



Prostatik Asiner Adenokarsinomda ve Normal Prostat Dokusunda Androjen Reseptörü c-erbB2 ve CD117'nin Ekspresyon Sıklığı ve Klinik Önemi

The Expression Frequency of Androgen Receptor, c-erbB2 and CD117 in Acinar Adenocarcinoma of Prostate and Normal Prostate Tissue and It's Clinical Importance

Dr. Hülya Savaş Mutlu², Dr. Oğuz Aydın¹, Dr. Sancar Barış¹, Dr. Sevgi Canbaz³, Dr. Filiz Karagöz¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Konya Numune Hastanesi, Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Amaç: Kanser tedavisinde c-erbB2 (c-erbB2) ve c-kit (CD117) gibi belirteçleri hedef alan protein kinaz inhibitörleri günümüzde başarı sağlanmış yaklaşımlardır. Bu çalışmada, benign prostat dokusu ile preoperatif androjen baskılayıcı tedavi almamış, düşük, orta ve yüksek riskli prostatik asiner adenokarsinomlarda ve metastatik prostatik adenokarsinomda terapötik hedefi olan bu belirteçlerin ifade sıklığı araştırılmış ve farklı tümör kategorilerinde androjen reseptör (AR) ekspresyon sıklığı c-erbB2 ve CD117'nin ekspresyon sıklığı ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2013 yılları arasında benign prostat dokusu tanılı 20 olgu ve prostatik asiner adenokarsinom tanılı 80 olgu çalışmaya alındı. Prostatik adenokarsinom olguları 20'şerli gruplar halinde düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli (D'Amico risk sınıflamasına göre) ve metastatik olarak gruplandırıldı. Tüm gruplarda AR, c-erbB2 ve CD117 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

Bulgular: Benign prostat dokusu olgularında c-erbB2 ve CD117 ile boyanma gözlenmedi. Prostatik adenokarsinom olgularında c-erbB2 ile 15/80 (%18,75), CD117 ile 32/80 (%40) olguda pozitif boyanma mevcuttu. Her iki belirleyici ile de en fazla boyanma metastatik grupta olup c-erbB2 ile %35 (n=7/20, p=0,010 (tüm çalışma gruplarında)) ve CD117 ile %65 (n=13/20, p=0,00004 (tüm çalışma gruplarında)) boyanma vardı. Gruplar arasındaki AR boyanma sıklığı c-erbB2 ve CD117 ile benzerdi, en fazla boyanma metastatik grupta idi (n=17/20, p=0,010).

Sonuç: Preoperatif androjen baskılayıcı tedavi almamış prostatik adenokarsinom olgularında c-erbB2, CD117 ve AR ekspresyonu metastatik gruptaki hastalarda anlamlı düzeyde artmaktadır. Bu da göstermektedir ki artmış c-erbB2, CD117 ve AR ekspresyonu daha yüksek bir malignensi derecesi ilişkilidir ve tedavi planlamasında c-erbB2 ve CD117'yi hedef alan terapötik ajanlar anti-androjenik tedaviye kombine edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostatik asiner adenokarsinom, CD117, c-erbB2, androjen reseptörü, immünohistokimya

Summary

Objective: In the cancer treatment, protein kinase inhibitors targeted at markers such as Her-2/neu (c-erbB2) and c-kit (CD117) are successful approaches. In this study, the expression of c-erbB2 and CD117 in normal prostate tissue as well as with low, moderate and high risk acinar adenocarcinoma of prostate with no androgen-suppression therapy, and, metastatic adenocarcinoma of prostate was investigated and the expression of androgen receptor (AR) was compared with c-erbB2 and CD117.

Materials and Methods: Hematoxyline-eosine sections of 80 patients diagnosed with acinar adenocarcinoma of prostate and 20 patients diagnosed as benign prostate tissue between 2005-2013 years were re-evaluated. Prostatic adenocarcinoma cases were re-classified as low, moderate and high risk (according to D'Amico risk classification) and metastatic ones into groups with 20 specimens. Immuno-histochemistry studies with AR, c-erbB2 and CD117 were performed in all groups.

Results: There was no staining with c-erbB2 and CD117 in benign prostate tissues. 15/80 (18.75%) and 32/80 (40%) of the prostatic adenocarcinomas stained positively with c-erbB2 and CD117 respectively. For both markers, the highest proportion (35%) of positive staining was found in the metastatic carcinoma groups with c-erbB2 (n=7/20, p=0.010 for all study groups) and 65% staining with CD117 (n=13/20, p=0.00004 for all study groups). All groups showed AR staining; prostatic adenocarcinoma. AR positivity was highest in the metastatic group (85%, 17/20, p=0.010). Prevalence of AR positivity between groups was similar to that of c-erbB2 and CD117.

