Prostat Karsinomlarında E-kadherin ve Beta-katenin Ekspresyonunun Gleason Skoru ve Diğer Prognostik Faktörler ile Karşılaştırılması

Comparison of E-cadherin and Beta-catenin Expression with Gleason Score and Other Prognostic Factors in Prostate Carcinomas

✉ Tolga Bağlan¹, ✉ Özlem Erdem²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Hücre adezyon kompleksi E-kadherin ve beta-kateninin, epitelyal hücrelerin doku bütünlüğü, organizasyonu, epitelyal fenotipin korunması, transkripsiyon ve proliferasyonda önemli rolleri vardır. Bazı epitelyal malignitelerde bu moleküllerde değişiklikler bildirilmiştir. Bu çalışmada prostat karsinomlarında E-kadherin ve beta-kateninin immünohistokimyasal ekspresyon durumunun Gleason skoru ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi değerlendirilerek prostat kansinomu patogenezinde bu moleküllerin yeri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2003-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen ve prostat adenokarsinomu tanısı alan 156 radikal prostatektomi olgusu dahil edildi. Olguların prognostik faktörleri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Gleason skoruna göre olgular gruplara ayrıldı. E-kadherin ve beta-katenin antikolları ile tümör hücreleri immünohistokimyasal ekspresyon yüzdeleri ve şiddetine göre semikantitatif olarak değerlendirildi. E-kadherin ve Beta-katenin ekspresyon düzeyleri ile Gleason skoru ve diğer prognostik faktörler arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular: E-kadherin ile 156 olgunun 47'sinde (%30) ekspresyon kaybı izlendi. E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru ve seminal vezikül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Beta-katenin ile 156 olgunun 79'unda (%50) ekspresyon kaybı saptandı. Beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda E-kadherin ve beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında anlamlı ilişki saptadı. Bulgular prostat kansinomu patogenezinde bu moleküllerinin rolünü destekledi. Ancak çalışmada metastatik tümörlerin olmaması, klinik evre ve klinik takip ile ilişkilerinin değerlendirilmemesi nedeni ile agresif seyirli tümörlerde bu moleküllerin rolü hakkında bir yorum yapılamadı.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Prostat, E-kadherin, Beta-katenin, Gleason Skoru

Abstract

Objectives: Cell adhesion complex E-cadherin and beta-catenin have important roles in tissue integrity, organization, protection of epithelial phenotype, transcription and proliferation of epithelial cells. Changes in these molecules have been reported in some epithelial malignancies. In this study, with the evaluation of the role of E-cadherin and beta-catenin immunohistochemical expression status in prostate carcinomas with Gleason score and other prognostic factors and the role of these molecules in the pathogenesis of prostate carcinoma were investigated.

Materials and Methods: One hundred fifty-six radical prostatectomy cases diagnosed as prostate adenocarcinoma between 2003 and 2008 years at the Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, were included in the study. The prognostic factors of the cases were retrospectively reviewed and recorded. The cases were divided into groups according to the Gleason score. E-cadherin and beta-catenin antibodies

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Tolga Bağlan,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 310 80 78 E-posta: tbaglan06@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-0520-5411
Geliş/Received: 25.11.2019 Kabul/Accepted: 05.06.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

and tumor cells were evaluated semi-quantitatively according to the percentages and severity of immunohistochemical expression. The relationship between E-cadherin and beta-catenin expression levels and Gleason score and other prognostic factors were statistically investigated.

Results: With E-cadherin, 47 (30%) of 156 cases showed loss of expression. There was a statistically significant difference between loss of e-cadherin expression and high Gleason score and seminal vesicle invasion. Expression loss was detected in 79 (50%) of 156 cases with beta-catenin. A statistically significant relationship was found between loss of beta-catenin expression and high Gleason score, seminal vesicle invasion and extra-prostate spread.

