Prostat Kanserinde İmmünhistokimyasal Ras ve C-myc Onkogenleri ve p53 Tümör Baskılayıcı Gen Ekspresyonun Klinikopatolojik Parametreler İle İlişkisi

Dr. Diclehan Orhan*, Dr. Özden Tulunay*, Dr. Serpil Dizbay Sak*, Dr. Önder Yaman, Dr. Orhan Göğüş****

ÖZET

Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında incelenen 100 prostat kanseri, 20 benign prostat hiperplazisi(BPH) ve 10 yüksek grade'li prostatik intraepitelyal neoplazi(PİN) olgusu immünhistokimyasal olarak ras, c-myc ve p53 onkogen ekspresyonu açısından değerlendirilmiştir. Kanser olgularında Gleason grade'lemesi yapılmıştır. Olgularda evre, serum PSA düzeyi, prognoz, histolojik grade, immünhistokimyasal ras, c-myc ve p53 ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Evre'nin serum PSA düzeyi ve hasta prognozu ile kuvvetli korelasyon gösterdiği saptamıştır. Serum PSA düzeyinin evre ve Gleason grade'i ile ilişkili olduğu ve önemli bir prognostik parametre olduğu ortaya çıkmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da ileri evredeki olgularda ve kötü prognoz gösteren olgularda Gleason grade'i yüksek bulunmuştur. Ras p21 ekspresyonu BPH ve PİN olgularında izlenmezken, prostat kanserinde %7 oranında izlenmiştir. C-myc ekspresyonu, immünhistokimyasal olarak BPH ve PİN olgularının tamamında gland epitelinde ve kanser olgularının %88'inde malign epitel hücrelerinde gözlenmiştir. BPH olgularında immünhistokimyasal p53 ekspresyonu saptanmamış, PİN olgularında %20, kanser olgularında ise %22 oranında p53 ekspresyonu gözlenmiştir. Ras p21, c-myc ve p53 ekspresyonu ile evre, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ras, c-myc ve p53 gen ürünlerinin immünohistokimyasal ekspresyonunun prognozu belirlemede rolü olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, ras, c-myc, p53, immunohistokimya.

SUMMARY

Concerning of clinicopathologic parameters and the expression of Ras and c-myc oncogens and p53 tumor suppressor gen in the cancer of prostate

Ras p21, c-myc oncoprotein and p53 tumor supressor gene expression in 100 patients with prostatic carcinoma, 20 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and 10 patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) was asessed by immunohistochemistry. The aim of this study was to determine the association between ras, c-myc and p53 expression, tumor stage, serum prostate specific antigen (PSA) level, Gleason grade and prognosis. Seven (7%) of 100 tumors stained positively for ras p21, whereas all BPH and PIN cases were negative for ras p21. C-myc expression was observed in glandular epithelium of all BPH and PIN cases and 88 (88%) prostatic carcinoma cases. There was no immunoreactivity in BPH cases with p53. There was p53 specific immunostaining in 20% of PIN and 22% of prostatic carcinoma cases. There was no correlation between ras p21, c-myc and p53 expression, stage, serum PSA level, Gleason grade and prognosis. This study reveals that immunohistochemical ras, c-myc and p53 expression does not have prognostic value in prostatic carcinoma.

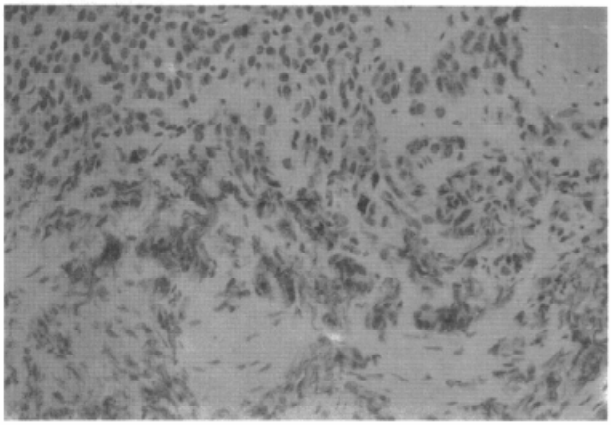
Key Words: Prostatic carcinoma, ras, c-myc, p53, immunohistochemistry.