Conclusion: The expressions of c-erbB2, CD117 and AR increase at significant level in cases of metastatic prostatic adenocarcinoma that hasn't receive preoperative androgen suppression therapy. This result indicates that the increased expression levels of c-erbB2, CD117 and AR is related with a higher degree of malignancy and therapeutic agents against to c-erbB2 and CD117 could be combined with anti-androgenic agents in planning of treatment.

Keywords: Acinar adenocarcinoma of prostate, CD117, c-erbB2, androgen receptor, immuno-histochemistry

Giriş

Prostat kanseri yaşlı erkeklerin en önemli sağlık sorunlarından biridir. ABD’de 2013 yılında bildirilen prostat kanseri olgu sayısı 238.590 olup 29.720 olguda prostat kanserine bağlı ölüm saptanmıştır (1). Prostatik adenokarsinomda tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Bu tedavi ile tümörün aktivitesi azaltılsa da çoğu hastada tümör androjen baskılanmasına yanıtız hale gelmekte ve zamanla hormona dirençli prostat kanserine (HDPK) dönüşmektedir (2,3). HDPK tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılabilecek etkin ve kalıcı tedavi yönteminin bulunması bir anlamda bu evredeki hastalıkta ortaya çıkan moleküler değişimlerin tanımlanması ile mümkün olabilecektir. Kanser hücrelerinin hormonal tedavilerle sağlanan androjensiz ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürürebilme yeteneklerinde hücrelerde androjen reseptörü (AR) ileti sistemi dışındaki alternatif yollardan sinyal üretiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardandır (4).

Her-2/neu (c-erbB2) onkogeni, epidermal growth factor receptor (epidermal büyüme faktörü reseptörü) (EGFR) ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptördür. AR gibi prostat kanserinde önemli rol oynayan moleküler sinyal yollarını (Mitojen aktive eden protein kinaz ve fosfatidylinositol 3’ kinaz) (MAPK ve PI3K) kullanmakta ve kanser hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde önemli rol oynamaktadır (5,6,7). c-erbB2 meme ve over kanserinde kötü prognozla ilişkilidir (8). Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, benign prostat dokusunda (9,10), klinik olarak lokalize prostat kanserinde (11,12), neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben (13,14,15,16) ve HDPK’da (9,12,13,14,15,17,18) değişik oranlarda c-erbB2 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir.

c-erbB2 gibi C-kit (CD117) de terapötik hedefi olan bir belirleyicidir. Sinyal transdüksiyonunda yer alan, onkojenik yeteneğe sahip diğer reseptör tirozin kinazların yapısına benzer yapıda bir proto-onkogendir. Kanser olgularında CD117 ekspresyonunun prognostik önemi uzun süre değerlendirilmiştir ancak sonuçlar halen tartışmalıdır (19). Günümüzde prostat kanserinde CD117’nin sentezi ile ilgili bilgiler net değildir. CD117’nin tanımlanması, bir anlamda, prostat kanserinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı terapötik seçenekler sağlayabilir (20).

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2005-2013 yılları arasında prostatic acinar adenocarcinoma (prostatik asiner adenokarsinom) (PCa) ve normal prostat dokusu tanısı almış, klinik bilgilerine ulaşılabilen 100 olguya ait parafin bloklar çalışmaya alındı.

Olguların 20’si benign prostat dokusu, 20’si düşük riskli PCa, 20’si orta riskli PCa, 20’si yüksek riskli PCa ve 20’si metastatik PCa olarak beş gruba ayrıldı. Benign prostat dokusu sistoprostatektomi yapılmış hastaların prostat dokularından elde edildi. Klinik incelemede metastatik olarak değerlendirilen PCa olgularının dokuları transrektal iğne biyopsilerinden, düşük, orta ve yüksek risk grubunda PCa olgularına ait dokular ise radikal prostatektomi (RP) materyallerinden elde edildi.

Risk grupları ayırımında, prostat spesifik antijen (PSA), Gleason skoru ve klinik evreye göre yapılan D’Amico risk sınıflaması (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason skoru \leq 6 ve klinik evresi T1c-T2a olan olgular düşük riskli, PSA >10 ng/ml - \leq 20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya klinik evre T2b olan olgular orta riskli, PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru \geq 8 veya klinik evre T2c-T3a olan olgular yüksek riskli PCa) kullanıldı (21).

PCa olgularının hiçbir preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamıştı.