Conclusion: In our study, a statistically significant difference was found between E-cadherin and beta-catenin expression loss and high Gleason score, seminal vesicle invasion and extra-prostate spread. The findings supported the role of these molecules in the pathogenesis of prostate carcinoma. However, due to the absence of metastatic tumors and their relationship with clinical stage and clinical follow-up, no comment could be interpreted for the role of these molecules in aggressive tumors.

Key Words: Prostate Cancer, Prostate, E-cadherin, Beta-catenin, Gleason Score

Giriş

Prostat kansinomu, erkeklerde maligniteye bağlı en sık beşinci ölüm nedenidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2019 yılında yaklaşık 175.000 erkeğin prostat kansinomuna yakalanacağı ve bunların ise yaklaşık 37.000'inin bu tümör nedeni ile hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (2). Klinik ve moleküler heterojenite gösteren prostat kansinomlarında, agresif klinik seyir gösteren olguların belirlenmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin seçimi için biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalsiyum bağımlı transmembran glikoproteini olan E-kadherinin, kateninler ve aktin ile oluşturduğu kompleks, normal epitelyal dokuların bütünlüğünün, organizasyonunun ve fenotipinin korunmasını sağlar. Tümör hücrelerinin invazyon, metastaz geliştirme yeteneğinde bu komplekste meydana gelen değişimler son derece önemlidir ve bazı epitelyal malignitelere gösterilmiştir (3-6). Katenin ailesinin üyesi olan beta-katenin ise klasik Wnt sinyal yolağının önemi bir faktörü olup embriyogenezis, doku homeostazis ve proliferasyonda rol alır (7). Wnt/beta-katenin sinyal yolağının anormal aktivasyonu kolorektal kansinomlar, meme kansinimleri ve prostat kansinimleri gibi epitelyal malignitelere belirtilmiştir (8). E-kadherin ekspresyon kaybının beta-kateninin hücre içi lokalizasyonunu değiştirdiği, sitoplazmik ve nükleer beta-katenin seviyelerinde artışa neden olarak transkripsiyon ve proliferasyonu arttırdığı düşünülmektedir.

Lokalize prostat kansinimlerinde, risk sınıflamasında prostat spesifik antijen değeri, klinik evre ve Gleason skoru kullanılmakta, Gleason skoru 8-10 olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (1). Biz bu çalışmamızda, prostat kansinomu patogeneğinde rolü olduğu düşünülen E-kadherin ve beta-kateninin immünohistokimyasal ekspresyonlarının Gleason skoru ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.11.2006 tarih ve 363 sayı

numarası ile alınmıştır. Çalışmaya 2003-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen ve prostat adenokarsinomu tanısı alan 156 radikal prostatektomi materyali dahil edildi. Hastaların yaşı, kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu ve tümör hacmine ait bilgiler patoloji raporları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Olgulara ait tüm preparatlar gözden geçirilerek Gleason skorları yeniden değerlendirildi ve immünohistokimyasal çalışma için doku mikroarray yöntemi ile tüm olguların primer patternlerinden en az iki örnek alınarak 12 adet paraffin blok oluşturuldu. İmmünohistokimyasal olarak E-kadherin (Mouse Monoclonal Antibody Clone: SPM471, Lab Vision) ve beta-katenin (Rabbit Monoclonal Antibody Clone: E247, Lab Vision) antikorları streptavidin-biotin immünperoksidaz yöntemi kullanılarak uygulandı. İstatistiksel değerlendirme öncesinde, semikantitatif olarak tümör hücrelerinin E-kadherin ve beta-katenin ile membranöz immünohistokimyasal boyanma yüzdesi, %0-79 olanlar ekspresyon kaybı gösteren, %80-100 olanlar ise ekspresyon kaybı göstermeyen olarak değerlendirildi. Boyanma şiddetine göre ise negatif (0) ve zayıf membranöz (+1) boyananlar ekspresyon kaybı gösteren, orta şiddette (+2) ve kuvvetli (+3) membranöz boyananlar ise ekspresyon kaybı göstermeyen olarak değerlendirildi. Hastalar Gleason skoruna göre (2-4, 5-6, 7, 8-10) dört gruba ayrıldı. İmmünohistokimyasal çalışma sonuçları, Gleason skoru, kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon ve tümör volümüne göre istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca Gleason skoru 7'nin altında, 7 ve 8-10 olan üç grupta E-kadherin ve beta-katenin'in boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerin analizi SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, nominal değişkenlerse olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Pearson'un ki-kare veya Fisher'in tam sonuçlu olasılık testi kullanıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada 156 hasta değerlendirildi. Hastanın ortalama yaşı $62,3 \pm 7,2$ olup yaş aralığı 46-77 yıldı. Kapsül invazyonu 89 (%57,1), prostat dışı yayılım 51 (%32,7), seminal vezikül invazyonu 22 (%14,1) ve perinöral invazyon 104 (%66,7) hastada saptandı. Tümör hacmi bilgisine ulaşılan 79 olgunun ortalama tümör hacmi 5,15 mL, median değeri 2,6 mL idi. Hastaların 36'sının Gleason skoru 2-4, 74'ünün 5-6, 28'inin 7 ve 18'inin 8-10'du (Tablo 1).

Kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu ve perinöral invazyon gösteren olgular ile göstermeyen olgular arasında Gleason skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2). Gleason skoru medyan değeri seminal vezikül invazyonu gösteren olgularda 8, invazyon olmayan olgularda 5'di. Prostat dışı tümör yayılımı olan olguların Gleason skoru median değeri 7, negatif olguların

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen 156 hastanın bulgularının dağılımı

Gleason skoru	n
2-4	36 (%23,1)
5-6	74 (%47,4)
7	28 (%18)
8-10	18 (%11,5)
Kapsül invazyonu	Pozitif 89 (%57) Negatif 67 (%43)
Seminal vezikül invazyonu	Pozitif 22 (%14,1) Negatif 134 (%85,9)
Prostat dışı yayılım	Pozitif 51 (%32,6) Negatif 105 (%67,4)
Perinöral invazyon	Pozitif 104 (%66,7) Negatif 52 (%33,3)

n: Sayı

Tablo 2: Prognostik faktörler ve Gleason skoru medyan değeri arasındaki ilişki

Prognostik faktörler	Gleason skoru medyan değeri	p*
Kİ	Negatif 5 Pozitif 6	<0,001
PDY	Negatif 5 Pozitif 7	<0,001
SVİ	Negatif 5 Pozitif 8	<0,001
PNİ	Negatif 5 Pozitif 6	<0,001

Kİ: Kapsül invazyonu, PDY: Prostat dışı yayılım, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, PNİ: Perinöral invazyon, *Mann Whitney U testi

medyan değeri 5, kapsül invazyonu ve perinöral invazyonu pozitif olguların Gleason skor median değeri 6, negatif olguların Gleason skor medyan değeri ise 5'di.

Gleason skor 2-6 olan 47 olgunun ortalama tümör hacmi 3,3 mL, skor 7 olan 23 olgunun ortalama tümör hacmi 7,0 mL ve skor 8-10 olan dokuz olgunun ortalama tümör hacmi ise 9,6 mL'di. Tümör hacmi ve Gleason skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$). Gleason skoru yüksek olan olgularda tümör hacmi de yüksek olarak bulundu.