GİRİŞ

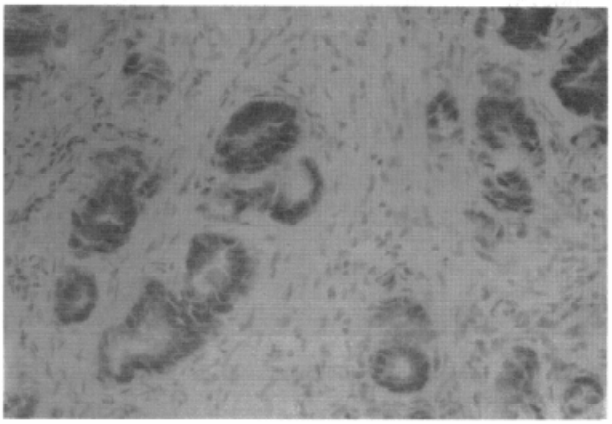
Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen maligniteler arasında yer almaktadır. Ancak prostat kanserinin geniş bir biyolojik davranış spektrumu sergilemesi tek tek bireyler için klinik gidişi saptamayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle son yıllarda prostat kanseri gelişimi ve progresyonunda etkili olan moleküler genetik olaylar ile ilgili çalışmalar yapılarak hastalığın biyolojik davranış özellikleri net olarak saptanmaya çalışılmaktadır.

Hücresel onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı(süpressör) genlerin fonksiyon kaybı çoğu insan kanseri gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır. Hücresel onkogenler tüm memeli hücrelerinde vardır ve normal büyüme ve diferansiasyonda görev alırlar. Bu genler amplifikasyon, virus insersiyonu, translokasyon, mutasyon gibi çeşitli genetik mekanizmalarla aktive olduklarında hücre proliferasyonu artar ve hücrede malign transformasyon gelişebilir. İnsanlarda pek çok tümörde artmış onkogen ekspresyonu veya onkogende

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Ankara
** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD; Ankara



Resim 1: Prostat kanserinde sitoplazmik ras p21 boyanması (x100).



Resim 2 : C-myc ile pozitiflik gösteren tümör hücreleri (x100).

mutasyonel aktivasyon saptanmıştır. İnsan tümörleri ile ilişkisi en fazla belirlenen onkogenlerden ikisi ras ve myc onkogenleridir(1).

Ras onkogen ekspresyonunda artış sonucu normal ras p21 proteininin fazla miktarda üretilmesi veya daha sık olarak ras genindeki nokta mutasyonu ile ras p21 proteininde ortaya çıkan yapısal değişiklik pek çok neoplastik dokuda gösterilmiştir(2,3,4). Gen amplifikasyonu, translokasyon ve mutasyon gibi çeşitli mekanizmalarla aktive olan c-myc onkogeninin uygunsuz ekspresyonu karsinogenez ve tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur(5,6).

Tümör baskılayıcı genler hücresel büyümenin inhibisyonunda rol oynayan proteinleri kodlayarak anormal hücresel proliferasyonu engellerler. Tümör baskılayıcı genin fonksiyon kaybı ile hücrelerde anormal proliferasyon ve neoplastik transformasyon gelişir. p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu insan malignitelerinde en sık görülen genetik değişiklik olarak dikkati çekmektedir(1).

Bu çalışmada immünhistokimyasal yöntemler kullanılarak ras ve myc onkogenleri ile p53 tümör baskılayıcı gen ekspresyonunun prostat kanseri ve ilerlemesindeki rolü incelenmiştir. Ayrıca tümör evresi, grade'i, serum PSA düzeyi ve hasta prognozu ile ras, myc ve p53 gen ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1991-Ocak 1996 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı alan olgular ışık mikroskobu ile yeniden incelenmiş ve ayrıntılı rutin inceleme ve immünhistokimyasal boyamaların uygulanmasına olanak verebilecek 100 olgu çalışmaya alınmıştır. Ayrıca 20 adet BPH ve 10 adet tümör içermeyen yüksek grade'li(grade 2,3) PİN olgusuna ait formalinde tespit edilmiş, parafin bloklar şeklindeki arşiv materyeli çalışma materyeli olarak kullanılmıştır.