İmmünohistokimya

Toplam 100 olguya ait dokuların tümü %10’luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup parafinde bloklanmıştı. Her bir olgudan histomorfolojiyi en iyi temsil eden, kanama ve nekroz içermeyen birer tane blok seçildi. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak c-erbB2 (Her2Ab-17, e2-4001+3B5, ref: MS.730-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA), CD117 (Rabbit Pab, ref: RB.9038-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA) ve AR (Rabbit Pab, ref: RB.9030-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA) primer antikorları ile, laboratuvarımızda bulunan otomatik immünohistokimya cihazında (Roche, Ventana, Benchmark, XT, USA) boyama yapıldı. Sonuçlar Olympus BX51 (Olympus, USA, 1999) ışık mikroskobu ile değerlendirildi. İmmünohistokimya uygulanan tüm kesitler tek gözlemci tarafından incelendi.

c-erbB2 için invaziv duktal adenokarsinom içeren meme dokusu, AR için prostat dokusu, CD117 için gastrointestinal stromal tümör (GİST) içeren mide dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Androjen Reseptör Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Analizi

AR immünohistokimyasal değerlendirmesi boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı dikkate alınarak semikantitatif olarak yapıldı. Epitel hücrelerinde nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma yoğunluğu, Mori ve ark.’nın (22) uyguladığı gibi subjektif olarak 0=yok, 1=zayıf, 2=orta ve 3=kuvvetli şeklinde değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı ise Cindolo ve ark.’nın (23) uyguladığı gibi <%10, %11-50 ve >%50 olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucu bulunan skorlar toplanarak elde edilen bileşik immünohistokimya skoru ile boyanma negatif, zayıf pozitif, orta şiddette pozitif ve diffüz-kuvvetli pozitif olarak yorumlandı.

c-erbB2 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Analizi

c-erbB2, ASCO CAP 2013 HER2 değerlendirme kılavuzu esas alınarak meme kanserinde c-erbB2 sentezi için kullanılan ölçeklendirme metoduna göre değerlendirildi (24). Buna göre %10’dan fazla tümör hücresinde komplet, güçlü membranöz boyanma 3+, %10’un üzerinde tümör hücresinde, tam olmayan ve/veya zayıf, orta şiddette membranöz boyanma veya %10 veya daha az tümör hücresinde, yoğun tam membranöz boyanma 2+, %10’dan fazla tümör hücresinde, tam olmayan, zayıf, güçlkle seçilen membranöz boyanma 1+, boyanma yok veya membranda %10’dan az zayıf, güçlkle seçilen tam olmayan boyanma 0 olarak skorlandı. Sonuç olarak c-erbB2 ekspresyonu negatif (skor 0 ve 1+) ve pozitif (2+ veya 3+) olarak iki kategoride sınıflandırıldı.

CD117 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Analizi

CD117 için sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma dikkate alındı. CD117 immünohistokimyasal boyamasının yoğunluğu Micce ve ark.'nın (25) uyguladığı gibi dereceli bir sistem kullanılarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğuna göre 0-2+ arasında skorlar verildi. Buna göre tümör hücreleri kontrol grubu ile GIST benzer boyanma yoğunluğu gösteriyorsa; 2+, boyanma yoğunluğu azalmışsa; 1+, boyanma yoksa; 0 olarak yorumlandı. Boyanma G. Di Lorenzo ve ark.'nın (20) uyguladıkları sisteme göre de ölçeklendirildi. Buna göre tümörü oluşturan hücrelerin %10'dan fazlasının kontrol grubu ile benzer immünreaktivite gösterdiği her tümör CD117 için pozitif olarak kabul edildi. Sonuç olarak, %10'dan fazla, sadece 2+ olan grup pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında "SPSS 21,0 for Windows" programı ile yapıldı. Yaş verileri Shapiro-wilk testi ile normal dağılıma uygunluk açısından araştırıldı ve normal dağılıma uyduğu bulundu. Verilerin değerlendirilmesinde PCa gruplarının AR immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılmasında ve PCa gruplarında c-erbB2 ve CD117 immünohistokimyasal boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılmasında eğitimde Ki-kare testi, PCa gruplarının c-erbB2 ve CD117 immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 100 hasta 53-85 yaşları arasında olup yaş ortalaması $69,3 \pm 8,3$ idi. PCa grupları arasında AR ile negatif boyanan olgu yoktu ve AR boyanması açısından PCa grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=6,576$, $p=0,010$). Metastatik PCa grubunda kuvvetli AR pozitifliği diğer gruplardan daha fazlaydı (%85) (Şekil 1), (Tablo 1). c-erbB2 ile benign prostat dokusu olgularının hiçbirinde glandüler hücrelerde boyanma gözlenmedi. PCa olgularında tüm pozitif boyanmalar 2+ idi. 3+ boyanma mevcut değildi (Şekil 2). Gruplar arasında c-erbB2 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=13,333$, $p=0,010$). En fazla pozitiflik metastatik PCa grubunda (%35) idi (Tablo 2). Yüksek riskli PCa ve metastatik PCa grubunda

c-erbB2 pozitif olgu sayısının toplamı toplam c-erbB2 pozitif olgu sayısının %80'ini oluşturmaktaydı (12/15, %80).