E-kadherin ile boyanma yüzdesine göre 156 hastadan 47'sinde ekspresyon kaybı izlendi (Şekil 1). Gleason skoru 8-10

Şekil 1: A-B) Gleason derece 4-5 tümör alanında E-kadherin ekspresyon kaybı. C) Gleason derece 3 tümör alanında korunmuş E-kadherin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidad)

olan 18 hastanın 12'sinde (%67), skoru 7 olan 28 hastanın sekizinde (%29), skor 5-6 olan 74 hastanın 19'unda (%26) ve skor 2-4 olan 36 hastanın sekizinde (%22) E-kadherin ekspresyon kaybı saptandı. Seminal vezikül invazyonu gösteren 22 hastanın 13'ünde (%59), kapsül invazyonu gösteren 89 hastanın 24'ünde (%27), prostat dışı yayılım gösteren 51 hastanın 16'sında (%31) ve perinöral invazyon gösteren 104 hastanın 33'ünde (%32) E-kadherin ekspresyon kaybı izlendi. İstatistiksel olarak E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10) ve seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3).

Beta-katenin ile boyanma yüzdesine göre 156 hastadan 79'unda ekspresyon kaybı izlendi (Şekil 2). Gleason skoru 8-10 olan 18 hastanın 13'ünde (%72), skoru 7 olan 28 hastanın 16'sında (%57), skor 5-6 olan 74 hastanın 42'sinde (%57) ve skor 2-4 olan 36 hastanın sekizinde (%22) beta-katenin ekspresyon kaybı saptandı. Seminal vezikül invazyonu gösteren 22 hastanın 15'inde (%68), kapsül invazyonu gösteren 89 hastanın 15'inde (%68), prostat dışı yayılım gösteren 51 hastanın 31'inde (%61) ve perinöral invazyon gösteren 104 hastanın 38'inde (%37) beta-katenin ekspresyon kaybı izlendi. Beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10), seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4).

Tablo 3: E-kadherin boyanma yüzdesi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

	Hasta sayısı	E-kadherin boyanma yüzdesi %0-79	E-kadherin boyanma yüzdesi %80-100	p değeri
Gleason skor				
2-4	36	8 (%22)	28 (%78)	<0.001b
5-6	74	19 (%26)	55 (%74)	
7	28	8 (%29)	20 (%71)	
8-10	18	12 (%67)	6 (%33)	
Kapsül invazyonu				
Pozitif	89	24 (%27)	65 (%73)	-
Negatif	67	23 (%34)	44 (%66)	-
Seminal vezikül invazyonu				
Pozitif	22	13 (%59)	9 (%41)	<0.001b
Negatif	134	34 (%25)	100 (%75)	
Prostat dışı yayılım				
Pozitif	51	16 (%31)	35 (%69)	-
Negatif	105	31 (%30)	74 (%70)	-
Perinöral invazyon				
Pozitif	104	33 (%32)	71 (%68)	-
Negatif	52	14 (%27)	38 (%73)	-

^bPearson ki-kare testi

E-kadherin boyanma şiddeti 0/+1 olan grup ile +2/+3 olan grup karşılaştırıldığında ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen 0/+1 grubun ortalama Gleason skoru 7 (4-10) iken, +2/+3 olan grubun ortalama Gleason skoru ise 5 (3-9) idi. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,030$). Beta-katenin şiddeti 0/+1 olan grup ile +2/+3 olan grup karşılaştırıldığında ise ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen 0/+1 grubun ortalama Gleason skoru 6 (3-10) iken +2/+3 olan grubun ortalama Gleason skoru ise 5 (3-9) idi. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,105$) (Tablo 5).

Şekil 2: A) Gleason derece 4 tümör alanında Beta-katenin ekspresyon kaybı. B) Gleason derece 4 tümör alanında Beta-katenin ekspresyon kaybı. C) Gleason derece 3 alanında korunmuş Beta-katenin ekspresyonu (streptavidin-biyotin peroksidad)

Ayrıca toplam 156 olgu Gleason skoru 7'nin altında, 7 ve 8-10 olacak şekilde üç gruba ayrılıp beta-katenin ve E-kadherin boyanma yüzdesine ve ekspresyon kaybına göre

Tablo 4: Beta-katenin boyanma yüzdesi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

