenjiom epitelinde PSMA boyanma yoğunluğu yüzdesi

Derece	0	1	2	3	Toplam
I	32/32	0/32	0/32	0/32	32
II	6/6	0/6	0/6	0/6	6
III	5/10	4/10	1/10	0/10	10

p değeri: 0,449>0,05

Tablo 3 Menenjiom damarlarında PSMA boyanma yüzdesi

Derece	0 (%0-5)	1 (%6-25)	2 (%26-50)	3 (>%50)	Toplam
I	17/32	10/32	5/32	0/32	32
II	2/6	2/6	1/6	1/6	6
III	2/10	4/10	3/10	1/10	10

p değeri: 0,421>0,05

Tablo 4 Menenjiom damarlarında PSMA boyanma yoğunluğu

Derece	0	1	2	3	Toplam
I	17/32	8/32	0/32	7/32	32
II	2/6	0/6	1/6	3/6	6
III	2/10	2/10	3/10	3/10	10

p değeri:0,074>0,05

Tartışma

Menenjiomlarda neoanjiogenezin prognostik rolü net olmamakla birlikte, anjiogenezin menenjiomlarda hızlı büyüme, rekürrens gelişimi ve surveyin kısılmasında etkili olduğu bilinmektedir (15). Ancak yaptığımız çalışmada, en azından yüksek dereceli menenjiomlarda yüksek olabileceğini öngördüğümüz ve anjiogenez ile ilişkili PSMA salınımının hem yüksek hem de düşük dereceli menenjiomlarda anlamlı olmadığı görülmüştür.

Literatürde tümör-ilişkili neovaskülarizasyonla ilgili yapılan çalışmaların aksine benign vasküler tümörlerde

(hemangiom) PSMA salınmadığını belirten çalışmalar vardır. Bu durum endotelin kendiliğinden bir değişim geçirmesi ve büyük olasılıkla anjiogenik faktörlerle stimüle olmaması ile ilişkilendirilmiştir (16). Bu bağlamda çalışmamız benign menenjiomlar için literatürle uyumlu görülmektedir.

Tubre ve arkadaşlarının 96 menenjioma hastasını kapsayan, endotelial PSMA salınımını değerlendirdikleri çalışmalarında %98,9 olguda endoteliden PSMA salınımı II. ve III. derece tümörlerde I. derece tümörlere göre çalışmamızla benzer şekilde yüksek bulunmuş olup, çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (17).

⁶⁸Gallium-PSMA PET/CT rekürren prostat tümörlerinin tetkikinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak literatürde ⁶⁸Gallium-PSMA PET/CT tutulumunun bildirildiği menenjiom vakalarının olması aslında somatostatin reseptör pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir (18-23). Menenjiomlarda da somatostatin-reseptör-2 salınımının olması ⁶⁸Gallium işaretli somatostatin-analoglarının tutulumunu arttırmıştır (19). Bunun yanısıra literatürde tümör vasküler endotel hücrelerinde de PSMA salındığı için, diğer benign ve malign lezyonlarda ⁶⁸Gallium-PSMA tutulumunun olabileceği öne sürülmüştür (24, 25).

Tümör neoanjiogenezi ve kan beyin bariyeri (KBB)'ndeki hasar sonucunda PSMA salınımının olması nedeniyle çeşitli enflamatuvar durumlar ve neoplastik beyin lezyonlarında yapılan görüntüleme yöntemlerinde PSMA tutulumunun olduğu bildirilmiştir (12). Menenjiomlarda da KBB'nin bozulabildiğini bildiren çalışmalar olması, görüntüleme yöntemleri ile PSMA tutulumunun olabileceğini ancak menenjiom anjiogenezi ile PSMA salınımının ilişkili olmadığını göstermektedir (26).

Primer ve metastatik tümörlerin büyümesinde önemli olan anjiogenez, stimülatör ve inhibitörler arasındaki dinamik etkileşimler sonucunda ortaya çıkan oldukça karmaşık bir süreçtir (16). Anjiogenez ilişkili PSMA salınımının gösterildiği tümörlerde PSMA selektif bir anti-anjiogenez hedef olarak kullanılabilir. (16).

Menenjiom damar endotel hücrelerinden PSMA salınımının olmaması neoanjiogenezin derecesine ve yapısına bağlı olabilir. Ancak farklı tümörlerin farklı evrelerinde neovaskülarizasyonda PSMA salınımı arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir.