CD117 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, benign prostat dokusu olgularında glandüler hücrelerde boyanma gözlenmedi. Gruplar arasında CD117 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=20,496$, $p=0,00004$). Metastatik PCa grubu CD117 ile daha fazla boyanmaktaydı (%65) (Şekil 3), (Tablo 2).

PCa gruplarında c-erbB2 pozitif boyanan 15 olgunun 13 tanesinde (%86,7) AR ile kuvvetli pozitif, 2 tanesinde (%13,3) AR ile zayıf pozitif boyanma mevcuttu. c-erbB2 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PCa grubunun %10'unu ($n=2/20$), orta riskli PCa grubunun %5'ini ($n=1/20$), yüksek riskli PCa grubunun %25'ini ($n=5/20$), metastatik PCa grubunun %25'ini ($n=5/20$) oluşturmaktaydı. PCa grupları arasında c-erbB2 ile AR immünohistokimyasal boyaması benzer özellikte idi ($p > 0,05$).

PCa gruplarında CD117 pozitif boyanan 32 olgunun 24 tanesinde (%75,0) AR ile kuvvetli pozitif, 2 tanesinde (%6,25) AR orta şiddette pozitif ve 6 tanesinde (%18,75) AR zayıf pozitif boyandı. CD117 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PCa grubunun %25'ini ($n=5/20$), orta riskli PCa grubunun %15'ini ($n=3/20$), yüksek riskli PCa grubunun %20'sini ($n=4/20$), metastatik PCa grubunun %60'ını ($n=12/20$) oluşturmaktaydı. PCa grupları arasında CD117 ve AR immünohistokimyasal boyaması benzer özellikte idi ($p > 0,05$).

Tartışma

Prostatik karsinogenezde androjenlerin rolü halen belirsizlik içermesine rağmen ileri evre prostat kanseri tedavisinde tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Androjen baskılama tedavisi, dolaşımdaki androjen konsantrasyonunun

Tablo 1. Prostatik asiner adenokarsinom gruplarının androjen reseptör immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılması

Androjen reseptör				
Gruplar	n	Zayıf pozitif	Orta pozitif	Kuvvetli pozitif
Düşük riskli PCa	20	9 (%45)	1 (%5)	10 (%50)
Orta riskli PCa	20	7 (%35)	4 (%20)	9 (%45)
Yüksek riskli PCa	20	4 (%20)	3 (%15)	13 (%65)
Metastatik PCa	20	3 (%15)	0 (%0)	17 (%85)
Toplam	80	23 (%28,7)	8 (%10,0)	49 (%61,3)

PCa: Prostatik asiner adenokarsinom

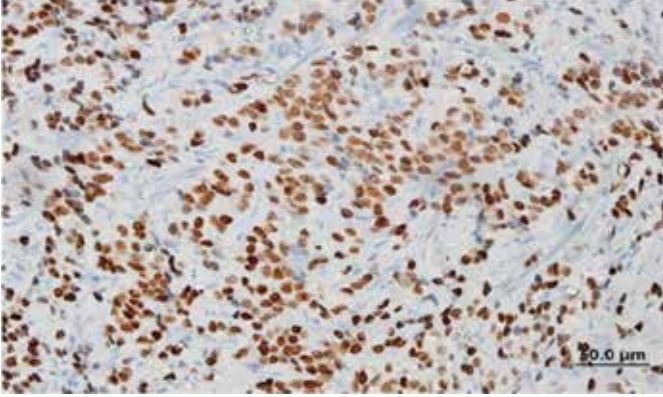
Tablo 2. Prostatik asiner adenokarsinom gruplarının c-erbB2 ve CD117 immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılması

Gruplar	n	c-erbB2		CD117	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Benign prostat dokusu	20	0 (%0)	20 (%100)	0 (%0)	20 (%100)
Düşük riskli PCa	20	2 (%10)	18 (%90)	8 (%40)	12 (%60)
Orta riskli PCa	20	1 (%5)	19 (%95)	5 (%25)	15 (%75)
Yüksek riskli PCa	20	5 (%25)	15 (%75)	6 (%30)	14 (%70)
Metastatik PCa	20	7 (%35)	13 (%65)	13 (%65)	7 (%35)
Toplam	100	15 (%15)	85 (%85)	32 (%32)	68 (%68)