	Hasta sayısı	Beta-katenin boyanma yüzdesi %0-79	Beta-katenin boyanma yüzdesi %80-100	p değeri
Gleason skoru				
2-4	36	8 (%22)	28 (%78)	<0,001b
5-6	74	42 (%57)	32 (%43)	
7	28	16 (%57)	12 (%43)	
8-10	18	13 (%72)	5 (%28)	
Kapsül invazyonu				
Pozitif	89	44 (%49)	45 (%51)	-
Negatif	67	35 (%52)	32 (%48)	-
Seminal vezikül invazyonu				
Pozitif	22	15 (%68)	7 (%32)	<0,001b
Negatif	134	64 (%48)	70 (%52)	
Prostat dışı yayılım				
Pozitif	51	31 (%61)	20 (%39)	<0,001b
Negatif	105	48 (%46)	57 (%54)	
Perinöral invazyon				
Pozitif	104	38 (%37)	66 (%63)	-
Negatif	52	41 (%79)	11 (%21)	-

^bPearson ki-kare testi

Tablo 5: E-kadherin ve beta-katenin boyanma şiddetlerinin Gleason skoru ile ilişkisi

	Gleason skoru (minimum-maksimum)	p değeri
Beta-katenin boyanma şiddeti		
Skor 0-1	6 (3-10)	0,105b
Skor 2-3	5 (3-9)	
E-kadherin şiddeti		
Skor 0-1	7 (4-10)	0,030b
Skor 2-3	5 (3-9)	

^bPearson ki-kare testi

Tablo 6: E-kadherin, beta-katenin ortalama boyanma yüzdeleri ve ekspresyon kaybının Gleason skoru <7, 7 ve 8-10 ile ilişkisi

	Gleason skor <7 (n=110)	Gleason skor =7 (n=28)	Gleason skor 8-10 (n=18)	p değeri
Beta-katenin ortalama boyanma yüzdesi	81,3±26,6	64,0±25,7	49,0±34,5 ^{c,d}	<0,001 ^a
Beta-katenin ekspresyon kaybı	50 (%45,1)	16 (%57,1)	13 (%76,5) ^{c,d}	<0,001 ^b
E-kadherin ortalama boyanma yüzdesi	83,7±15,7	77,9±21,4	46,8±38,3 ^{c,d}	<0,001 ^a
E-kadherin ekspresyon kaybı	27 (%24,3)	8 (%28,6)	12 (%70,6) ^{c,d}	<0,001 ^b

^aKruskal-Wallis testi, ^bPearson ki-kare testi, ^cGleason skoru <7 grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), ^dGleason skoru =7 grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)
n: Sayı

değerlendirildiğinde, E-kadherin ile Gleason skoru 8-10 olan grup ile hem 7'nin altı, hem de 7 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Beta-katenin boyanma yüzdesi ve ekspresyon kaybına bakıldığında ise Gleason skor 8-10 olan grup ile Gleason skor 7 ve 7'nin altı olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Gleason skor 7'nin altı olan grup ile skor 7 olan grup arasında E-kadherin ve beta-katenin boyanma yüzdesi ve ekspresyon kaybı açısından anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 6).

Tartışma

Hücre adezyon molekülü E-kadherin, kateninler ve hücre iskelet proteinleri ile birlikte oluşturdıkları kompleks, epitelyal fenotipin idamesinde önemlidir. Prostat kansinomlarında E-Kadherin ekspresyon kaybının Gleason skoru, evre ve hayatta kalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