Sonuç

Vasküleritesi yüksek tümörler olmasına rağmen menenjiomlarda PSMA salınımının anlamlı düzeyde saptanmaması, bu tümörler için PSMA üzerinden yeni ek tedavi protokolüne yönelik planlanabilecek çalışmalardan uzaklaştırmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna göre yürütülmüş ve Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11.09.2020/262 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş

onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (TSG 2020-8134 numara) ile finansal olarak desteklenmiştir.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

A.S.O: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

N.Ş.: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi.

H.Y.: Araştırma; Makalenin Düzenlenmesi.

R.O.Y: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

İ.M.Ç: Analizler; Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından HY ve İMÇ derginin bölüm editörleri arasında görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiçbir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

1. Martinez NL, Khanna O, Farrell CJ. A narrative review of targeted therapy in meningioma, pituitary adenoma, and craniopharyngioma of the skull base. *Chin Clin Oncol* 2020;9(6):75.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 2019;21:v1-v100.
3. Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, Hatano K, Joraku A, Lizumi Y, Masuda Y, Nishiyama H, Matsumura A. Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody. *J of Neuro-Oncology* 2018;138:581-589.
4. Akhtar NH, Pail O, saran A, et al. Prostate-specific membrane antigen based therapeutics. *Advanced in Urology*. 2012;2012:973820. doi: 10.1155/2012/973820.
5. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987;7:927-35.
6. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB, et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59:3192-8.
7. Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res*. 1997;57:3629-34.

8. Kiess AP, Banerjee SR, Mease RC, Rowe SP, Rao A, Foss CA, Chen Y, Yang X, Cho SY, Nimmagadda S, Pomper MG. Prostate specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy. *Quart J Nucl Med Mol Imaging* 2015;59:241-268.
9. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan S, Lyanshchenko SK, Carrasquillo JA, Heller G, Martinez DF, Cheal SM, Lewis JS, Fleisher M, Keppler JS, Reiter RE et al. First in human imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer: pharmacokinetics, biodistribution, dosimetry, and lesion uptake. *J Nucl Med* 2016;57:1858-1864.
10. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastasis. *Cancer Cell International*. 2014;14.
11. Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, et al. Prostate Specific Membrane Antigen as a potential Novel Vascular Target for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011;135:1486-9.
12. Mahzouni P, Shavakhi M. Prostate-specific membrane antigen expression in neovasculature of glioblastoma multiforme. *Adv Biomed Res*. 2019;8:18.
13. Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA et al Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *Apmis* 2014;122(6):482-9.
14. Wernicke AG, Kim S, Liu H, Bander NH, Pirog EC Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in the neovasculature of gynecologic malignancies: implications for PSMA-targeted therapy. *Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2017;25(4):271-6.
15. Barresi V. Angiogenesis in meningiomas. *Brain Tumor Pathol* 2011;28:99-106.
16. Chang SS, Keefe DSO, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2674-81.
17. Tubre T, Hacking S, Alexander A, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Meningioma: A Promising Therapeutic Target. *J neuropathol Exp Neurol* 2022;81(12):1008-1017.
18. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;24:486-495.
19. Mettler F, Guiberteau M. *Essentials of nuclear medicine and molecular imaging*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
20. Gupta N, Verma R, Belho ES. Prostate-Specific Membrane Antigen-Avid Meningioma Detected in 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45(9): 692-693.
21. Haemels M, Jentjens S, Cleeren F, et al. All that glitters is not prostate cancer: incidental finding of PSMA-avid meningioma. *Hell J Nucl Med* 2020;23(1):79-80.
22. Jiang JY, Yip JWL, Kang C, et al. Incidental prostate-specific membrane antigen-avid meningioma detected on 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Radiol Case Rep* 2021;16(11):3422-3425.
23. Junqueira MZ, Rocha NH, Sapienza MT. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT Uptake in Intraventricular Meningioma in the Choroid Plexus. *Clin Nucl Med* 2021;46(1):58-59.
24. de Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imag* 2020;20: 23.
25. Bilgin R, Ergül N, Çermik TF. Incidental meningioma mimicking metastasis of prostate adenocarcinoma in ⁶⁸Ga-labeled PSMA PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine* 2016;41(12):956-958.
26. Meewes C., Bohuslavizki K. H., Krisch B., Held-Feindt J., Henze E., Clausen M. Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(9):1338-1345.