

## بررسی بیان نشانگر HMWCK در هیپرپلازی خوش خیم و آدنوکارسینومای پروستات با روش هیستولوژی و ایمونوهیستوشیمی

دکتر رحیم گل محمدی<sup>۱\*</sup>، دکتر محمد رضا مهاجری<sup>۲</sup> و مطهره گل محمدی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
۲. پاتولوژیست بیمارستان شهید صدوقی اصفهان، اصفهان، ایران
۳. دانشجوی رشته زبان و ادبیات انگلیسی، دانشگاه حکیم سبزواری، ایران

### چکیده

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۲۴  
تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۱۴

**سابقه و هدف:** درباره میزان بیان نشانگر High molecular weight cytokeratin (HMWCK) در هیپرپلازی خوش خیم پروستات Benign prostatic hyperplasia (BPH) و آدنوکارسینومای پروستات اطلاعات ضدونقیضی گزارش شده است. هدف از این مطالعه تعیین میزان بیان نشانگر HMWCK در BPH و آدنوکارسینومای پروستات با شاخص‌های آسیب‌شناسی و بافتی در غدد پروستات با روش ایمونوهیستوشیمی است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه توصیفی-تحلیلی روی ۷۹ نمونه غدد خوش خیم BPH و آدنوکارسینومای پروستات انجام شده است. پس از ثابت کردن نمونه‌ها در فرمالین، پاساژ بافتی و مقطع‌گیری انجام شد. سپس، اسلایدها با هماتوکلین و وائوزین رنگ‌آمیزی و نمونه‌های بدخیمی را پاتولوژیست بر پایه گلیسون اسکور طبقه‌بندی کرد. بیان نشانگر HMWCK با روش ایمونوهیستوشیمی را دو نفر (دو سوکور) انجام دادند. داده‌ها با آزمون کای دو تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** از ۷۹ نمونه مورد مطالعه ۴۳ مورد هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) و ۳۶ مورد آدنوکارسینومای پروستات بود. از ۴۳ نمونه BPH ۴۰ مورد از نظر نشانگر HMWCK مثبت و سه نمونه منفی بود. از ۳۶ نمونه آدنوکارسینومای پروستات ۳۵ نمونه از نظر بیان نشانگر HMWCK منفی و یک مورد مثبت بود. بیشتر نمونه‌های بدخیم در گلیسون اسکور بالا قرار داشت. از نظر آماری ارتباط معناداری بین نوع نمونه خوش خیم BPH و آدنوکارسینومای پروستات با نشانگر HMWCK مشاهده شد ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بیان نشانگر HMWCK در تشخیص دقیق و افتراقی بافت خوش خیم از آدنوکارسینومای پروستات، همچنین پیش‌آگهی بیماری کمک‌کننده و مفید خواهد بود.

### کلیدواژه‌ها:

ایمونوهیستوشیمی، آدنوکارسینومای پروستات، هیپرپلازی خوش خیم پروستات، HMWCK

### مقدمه

در میان‌سالگی عموماً درگیر هیپرپلازی خوش خیم (Benign prostatic hyperplasia (BPH) می‌شود. در پیری BPH یکی

غده پروستات یکی از مهم‌ترین غدد در جنس مذکر است که

\* نویسنده مسئول: دکتر رحیم گل محمدی

نشانی: سبزوار، پردیس دانشگاه، دانشکده پزشکی سبزوار

تلفن: ۵۱۴۴۰۱۸۳۲۶ - دورنگار: -

رایانه: Rahimgolmohammadi@Yahoo.com

شناسه ORCID: 0000-0002-1741-8919

یکی از این روش‌ها، به کارگیری روش ایمونوهیستوشیمی در تشخیص است که با استفاده از بیان نشانگر high molecular weight cytokeratin (HMWCK) ممکن می‌شود. پایه و اساس بررسی بیان این نشانگر HMWCK واکنش‌های آنتی ژن و آنتی‌بادی است که تا حدی زیادی در تشخیص زود هنگام و دقیق مؤثر است، چون تومورهای خوش‌خیم غده پروستات BPH حاوی سلول‌های بازال است که عمدتاً با نشانگر HMWCK در رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمونوهیستوشیمی رنگ قهوه‌ای می‌گیرد. بدین ترتیب، نمونه‌های خوش‌خیم (benign gland) را از بدخیم (cancerous gland) تا حد زیادی متمایز می‌کند [۱۰-۱۲].