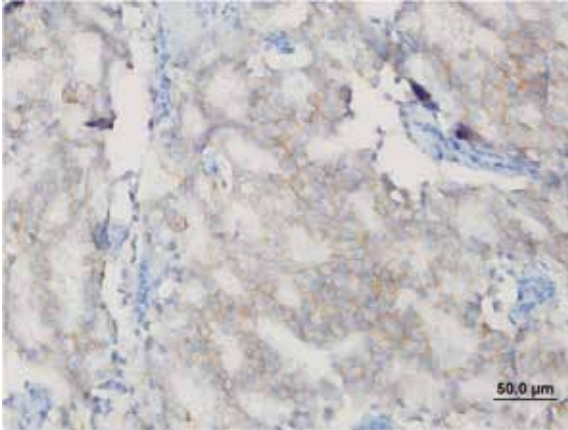
PCa: Prostatik asiner adenokarsinom

azaltılması veya AR'nin aktivasyonunun önlenmesi amacı ile uygulanmaktadır (2,3).

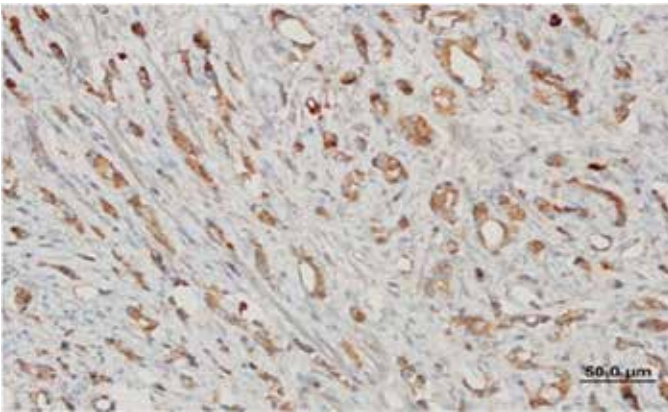
Çalışmalar, ligandla stabilize edilen AR'nin nükleer olduğu, AR boyamasının benign epitel ve stromadakiyle benzer olduğu ve AR protein sentezinin prostat kanserinde benign prostatik hiperplazidekinden daha yüksek olduğu konusunda ortak fikirler ortaya çıkarmışlardır (26,27).



Şekil 1. Prostatik asiner adenokarsinomda androjen reseptörü ile kuvvetli pozitiflik (DAB, x400)



Şekil 2. Prostatik asiner adenokarsinomda c-erbB2 ile 2+ boyanma (DAB, x400)



Şekil 3. Prostatik asiner adenokarsinomda CD117 ile pozitif boyanma (DAB, x400)

İmmünohistokimyasal olarak AR ekspresyonu ilerlemiş PCa'da (28,29) ve hormona dirençli PCa olgularında (30,31) belirgin artmaktadır. Çalışmalar tümör hücrelerinde nükleer AR boyanmasındaki bu artışın, PSA rekürrensinden bağımsız bir prediktör olarak, tek başına, tümör büyümesi ve metastazını yönlendirebileceğini göstermektedir (32).

Li ve ark. (32) RP yapılmış 640 hastada AR ekspresyonunu araştırmışlar ve artmış AR immünopozitifliğini daha yüksek bir malignite derecesi ve daha kötü biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulmuşlardır.

Çalışmamızda, özellikle preoperatif tedavi almamış, düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve metastatik PCa gruplarında AR ekspresyonunu değerlendirdik. Bütün risk gruplarında farklı şiddetlerde AR ekspresyonu mevcuttu ancak en fazla kuvvetli pozitifliği metastatik PCa olgularında gözlemedik (n=17/20, %85). Çalışmamızdaki kuvvetli AR pozitifliğinin metastatik PCa'da anlamlı bir şekilde artmış olması, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, AR'nin daha yüksek bir malignite derecesi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Metastatik PCa tanısı olan hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile hastalık hızlı bir şekilde kontrol altına alınmakta (33,34) ancak hastaların tamamı ortalama 2-5 yılda ADT'ye yanıtız hale gelmektedir (35). ADT ile androjen seviyelerinin etkili bir şekilde düşürülmesine rağmen, hastalıkta progresyon gelişmesi durumunda ise HDPK'den söz edilmektedir (36). HDPK olgularında ise serum PSA düzeyindeki artışın belirlenmesinden sonraki ortalama yaşam süresi 12-18 aydır (4). HDPK hastaları için uygulanacak tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve yeni ilaçlara ihtiyaç vardır (37). Bu hastalarda kullanılabilecek etkin ve kalıcı bir tedavi yönteminin bulunması bir anlamda bu evredeki hastalıkta ortaya çıkan moleküler değişimlerin tanımlanması ile mümkün olabilecektir. Genel olarak bu değişimler içerisinde; kanser hücrelerinin hormonal tedaviler ile sağlanan androjensiz ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürebilme yetenekleri, androjen reseptörlerindeki farklılaşma ve tümör hücrelerinde AR ileti sisteminin dışındaki alternatif yollardan sinyal iletiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardır (4). Prostat karsinogenezinde önemli olan sinyal iletim yollarının daha iyi anlaşılması ile potansiyel olarak etkili, hedefe yönelik birçok yeni ilaç, sinyal iletiminde görev alan birçok molekülün spesifik inhibitörleri araştırılmaktadır (37).