Lokale prostatektomi ve metastatik prostatektomi karsinomlarında E-kadherin ve beta-kateninin immünohistokimyasal ekspresyonu ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Wang ve ark. (10) reverz-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimyaı birlikte kullandıkları çalışmalarında karsinomlarda, normal prostat dokusuna göre beta-katenin ve E-kadherinin hem mRNA hem de protein düzeyinde ekspresyon kaybı gösterdiği bildirilmiştir. Kallakury ve ark. (9) 112, Jaggi ve ark. (11) 16 primer prostat karsinomunda yaptıkları çalışmada E-kadherin ve beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Figiel ve ark. (12) klinik olarak prostatta lokalize 242 hasta ile yaptıkları çalışmada E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer sonuçlar metastatik prostat karsinomlarında da görülmektedir. Cheng ve ark. (13) yaptıkları çalışmada hem primer hemde metastatik odaklardaki prostat karsinomlarında E-kadherin ekspresyonunun azaldığı ve ekspresyon kaybının Gleason derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Junior ve ark. (14) ise kemik metastazlarında yaptıkları çalışmada E-kadherin ile %86, beta-katenin ile %82 oranında ekspresyon kaybı saptamışlardır.

Rubin ve ark. (15) 128 lokalize prostat kansinomlarında doku mikroarray yöntemi ile yaptıkları çalışmada E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği ve geniş tümör hacmi arasında ilişki bulmuşlardır. Ancak ekspresyon kaybı ile prostat dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu arasında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmada hormonal tedaviye dirençli metastatik olguların %90'ında E-kadherin ekspresyon kaybı saptanmamıştır. Bu durumu prostatta sınırlı tümör hücrelerinin geçici E-kadherin ekspresyon kaybı gösterdiği ve metastatik alandaki yeniden E-kadherin eksprese ettiği şeklinde açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda da 47 hastada E-kadherin ekspresyon kaybı izlendi ve ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda sadece prostatta sınırlı tümöral dokular çalışıldığı için metastatik tümör hücrelerinde E-kadherin ekspresyon durumu değerlendirilemedi ve bu durum çalışmamızın zayıf yönü olarak görüldü.

Kuczyk ve ark. (16) 67 radikal prostatektomi materyalinde yaptıkları çalışmada ise E-kadherin ekspresyon kaybı için kesim değerini %40 olarak belirlemişler ve E-kadherin ekspresyon kaybı oranlarını %19 olarak bulmuşlardır. Ekspresyon kaybı ile Gleason skor, evre ve metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki saptamamışlar. Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında anlamlı ilişkinin olduğu çalışmalarda E-kadherin ekspresyon kaybı için kesim değeri genellikle %70-80 olarak alınmıştır. Kuczyk ve ark.'nın (16) bu çalışmasında çıkan sonuçlarda ekspresyon kaybını değerlendirmek için belirlenen kesim değerinin düşük olması önemli etken olarak görülmektedir.