Prostat kanseri olgularına ait Hematoksilen-Eozin(HE) boyalı kesitler tekrar değerlendirilerek Gleason grade'leme yöntemine göre grade'lendirilmiştir. Her olgunun Gleason grade'lemesi sonucu belirlenen primer ve sekonder grade'leri toplanarak, tek grade'li tümörlerde ise bu grade'in iki katı alınarak Gleason skoru elde edilmiştir.

İmmünhistokimyasal çalışma için ras p21, c-myc ve p53 gen ürünlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar(Dako, Ylem) kullanılarak streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi ile immünhistokimyasal boyama yapılmıştır.

Pozitif kontrol olarak ras p21 için histiositleri ve mezenşimal hücreleri ras ekspresyonu gösteren normal kolon duvarı kesiti, c-myc için c-myc eksprese ettiği bilinen bir kolon adenokarsinoma kesiti ve p53 için p53 eksprese ettiği bilinen bir larinks karsinomu kesiti kullanılmıştır.

Negatif kontroller boyama basamaklarından primer antikor ile inkübasyon yapılmadan diğer basamaklar uygulanarak sağlanmıştır.

p53 için nükleer, granüler kırmızı renkli boyanma pozitif boyanma olarak kabul edilirken, ras p21 ve c-myc için sitoplazmik, granüler kırmızı renkli boyanma dikkate alınmıştır.

Hücrelerdeki immünhistokimyasal boyanma hem boyanma yoğunluğu, hem de boyanan hücrelerin alanı açısından semikantitatif ve subjektif olarak derecelendirilmiştir.

Ras p21, c-myc ve p53 gen ürünlerinin immünhistokimyasal ekspresyonu ile tümörün evresi, Gleason grade'i, serum PSA düzeyi ve hasta prognozu arasındaki ilişki ve tüm bu parametrelerin birbiri ve hasta prognozu ile ilişkisi Ki-kare, Fisher's exact test, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W Test, t-test ve logistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. $p=0.05$ anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 100 kanser olgusundan 40'ı ile ilgili klinik takip bilgisi elde edilmiştir. Olgular istatistiksel incele-

PROSTAT	Ras p21 (+)	(-)	C-Myc (+)	(-)	p53 (+)	(-)
KANSER(n=100)						
Epitel	7	93	88	12	22	78
Stroma	5	95	2	2	0	100
BPH(n=20)						
Epitel	0	20	20	0	0	20
Stroma	9	11	20	0	0	20
PİN						
Epitel	0	10	10	0	3	7
Stroma	6	4	10	0	0	10

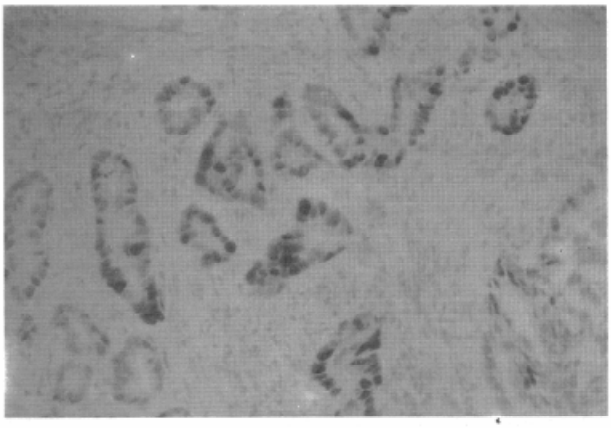
Tablo 1 : Kanser, PİN ve BPH olgularında ras p21, c-myc ve p53 ekspresyonu

PROSTAT KANSERİ	Ras p21 (*) n	%	(-) n	%	İSTATİSTİKSEL TEST	p
EVRE						
LOKALİZE (A.B.C)	5	10	45	90	Ki-kare	0.6
METASTATIK (D)	2	7.1	26	92.9		7
PROGNOZ					Fisher's Exact test	
İYİ	5	23.8	16	76.2		0.1
KÖTÜ	1	5.3	18	94.7		1
GLEASON SKORU						
0-7	5	7.4	63	92.6	Ki-kare	0.8
8-10	2	6.3	30	93.8		4