گزارش‌هایی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد در بعضی سرطان‌های پروستات، به‌طور نادر، سلول‌های قاعده‌ای ایجاد می‌شود [۱۳] که در این حالت نشانگر HMWCK در چنین بافت‌هایی مثبت می‌شود. به همین دلیل است که در مورد میزان بیان این نشانگر در تومورهای بدخیم پروستات از نواحی مختلف جهان اطلاعات ضدونقیضی گزارش شده است [۱۴، ۱۵]. گزارش‌های جدید بررسی این نشانگر را در پیش‌آگهی مثبت و مهم قلمداد می‌کند [۱۶، ۱۷]. از طرفی، در مورد میزان بیان این نشانگر HMWCK در BPH و آدنوکارسینومای پروستات از ایران گزارشی نشده است. لذا، این مطالعه طراحی شد تا میزان بیان نشانگر HMWCK در غده خوش‌خیم و آدنوکارسینومای پروستات در شهر اصفهان به روش ایمونوهیستوشیمی بررسی شود.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی است که به صورت مقطعی روی ۷۹ نمونه مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های شهر اصفهان در سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۵ انجام شده است. پس از عمل جراحی و برداشتن غده پروستات، نمونه‌ها در فرمالین ۱۰ درصد ثابت شد. بعد از پاساژ بافتی، نمونه‌ها در پارافین قالب‌گیری و در مراحل بعدی روش‌های معمول بافتی مقاطع ۵ میکرونی از تمام نمونه‌ها تهیه شد [۱۸-۲۰]. سپس، با هماتوکسیلین و اتوزین (H/E) اسلایدها رنگ‌آمیزی و مقاطع از نظر وجود هیپرپلازی ندولار و بدخیمی با میکروسکوپ نوری بررسی شد. نمونه‌های بدخیم بر مبنای gleason grading system (Score) تقسیم شد. در این تقسیم‌بندی مقاطع بر اساس آرشیستکت بافتی و میکروسکوپی به اسکور گلیسون‌های ۱ تا ۹ تقسیم شد. توضیح اینکه هر چه اسکور گلیسون از مقاطع تهیه‌شده کمتر باشد، به بافت طبیعی نزدیک‌تر است. در مقابل، هر چه گلیسون اسکور در بافت

از مهم‌ترین بیماری‌های دستگاه ادراری و تناسلی در جنس مذکر است که مشکلات بالینی متعددی از جمله انسداد پیشابراه را در پی دارد [۱].

در گارگ و همکاران [۲] روی ۳۶۴ بیمار مبتلا به بیماری پروستات مراجعه‌کننده به مراکز درمانی نشان می‌دهد که در ۲۸۵ نفر از بیماران ۷۸/۳ درصد از BPH نوع هیپرپلازی و ۲۲/۷ درصد بدخیم بوده است.

از طرفی، یکی از ویژگی‌های بافت غده پروستات این است که با افزایش سن میزان بدخیمی در آن افزایش می‌یابد. شایع‌ترین شکل بدخیمی در این غده آدنوکارسینومای پروستات است [۳]. سرطان پروستات دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جنس مذکر محسوب می‌شود. از ویژگی سرطان پروستات تهاجم و متاستاز به اعضای مجاور غده پروستات، اسکلت محوری بدن (ستون مهره‌ها)، سیستم عصبی مرکزی و حتی بافت‌های دوردست مانند حلق است [۴، ۵].

گزارش‌ها نشان می‌دهد که تشخیص BPH از آدنوکارسینومای پروستات با روش‌های معمول آزمایشگاهی گاه مشکلات تشخیصی به همراه دارد. این مسئله خود ناشی از ویژگی این غده است که می‌توان به وجود آدنوم‌ها، هیپرتروفی‌های خوش‌خیم، آتروفی‌ها و هیپرپلازی‌های سلول‌های بازال و آتیپیکیتی در این غده اشاره کرد [۶، ۷]. به علاوه، بررسی‌های میکروسکوپی و ایمونوهیستوشیمی Kryvenko نشان می‌دهد که تکثیر در غدد کوچک شبه پروستات (small cell-like glandular proliferation of prostate) ایجاد شده ضایعه‌ای بدخیم به حساب نمی‌آید. در نتیجه بررسی‌های آسیب‌شناسی دقیق‌تری می‌طلبد که در فرایند بافتی و پاتولوژی باید به آن توجه داشت [۸].