Reseptör protein kinaz sinyalinin inhibisyonu, kanser olgularında, hedefe yönelik tedavide en sık başarının sağlandığı alandır (6). c-erbB2, EGFR ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Yapılan araştırmalar c-erbB2 ile AR arasında spesifik etkileşimler olduğunu ve aşırı c-erbB2 ekspresyonunun ligandan bağımsız olarak AR sinyal oluşumuna aracılık ederek AR'lerini aktive edebileceğini göstermiştir (38,39).

Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, benign prostat dokusunda (9,10), klinik olarak lokalize olan prostat kanserinde (11,12), neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben (12,13,14,15), ve HDPK'de (9,12,13,14,15,17,18) değişik oranlarda c-erbB2 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir. Benign ve malign prostat dokularındaki bu çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu farklılık doku fiksasyon protokollerinin değişkenliği, farklı antikor kaynaklarının kullanımı ve prostat kanserlerinin heterojenliğini kapsayan biyolojik farklılıklarla ilgili olabilir (40,41). Çalışmaların çoğunda olgu sayısının sınırlı olması ve kısa süreli takip nedeniyle prostat kanserinde c-erbB2'nin prognostik önemi tartışmalıdır (8). Isharwald ve ark. (8) çalışmalarında c-erbB2'nin prognostik önemini araştırmışlar ve klinik olarak lokalize PCa hastalarında RP

sonrası uzun dönem takipte c-erbB2 ve DNA indeksi yüksekliğinin hastalık progresyonu, metastaz ve prostat kanserine bağlı ölüm açısından yüksek risk olduğunu göstermişlerdir. Bu parametrelerin klinikopatolojik parametrelerle birlikte prediktif ve uzun dönem prognostik açıdan kullanılabilirliğini düşünmüşlerdir.

Çalışmalarda c-erbB2 ekspresyonunun PCa'nın ileri evrelerine doğru belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir. Hasta popülasyonu ve kullanılan immünohistokimyasal teknikler açısından benzer olan birkaç çalışmada, hastalar, lokalize hastalığı olan ve RP ile tedavi edilen grup (grup 1), RP'den önce hormon tedavisi (neoadjuvan tedavi) alan grup (grup 2) ve hormona dirençli metastatik prostat kanseri olan grup (grup 3) olarak üç gruba ayrılmış ve her grupta c-erbB2 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonunda benzer sonuçlar alınmış ve grup 1'den grup 3'e doğru c-erbB2 ekspresyonunda belirgin artış olduğu gözlenmiştir (13,14,16).

Bizim çalışmamız preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamış hasta gruplarını içermektedir ve düşük risk grubundan metastatik PCa grubuna doğru c-erbB2'nin anlamlı olarak artması ve en fazla artışın da yüksek riskli ve metastatik PCa gruplarında olması bu belirleyicinin daha yüksek bir malignite derecesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Preoperatif tedavi henüz almamış metastatik PCa'lı olgularda c-erbB2'nin yüksek oranlarda saptanıyor olması bu hastalar için yeni bir tedavi seçeneğini de gündeme getirebilir. c-erbB2'yi hedef alan anti-EGFR ajanlar antiandrojenik tedaviye kombine edilebilir ve hastalar bu tedaviden daha uzun sağkalım açısından fayda görebilir.

Çalışmamızda c-erbB2 ekspresyonu olan veya olmayan her olguda AR pozitifliği de mevcuttu. PCa grupları arasında c-erbB2 ile AR immünohistokimyasal boyamasını karşılaştırdığımızda her iki belirleyici ile de boyanma sıklığı benzer bulundu ($p>0,05$). c-erbB2 gibi CD117 de terapötik hedefi olan bir belirleyicidir. Sinyal transdüksiyonunda yer alan, onkogenik yeteneğe sahip diğer reseptör tirozin kinazların yapısına benzer yapıda bir proto-onkogendir. CD117'nin de tanımlanması, bir anlamda, prostat kanserinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı terapötik seçenekler sağlayabilir (20).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmesi ve hasta sayısının az olması nedeniyle farklı tümör tiplerinde CD117 ekspresyonunun prognostik önemi çelişkilidir (19).