Tablo 2 : Ras p21 ekspresyonu ile evre, prognoz ve Gleason skoru ilişkisi

PROSTAT KANSERİ	ORTALAMA SERUM PSA DEĞERİ (ng/ml)	İSTATİSTİKSEL TEST	p
Ras p21			
(+)	44.17	Mann-Whitney U	0.92
(-)	50.99	test	
c-myc			
(+)	52.10	t-testi	0.375
(-)	37.18		
p53			
(+)	33.72	t-testi	0.05
(-)	55.74		

Tablo 3 : Ras p21, c-myc ve p53 ekspresyonuna göre serum PSA düzeylerinin dağılımı



Resim 3: Neoplastik asiner yapılar p53 ile nükleer boyanma gosteren tümör hücreleri (x100)

meye olanak vermek amacı ile iyi prognoz gösteren(hayatta ve sağlıklı olanlar) ve kötü prognoz gösteren (progresyon gösteren ve ölenler) hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Olgular istatistiksel değerlendirmeye olanak vermek amacıyla Gleason skoru 0-7 olanlar ve 8-10 olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

İmmünhistokimyasal Bulgular:

Ras p21: Kanser olgularının 7'sinde(%7) ras p21 ile spesifik sitoplazmik kırmızı granüler boyanma elde edilmiştir (Resim 1). Kanser içermeyen 20 BPH ve 10 yüksek grade'li PİN olgusunda epitel hücrelerinin hiçbir olguda ras p21 spesifik boyanma göstermediği, 9 BPH olgusunda ve 6 yüksek grade'li PİN olgusunda ise stromal hücrelerde belirgin boyanma olduğu tespit edilmiştir. Kanser içermeyen 10 adet yüksek grade'li PİN olgusunun 6'sında stromal hücrelerde boyanma görülürken epitel hücrelerinde hiçbir olguda boyanma olmamıştır (Tablo 1). Kanser, BPH ve PİN olguları arasında ras p21 ekspresyonu açısından anlamlı istatistiksel fark saptanamamıştır (Kruskal-Wallis 1-Way Anova,p=0.65). Ras p21 ekspresyonu lokalize evredeki 50 olgudan 5'inde (% 1 0) ve 28 metastatik olgunun 2'sinde(%7.1) saptanmıştır. Gleason skoru düşük(0-7) olan 68 olgunun 5'i (%7.4) ras p21 ile boyanma gösterirken, Gleason skoru yüksek(8-10) olan 3 olgudan 2'si (%6.3) ras p21(+) bulunmuştur. İyi prognoz gösteren olguların %23.8'inde, kötü prognoz gösterenlerin %5.3'ünde ras p21 ekspresyonu saptanmıştır(Tablo 2). Ortalama serum PSA değeri ras p21(+) olgularda 44.17 ng/ml iken ras p21(-) olgularda 50.99 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 3). Buna göre ras p21 ekspresyonu ile evre, Gleason grade'i, prognoz ve serum PSA düzeyi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanamamıştır.

C-Myc: Bu çalışmada 88(%88) kanser olgusunda c-myc ile immünspesifik boyanma gözlenmiştir. Boyanma sitoplazmik granüler görünümde olup tümör hücrelerinde izlenmektedir (Resim 2). Kanser içermeyen 20 adet BPH ve 10 adet yüksek grade'li PİN olgusunun tamamında prostatik epitel

PROSTAT KANSERİ	C-myc (+) n	%	(-) n	%	İSTATİSTİK SEL TEST	p
EVRE						
LOKALİZE (A,B,C)	46	92	4	8	Fisher's Exact test	0.17
METASTATİK (D)	23	82.5	5	17.5		
PROGNOZ					Fisher's Exact test	
İYİ	20	95.24	1	4.76		0.46
KÖTÜ	17	89.47	2	10.53		
GLEASON SCORE						
0-7	59	86.76	9	13.24	Fisher's Exact test	0.42
8-10	29	90.63	3	9.37		