Prostat kansinomlarında Beta-katenin ekspresyonu için oldukça farklı sonuçlar görülmektedir. beta-kateninin membranöz ekspresyon kaybı yanı sıra sitoplazmik ve nükleer ekspresyon gösterdiği ve ekspresyon kaybının ileri evre, yüksek Gleason skoru ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (17). Buna karşılık Assikis ve ark. (18) beta-katenin ekspresyon kaybı bildirmemişlerdir. Horvath ve ark. (19) ileri evre tümörlerde nükleer beta-katenin ekspresyonunun azaldığını, Aaltomaa ve ark. (20) ise evre III ve IV tümörlerde beta-katenin nükleer ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise beta-katenin ile 79 hastada ekspresyon kaybı saptadık. Ancak beta-katenin ile nükleer ekspresyon görülmedi. Beta-katenin ekspresyonu ile ilgili olarak farklı sonuçların elde edilmesinin temel nedeninin tespit süresi, antijen retrieval yöntemi, antikör klonları, antikör konsantrasyonu gibi immünohistokimya çalışma sonuçlarına etki edebilecek faktörlerdeki farklılıklar olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Son yıllarda moleküler tekniklerdeki ilerlemeler, prostat kansinomlarının moleküler temelleri hakkındaki bilgilerimizi hızla arttırmaktadır. Elde edilen sonuçlar belirgin bir genetik heterojeniteyi göstermektedir (1). İmmünohistokimyasal yöntemi kullandığımız bu çalışmamızda, prostat kansinomu patogenezinde rolü olabilecek hücre adezyon molekülü E-kadherin ve hem adezyon kompleksinde yer alan hem de Wnt yolağı ile transkripsiyonu düzenleyen beta-katenin moleküllerinin yüksek Gleason skoruna sahip tümörlerde ekspresyon kaybına uğradığını gösterdik. Ancak klinik evre ve hastalık progresyonu ile ilişkilerini değerlendirmemiş olmamız bu çalışmamızın en temel sınırlayıcı alanını oluşturmaktadır. Mevcut bulgularımız agresif klinik seyir gösteren olguların belirlenmesinde sağlıklı bir fikir vermemekle birlikte bu proteinlerin prostat kansinogenezinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.11.2006 tarih ve 363 sayı numarası ile alınmıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.B., Dizayn: T.B., Veri Toplama veya İşleme: T.B., Analiz veya Yorumlama: T.B., Ö.E., Literatür Arama: T.B., Yazan: T.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2007-15 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE eds. WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016. p. 138-154.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:7-34.
3. Onder TT, Gupta PB, Mani SA, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. Cancer Res. 2008;68:3645-3654.
4. Girolodi LA, Shimazui T, Schalken JA, et al. Classical cadherins in urological cancers. Morphologie. 2000;84:31-38.
5. Su Y, Simmen RC. Soy isoflavone genistein upregulates epithelial adhesion molecule E-cadherin expression and attenuates beta-catenin signaling in mammary epithelial cells. Carcinogenesis. 2009;30:331-339.
6. Chen HN, Yuan K, Xie N, et al. PDLIM1 Stabilizes the E-Cadherin/beta-Catenin Complex to Prevent Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells. Cancer Res. 2015;76:1122-1134.

7. Kypta RM, Waxman J. Wnt/beta-catenin signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2012;9:418-428.
8. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin Pathway in Cancer: Update on Effectors and Inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018 ;62:50-60.
9. Kallakury BVS, Oliver J, Shhehan CE, et al. Co-downregulation of cell adhesion proteins alfa and beta catenins, p120CTN, E-cadherin, and CD44 in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol.* 2001;32:849-855.
10. Wang J, Krill D, Torbenson M, et al. Expression of cadherins and catenins in paired tumor and non-neoplastic primary prostate cultures and corresponding prostatectomy specimens. *Urol Res.* 2000;28:308-315.
11. Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ, et al. Aberrant expression of Ecadherin and beta catenin in human prostate cancer. *Urol Oncol Semin Origin Invest.* 2005;23:402-406.
12. Figiel S, Vasseur C, Bruyere F. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers in prostate cancer. *Hum Pathol.* 2017;61:26-32.
13. Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TP, et al. Expression of Ecadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol.* 1996;148:1375-1380.
14. Junior JP, Srougi M, Priscila M. A, et al. E-cadherin and B-catenin Loss of Expression Related to Bone Metastasis in Prostate Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18:179-184.
15. Rubin MA, Mucci NR, Figurski J. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. *Hum Pathol.* 2001;32:690-697.
16. Kuczyk M, Serth J, Machtens S, et al. Expression of E-cadherin in primary prostate cancer. Correlation with clinical features. *Br J Urol.* 1998;81:406-412.
17. Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ, et al. Aberrant expression of Ecadherin and beta catenin in human prostate cancer. *Urol Oncol Semin Origin Invest.* 2005;23:402-406.
18. Assikis VJ, Do KA, Wen S, et al. Clinical and biomarker correlates of androgen-independent, locally aggressive prostate cancer with limited metastatic potential. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6770-6778.
19. Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, et al. Lower levels of nuclear beta-catenin predict for a poorer prognosis in localized prostate cancer. *Int J Cancer.* 2005;113:415-422.
20. Aaltomaa S, Karja V, Lipponen P, et al. Reduced alpha and beta-catenin expression predicts shortened survival in local prostate cancer. *Anticancer Res.* 2005;25:4707-4712.