Zhao ve ark. (19) çeşitli kanser tiplerinde CD117 ekspresyonunun prognostik önemini geniş bir hasta popülasyonu kullanarak araştırmışlar ve CD117 ekspresyonunun renal karsinom gibi bazı tümörlerde kötü sağkalım için bağımsız prognostik faktör olabileceğini vurgulamışlardır.

Van der Aa ve ark. (42) prostatik duktusların bazal tabakası altında ve düz kas hücreleri arasında çok sayıda CD117 pozitif hücre olduğunu rapor etmişler ve interstisyel hücrelerin normal prostat fizyolojisinde rol oynama olasılıklarının olduğunu düşünmüşlerdir. Imura ve ark. (43) benign prostat dokusu içeren 10 olgu ve BPH içeren 10 olguyu çalışmalarına almışlar ve BPH'li dokularda kit pozitif interstisyel hücrelerin normal prostat dokusuna göre belirgin derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece CD117 aracılı mekanizmaların BPH hastalarında prostatik hücre proliferasyonunu indüklediği yönünde sonuca varmışlardır.

Simak ve ark. (44) çalışmalarında normal prostat, BPH ve adenokarsinom örneklerinin yer aldığı bir seride CD117 ve kit ligandının sentezini rapor etmişlerdir. Dağılımı immünohistokimya ile belirlemişler ama transkript seviyelerini benign ve malign dokuların yer aldığı bir alt seri üzerinde, spesifik RNA problemlerinin

yer aldığı in situ hibridizasyon ile saptamışlardır. Buna göre normal prostat dokusunda CD117 pozitifliğini sadece mast hücrelerinde gözlemlenmişler, 53 BPH olgusunun 9 tanesinde (%17) ve 46 adet adenokarsinom olgusunun da yalnızca 1 tanesinde (%2) epitelyal CD117 immünoreaktivitesi saptamışlardır.

Di Lorenzo ve ark. (20) çalışmalarında RP ile tedavi edilmiş ve preoperatif tedavi almamış yüksek riskli 94 prostatik adenokarsinom olgusunda CD117 ile immünohistokimyasal çalışma yapmışlar ve tüm kanser örneklerinde stromal CD117 sentezi ve olguların 26'sında da beraberinde epitel pozitif CD117 sentezi saptamışlardır.

Çalışmamızda benign prostat dokularında epitelyal CD117 boyanması gözlenmemiştir. PCa gruplarında ise CD117 ekspresyonunun en fazla metastatik PCa grubunda olması bu belirleyicinin yüksek bir malignite derecesi, dolayısı ile kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda PCa grupları arasında CD117 ile AR immünohistokimyasal boyaması açısından da benzer boyanma sıklığı mevcuttur ($p>0,05$).

Anti CD117 ajanı olan imatinib mesilat GİST ve kronik myeloid lösemi hastalarında belirgin klinik aktiviteye sahiptir (45). İmatinib mesilat ile tedavi genelde iyi tolere edilmektedir ve yan etki insidansı düşüktür (46). Prostat kanserinde CD117 pozitifliğinin belirlenmesi, RP'den sonra anti-androjenik tedaviye kombine olarak CD117 hedefli ilaçlar içeren tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesine olanak sağlayabilir (20).

Çalışmamızda, preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamış yüksek riskli ve metastatik prostat kanseri olgularında c-erbB2 ve CD117 ekspresyonunun arttığını gözlemledik. Ayrıca düşük riskli ve orta riskli gruplarda da daha az sayıda olguda c-erbB2 ve CD117 ekspresyonu mevcuttu. c-erbB2 ve CD117 pozitif düşük risk grubu hastaların seyri hastalısız sağkalım ya da total sağkalım açısından araştırılabilir. Bu belirteçler kötü prognozlu hastaların tanımlanmasında kullanılabilir ve c-erbB2 ve CD117 hedefli tedaviler androjen baskılayıcı tedaviye alternatif adjuvan olabilirler.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 30.11.2012 tarih 191 sayılı onayı ile etik kurul onayı alınmıştır. Hasta Onayı: Arşiv materyalinde çalışıldığı için yoktur. Konsept: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Dizayn: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Veri Toplama veya İşleme: Hülya Savaş Mutlu, Filiz Karagöz, Literatür Arama: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Yazan: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (OMÜ BAP) desteği alınmıştır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.
2. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321:419-424.
3. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT 0036). Semin Oncol 1994;21:613-619.