Tablo 4 : C-myc ekspresyonu ile evre, prognoz ve Gleason skoru ilişkisi

PROSTAT KANSERİ	C-myc (+) n	%	(-) n	%	İSTATİSTİK SEL TEST	p
EVRE						
LOKALİZE (AB,C)	13	26	37	74	Ki-kare	0.42
METASTATİK (D)	5	17.9	23	82.1		
PROGNOZ					Fisher's Exact test	
İYİ	7	33.3	14	66.7		0.08
KÖTÜ	2	10.5	17	89.5		
GLEASON SCORE						
0-7	14	20.6	54	79.4	Ki-kare	0.62
8-10	8	25	24	75		

Tablo 5 : p53 ekspresyonu ile evre, prognoz ve Gleason skoru ilişkisi

hücrelerinde, prostatik üretraya ait değişici epitel hücrelerinde ve stromal elemanlarda c-myc ile boyanma saptanmıştır. Kanser içermeyen 10 yüksek grade'li PİN olgusunun hepsinde c-myc ile epitelyal ve stromal boyanma mevcuttur (Tablo 1). Kanser olguları ile BPH ve PİN olguları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Kruskal-Wallis1-Way Anova,p=0.23).

Lokalize evredeki 50 olgudan 46'sında(%92), metastatik evredeki 28 olgunun 23'ünde(%82.5) c-myc ile boyanma izlenmiştir. Gleason skoru düşük(0-7) olan 68 olgunun 59'u (%86.76) c-myc ile boyanma gösterirken, Gleason skoru yüksek(8-10) olan 32 olgudan 29'u (%90.63) c-myc(+) bulunmuştur. İyi prognoz gösteren 21 olgudan 20'sinin(%95.24), kötü prognoz gösteren 19 olgudan 17'sinin(%89.47) c-myc eksprese ettiği izlenmiştir(Tablo 4). Ortalama serum PSA değeri c-myc(+) olgularda 52.10 ng/ml iken, c-myc(-) olgularda 37.18 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 3). Bu sonuçlara göre, immünhistokimyasal c-myc ekspresyonu ile evre, Gleason grade'i, prognoz ve serum PSA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

p53: Kanser olgularının 22'sinde (%22) immünhistokimyasal olarak p53 ekspresyonu saptanmıştır. p53 spesifik boyanma tümör hücre nükleuslarında izlenmiştir (Resim 3). Dört olguda tümöre komşu PİN alanlarında p53 ile boyanma dikkati çekmiştir. Kanser içermeyen 20 adet BPH olgusunun hiçbirisinde prostatik epitelde boyanma gözlenmemiştir. Kanser içermeyen 10 adet yüksek grade'li PİN olgusu incelendiğinde 2'sinde epitel hücrelerinin %5'inden azı olmak üzere p53 ekspresyonu saptanmıştır (Tablo 1). Kanser, BPH ve PİN olguları arasındaki p53 ekspresyon farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(Kruskal-Wallis 1-Way Anova,p=0.26).

Lokalize evredeki kanser olgularının %26'sı ve metastatik evredeki kanser olgularının % 17.9'u p53 ekspresyonu göstermektedir. Gleason skoru düşük olan olguların %20.6'sı p53(+) iken, Gleason skoru yüksek olanlarda %25 olgu p53 eksprese etmektedir. p53 ekspresyonu iyi prognoz gösteren olguların %33.3'ünde, kötü prognoz gösterenlerin ise %10.5'inde gözlenmiştir (Tablo 5). Ortalama serum PSA değeri p53(+) olgularda 33.72 ng/ml iken, p53(-) olgularda 55.74 ng/ml olarak bulunmuştur(Tablo 3). İstatistiksel olarak evre, Gleason grade'i, prognoz ve serum PSA düzeyi ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Prostat kanserinin klinik seyrinde belirgin kişisel farklılıklar olması ve prognozu etkileyen faktörlerin her zaman net olarak saptanamaması araştırıcıları bu yönde yeni parametreler araştırmaya yönlendirmiştir. Son yıllarda moleküler patolojideki gelişmelerle birlikte prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan genetik değişiklikler araştırılmaya başlanmıştır.

Karsinogenez çok basamaklı kompleks bir olaydır(7). Hayvan deneyleri prostat kanseri gelişiminde de çok basamaklı genetik değişikliklerin gerekli olduğunu göstermiştir. Farelerin normal prostat hücrelerinde tek bir onkogenin (ras) aktivasyonunun transformasyon için yeterli olmadığı, ikinci bir onkogenin (c-myc) aktivasyonunun da transformasyon için gerekli olduğu bildirilmiştir. Hatta birkaç onkogen aktivasyonuna ek olarak tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunun da transformasyonda rolü olduğu belirtilmektedir(8,9). Spesifik genetik değişikliklerin prostat kanseri evre ve differansiasyonu ile ilişkili olabileceği ve klinik seyirdeki kişisel farklılıkların da bu şekilde açıklanabileceği üzerinde durulmaktadır. Ancak bu hipotezi destekleyecek kesin bulgular henüz saptanamamıştır.

Prostat tümörlerinde 8,10 ve 16. kromozomlarda allel kaybı sık olarak saptanmaktadır(9).

Ras onkogeninin aktivasyonu insan tümörlerinin %15-30'unda saptanmıştır(10,11,12). Ras genindeki mutasyon moleküler biyolojik yöntemlerle saptanabilir. Ras gen ekspresyonunun immünhistokimyasal yöntemlerle saptanabilirliği ile DNA sekans analizi ile saptanan ras mutasyon var-

lığı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(13,14). Bu bulgudan giderek bu vaka serisinde de immünhistokimyasal yöntemle ras gen ekspresyonu araştırılmıştır. Akciğer, tiroid, meme, mide, kolon, over kanseri gibi pek çok tümörde ras gen aktivasyonu saptanmış ve genel olarak bu tümörlerin çoğunda ileri evre, metastaz potansiyeli, histolojik dediferansiasyon, tümör derinliği gibi kötü prognoza işaret eden parametreler ile ras p21 ekspresyonunun korelasyon gösterdiği bulunmuştur (10,11,12,15,16). Prostat kanseri gelişiminde ras gen aktivasyonunun rolü konusunda çelişkili sonuçların alınması ırk ve/veya çevresel faktörlerin farklılığına bağlı olabileceği gibi prostatik neoplazilerin heterojen tabiatından da kaynaklanabilir(9). ABD'de yapılan araştırmalarda prostat kanserinde tespit edilebilen ras gen mutasyonunun düşük oranda(%5) olduğu bulunmuştur(9,13). Bu çalışmada ras p21'in immünhistokimyasal olarak ekspresyonu prostat kanserlerinin %7'sinde saptanmıştır. Ancak sadece %2 tümörde tümör hücrelerinin %5'ten fazlasının ras p21 ile boyanma gösterdiği dikkati çekmiş, buna göre bu çalışmanın sonuçları ras gen aktivasyonunun prostat kanserinde nadir bir olay olduğunu düşündürmektedir. Viola ve ark. normal prostat ve BPH gösteren prostat epitelinde immünhistokimyasal olarak ras p21 ekspresyonu olmadığını, neoplastik epitelin ise yüksek oranda ras p21 ekspresyonu gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu bulguya dayanarak immünhistokimyasal ras p21 ekspresyonu ile prostat lezyonlarında benign-malign ayrımı yapılabileceğini ileri sürmüşlerdir(17). Buna karşılık non-neoplastik ve neoplastik prostat epitelinde immünhistokimyasal ras p21 ekspresyonu açısından anlamlı bir farkın bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur(9,18). Bu çalışmada ise Viola ve ark.nın bulgularına benzer şekilde hem tümöre komşu alanlarda hem de tümör içermeyen BPH olgularında benign prostat epitelinde ras p21 ekspresyonu bulunmamaktaydı. Preneoplastik lezyonlar olarak kabul edilen HGPİN olgularında da ras p21 ekspresyonuna rastlanmamıştır. İstatistiksel değerlendirme sonucunda neoplastik, preneoplastik ve non-neoplastik prostat lezyonları arasında ras p21 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmaması prostat lezyonlarının benign-malign ayrımında ras immünreaktivitesinin yardımcı olamayacağını göstermektedir.

Normal hücresel büyüme ve proliferasyonda rolü olduğu bilinen ras p21 proteini sadece neoplastik dokularda değil, bu çalışmada da gözlendiği gibi normal dokularda da eksprese edilmektedir(10,11). Bu bulgu normal hücrelerin büyümesinde de ras p21'in rolü olması ile açıklanabilir.