4. Çal Ç, Şimşir A. Prostat kanseri hücrelerinde androjen baskılama tedavisine direnç gelişiminin mekanizmaları. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31:21-30.
5. Aguilar Z, Akita RW, Finn RS, et al. Biologic effects of heregulin/neu differentiation factor on normal and malignant human breast and ovarian epithelial cells. *Oncogene* 1999;18:6050-6062.
6. Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular targeted therapy. *Clin Sci* 2009;117:209-228.
7. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento F, et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3438-3444.
8. Isharwal S, Miller MC, Epstein JI, et al. Prognostic value of Her-2/neu and DNA index for progression, metastasis and prostate cancer-specific death in men with long-term follow-up after radical prostatectomy. *Int J Cancer* 2008;123:2636-2643.
9. Giri DK, Wadhwa SN, Upadhya SN, et al. Expression of NEU/HER-2 oncoprotein (p185neu) in prostate tumors: an immunohistochemical study. *Prostate* 1993;23:329-336.
10. Mellon K, Thompson S, Charlton RG, et al. P53, cerbB2 and the epidermal growth factor receptor in the benign and malignant prostate. *J Urol* 1992;147:496-499.
11. Myers RB, Srivastava S, Oelschlager DK, et al. Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1140-1145.
12. Montironi R, Mazzucchelli R, Barbisan F, et al. HER2 expression and gene amplification in pT2a Gleason score 6 prostate cancer incidentally detected in cystoprostatectomies: Comparison with clinically detected androgen-dependent and androgen-independent cancer. *Hum Pathol* 2006;37:1137-1144.
13. Signoretti S, Montironi R, Manola J, et al. Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1918-1925.
14. Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, et al. Her-2/NEU expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 2001;166:1514-1519.
15. Reese DM, Small EJ, Magrane G, et al. HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2001;116:234-239.
16. Osman I, Sher HI, Drobnjak M, et al. Her-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2643-2647.
17. Calvo BF, Levine AM, Marcos M, et al. Human epidermal receptor-2 expression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1087-1097.
18. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000;55:323-327.
19. Zhao F, Chen Y, Wu Q, et al. Prognostic value of CD117 in cancer: meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:1012-1021.
20. Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento F, et al. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:987-992.
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-974.
22. Mori R, Wang Q, Quek ML, et al. Prognostic value of the androgen receptor and its coactivators in patients with D1 prostate cancer. *Anticancer Research* 2008;28:425-430.
23. Cindolo L, Cantile M, Franco R, et al. Parallel determination of NeuroD1, chromogranin-A, Ki67 and androgen receptor expression in surgically treated prostate cancers. *International Braz J Urol* 2011;37:57-66.
24. Wolff CA, Hammond HE, Hicks DG, et al. Recommendation for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:241-256.
25. Micke P, Basrai M, Faldum A, et al. Characterization of c-kit expression in small cell lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2003;9:188-194.
26. Mohler JL. A role for the androgen receptor in clinically localized and advanced prostate cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:357-372.
27. Qiu YQ, Leuschner I, Braun PM. Androgen receptor expression in clinically localized prostate cancer: immunohistochemistry study and literature review. *Asian J Androl* 2008;10:855-863.
28. van der Kwast TH, Schalken J, Ruizeveld de Winter JA, et al. Androgen receptors in endocrine-therapy-resistant human prostate cancer. *Int J Cancer* 1991;48:189-193.
29. Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sleddens HM, et al. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol* 1994;144:735-746.
30. Gil-Diez de Medina S, Salomon L, Colombel M, et al. Modulation of cytokeratin subtype, EGF receptor, and androgen receptor expression during progression of prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29:1005-1012.
31. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:3550-3555.
32. Li R, Wheeler T, Dai H, et al. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence free survival in prostate: Cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:928-934.
33. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
34. Small EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 17):61-67.
35. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:154-179.
36. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
37. Demirkazık A, Özal G. Prostat kanserinde hedefe yönelik tedavinin yeri. *Üroonkoloji Bülteni* 2010;2:64-68.
38. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999;5:280-285.
39. Mydlo JH, Kral JG, Volpe M, et al. An analysis of microvessel density, androgen receptor, p53 and HER-2/neu expression and Gleason score in prostate cancer. Preliminary results and therapeutic implications. *Eur Urol* 1998;34:426-432.
40. Visakorpi T, Kallioniemi OP, Koivula T, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and ERBB2 (HER-2/Neu) oncoprotein in prostatic carcinomas. *Mod Pathol* 1992;5:643-648.
41. Visakorpi T. New pieces to the prostate cancer puzzle. *Nat Med* 1999;5:264-265.
42. Van der Aa F, Roskams T, Blyweert W, et al. Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? *Prostate* 2003;56:250-255.
43. Imura M, Kojima Y, Kubota Y, et al. Regulation of cell proliferation through a KIT-mediated mechanism in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2012;72:1506-1513.
44. Simak R, Capodice P, Cohen DW, et al. Expression of c-kit and kit-ligand in benign and malignant prostatic tissues. *Histol Histopathol* 2000;15:365-374.
45. Waller CF. Imatinib mesylate. *Resent Results Cancer Res* 2010;184:3-20.
46. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-2398.