Literatürde ras p21 ekspresyonu ile prostat kanseri evresi, Gleason grade'i ve prognozu arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bildirilmiştir(9,15,16,19). Bu çalışmada lokalize ve metastatik evredeki olgular arasında ras p21 ekspresyon farkı saptanmamıştır. Aynı şekilde grade, prognoz ve serum PSA düzeyi ile ras p21 ekspresyonu arasında korelasyon bulunamamıştır.

C-myc onkogeni normal hücrelerde mitojenik cevabın bir parçası olarak eksprese edilmektedir, fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Pek çok tümörde c-myc ekspresyon artışı saptanmıştır. Prostat kanseri ve c-myc onkogeni ile ilgili yayınlarda genellikle moleküler biyolojik metodlar kullanılmıştır ve immünhistokimyasal metodun kullanıldığı araştırmanın az sayıda olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmada prostat kanseri, PİN ve BPH olgularında immünhistokimyasal c-myc ekspresyonu araştırılmış, hem non- neoplastik, hem de neoplastik prostat dokusunda immünhistokimyasal c-myc ekspresyonu saptanmıştır. Bu konudaki literatür incelendiğinde c-myc onkogen ürününün BPH gelişiminde rol oynadığı, ancak malign transformasyon için diğer onkogen ve tümör baskılayıcı genlerle birlikte hareket etmesi gerektiği fikri ortaya çıkmaktadır(8,9,20,21). Evre, Gleason grade'i ve serum PSA düzeyi gibi prostat kanseri için prognostik önem taşıyan parametreler ile korelasyonu saptanamayan c-myc ekspresyonunun prognoza ilişkin de önemli bilgi sağlamadığı görülmüştür.

İnsan tümörlerindeki en sık genetik değişiklik olarak bilinen p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları immünhistokimyasal p53 proteini ekspresyonu ile koreledir. Ancak p53 geninde delesyon ile kayıp sözkonusu ise p53 proteini sentezlenemeyeceğinden p53 genindeki delesyonları immünhistokimyasal olarak saptamak mümkün değildir(8,15).

Prostat kanserinde p53'ün rolüne ait yayınlarda p53 mutasyon sıklığı %2-79 arasında değişen geniş bir aralıkta seyretmektedir(8,22). Bu kadar farklı sonuçların elde edilmesi kullanılan primer antikora, fiksasyon süresine ve p53 immünreaktivitesinin değerlendirilmesine bağlı olabilir. Bu çalışmada prostat kanseri olgularının %22'sinde p53 boyanması izlenmiş olup sadece %12 tümörde tümör hücrelerinin %5'inden fazlası p53 eksprese etmektedir. Bu bulgular p53 mutasyonunun prostat kanserinde nadir olduğu görüşünü desteklemektedir. İstatistiksel olarak BPH, PİN ve prostat kanseri olguları arasında immünhistokimyasal p53 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmasa da BPH'lerinin hiçbirisinde p53 immünreaktivitesinin olmayışı, malignite açısından net kararın verilemediği olgularda immünhistokimyasal p53 ekspresyonunun maligniteyi telkin edebileceği düşünülmektedir. Genellikle p53 ekspresyonunun ileri evre, yüksek Gleason grade'i ve kötü prognoz ile korelasyon gösterdiği üzerinde durulmaktadır(8,22,23). Bizim olgularımızda evre, Gleason grade'i ve prognoz ile p53 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde hasta sayısı arttıkça p53 ekspresyonu ile hasta prognozu arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu nedenle geniş hasta grubunda p53-prognoz ilişkisini araştırmak anlamlı sonuçlar vermektedir. p53 genindeki delesyon immünhistokimyasal olarak saptanamadığından p53 inaktivasyonunu kesin olarak saptamak için immünhistokimyaya ek olarak diğer moleküler biyolojik yöntemlerin de kullanılması gerekmektedir(8,24).

KAYNAKLAR

1. Duffy MJ: Cellular oncogenes and Supressor genes as prognostic markers in cancer, Clin Biochem 1993;26:439-447.
2. Bos JL: The ras gene family and human carcinogenesis, Mut Res 1988; 195:255- 271 .
3. Bos JL: Ras oncogenes in human cancer:A review, Cancer Res 1989;49:4682- 4689.
4. Sistonen L, Alitala K: Activation of ras oncogenes by mutations and amplification, Ann Clin Res 1986;18:297-303.
5. Steward J, Evan G, Watsan J, Sikora K: Detection of the c-myc oncogene product in colonic polyps and carcinomas, Br J Cancer 1986;53:1-6.
6. Prins J, De Vries EGE, Mulder NH: The myc family of oncogenes and their presence and importance in small-cell lung carcinoma and other tumor types, Anticancer Res 1993;13:1373-1385.
7. Alberts B, Bray D, Lewis J, RaffM, Roberts K, Watson JD: Cancer: Molecular Biology of the Cell, 3. bası, 1994, Garland Publishing, New York, p:1255-1294.
8. Fox SB, Persad RA, Royds J, Kore RN, Silcocks PB, Collins CC: p53 and c-myc Expression in Stage AI Prostatic Adenocarcinoma: Useful Prognostic Determinants?, J Urol 1993;150:490-494.
9. Isaacs WB: Molecular genetics of prostate cancer, Cancer Surveys, 1995;25:357- 379.
10. Chan VTW, McGee JO'D: Cellular oncogenes in neoplasia: J Clin Pathol 1987;40:1055-1063.
11. Harada M, Akita DH, Miyamotto H, Kuzumaki N, Kawakami Y: Prognostic significans of the expression or ras oncogene product in non-small cell lung cancer, Cancer 1992;69: 72-77.
12. Miyamoto H, Harada M, Isobe H, Akita HD, Haneda H, Yamaguchi E, et al: Prognostic value of nuclear DNA content and expression of ras oncogene product in lung cancer, Cancer Res 199I ; 51:6346-63 50.
13. Konishi N, Hiasa Y, Matsuda H, Tao M, Tsuzuki T, Hayashi I, et al: Intra-tumor cellular heterogenity and alterations in ras oncogene and p53 tumor suppressor gene in human prostate carcinoma, Am J Pathol 1995;147:1 1 12-1222.
14. Magrisso IJ, Richmond RE, Carter JH, Pross CD, Gilfillen RA, Carter HW: Immunohistochemical Detection of ras, jun, fos, and p53 oncoprotein expression in human colorectal adenomas and carcinomas, Lab Invest 1993;69: 674-681.
15. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: Male genital system: Robbins Pathologic Basis of Disease. 6. bası, 1999, WB Saunders, Philadelphia, p: 1011-1034.
16. Sumiya H, Masai M, Akimoto S, Yatani R, Schimazaki J: Histochemical examination of expression of ras p21 protein and R 1881-binding protein in human prostatic cancers, Eur J Cancer 1990;26:786-789.
17. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Finkel G, Lundy J, et al: Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer, N Eng J Med 1986;314:133-137.
18. Varma VA, Austin GE, O'Connell AC: Antibodies to ras oncogene p2l proteins lack immunohistochemical specificity for neoplastic epithelium in human prostate tissue, Arch Pathol Lab Med 1989;1 13:16-19.
19. Theodorescu D, Cornil I, Fernandez BJ, Kerbel RS: Overexpression of normal and mutated forms of HRAS induces orthotopic bladder invasion in a human transitional cell carcinoma, Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9047-9051.
20. Hermeking H, Eick D: Mediation of c-Myc-Induced apoptosis by p53, Science, 1994;265:2091-2093.
21. Kokontis J, Takakura K, Hay N, Liao S: Increased androgen receptor activity and altered c-myc expression in prostate cancer cells after long term androgen deprivation, Cancer Res 1994;54:1566-1573.
22. Dinjens WNM, Van Der Weiden MM, Schroeder FH, Bosman FT, Trapman J: Frequency and Characterization of p53 Mutations in Primary and Metastatic Human Prostate Cancer, Int J Cancer 1994;56:630-633.
23. Thomas DJ, Robinson M, King P, Hasan T, Charlton R, Martin J, et al: p53 expression and clinical outcome in prostate cancer, Br J Urol 1993;72:778-781.
24. Hall MC, Zagars GK, Navone NM, Eschenbach AC, Troncoso P, Conti JC, et al.: Frequency and characterization of p53 mutations in clinically localized prostate cancer, Urology 1995;45:470-475.