پایه و اساس تشخیص سرطان پروستات از جمله آدنوکارسینومای پروستات و تمایز آن از غدد خوش‌خیم بررسی سیتولوژی، آرشیستکت (architect) و تصاویر پاتولوژی است که در فرایند هیستولوژی بعد از نمونه‌برداری یا برداشتن غده پروستات از بافت تهیه می‌شود [۷]. به منظور کاهش خطا و ارتقای دقت ضروری و لازم به نظر می‌رسد که در کنار روش‌های معمول تشخیص بافت‌شناسی و آسیب‌شناسی غده پروستات از بیان نشانگرهای استفاده شود که در تشخیص زود هنگام و افتراقی (بافت خوش‌خیم از بدخیم) کمک‌کننده باشد. گزارش‌های جدید اهمیت این موضوع را بیشتر نشان می‌دهد، زیرا آدنوکارسینومای غده پروستات با اسکورهای پایین‌تر از ۶ نیز به بافت‌های مجاور هجوم می‌برد و ایجاد متاستاز می‌کند که از نظر بالینی و پیش‌آگهی مهم است [۹].

### یافته‌ها

نتایج دموگرافیکی و آسیب‌شناسی و درجه‌بندی گلیسون از ۷۹ نمونه مورد مطالعه که به بیمارستان‌های شهر اصفهان مراجعه کرده بودند پس از بررسی بافتی، سیتولوژی و آسیب‌شناسی ۴۳ مورد خوش خیم (BPH) تشخیص داده شد. میانگین سن بیمارانی که به بیماری خوش خیم غده پروستات مبتلا بودند  $66/72 \pm 10/14$  بود. حداقل سن ۳۹ و حداکثر سن ۷۶ سال بود. از ۴۳ نمونه هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) ۳۶ نمونه از نوع هیپرپلازی ندولار بود. دو نمونه علاوه بر هیپرپلازی ندولار دارای التهاب مزمن بود. چهار نمونه از نوع هیپرپلازی کوچک آتیپیکال آسینار و یک نمونه از نوع آتروفی پروستات بود. ۳۶ مورد بدخیم (شامل ۳۳ نمونه از نوع آدنوکارسینومای پروستات و سه نمونه ترکیبی از هر دو نوع بافت هیپرپلازی (خوش خیم) و سلول‌های بدخیم) بود. میانگین سن بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای پروستات  $68/63 \pm 13/49$  بود. حداقل سن ۳۰ و حداکثر سن ۸۵ سال بود. بر مبنای درجه‌بندی (score) گلیسون نمونه‌های بدخیم پروستات (آدنوکارسینومای پروستات) به ترتیب زیر بود: پنج مورد در گلیسون اسکور  $2+2=4$ ، پنج نمونه در اسکور  $1+2=3$ ، هجده نمونه در  $3+2=5$ ، شش نمونه در اسکور  $3+3=6$ ، و دو مورد در اسکور  $5+4=9$  (جدول ۱).

نتایج نشانگر HMWCK در نمونه‌های BPH و آدنوم کاسینومای پروستات به ترتیب زیر است. از ۴۳ نمونه ابتلا به BPH در ۴۰ مورد نشانگر HMWCK در سلول‌های بازال غدد خوش خیم پروستات مشخص شد. سیتوپلاسم سلول‌هایی که این نشانگر در آن‌ها بیان شده بود رنگ قهوه‌ای به خود گرفته بود (شکل ۱ و ۲). در سه نمونه خوش خیم این نشانگر HMWCK مشاهده نشد که یکی از نمونه‌ها مربوط به بیماری بود که دچار آتروفی پروستات بود. دو نمونه دیگر مربوط به بیماری بود که با التهاب غده پروستات همراه بودند. در اکثر نمونه‌های آدنوکارسینومای غده پروستات بیان نشانگر HMWCK منفی و تنها در یک نمونه مثبت بود. در تمام غدد سالم که کنترل مثبت استفاده شد بیان نشانگر HMWCK مثبت بود (شکل ۱ و ۲). بین نوع نمونه خوش خیم BPH و نمونه بدخیم آدنوکارسینومای پروستات و بیان نشانگر HMWCK از نظر آماری ارتباط معناداری مشاهده شد ( $p < 0/001$ ).

بین بیان بالای نشانگر HMWCK در بافت هیپرپلازی خوش خیم غده پروستات نسبت به بافت بدخیم آدنوکارسینومای غده پروستات ارتباط معناداری مشاهده شد.

بدخیم پروستات بیشتر باشد، قدرت تهاجمی بافت بیشتر و پیش‌آگهی آن کمتر است. در پایان از مقاطع تهیه‌شده با میکروسکوپ نوری Advance motic plus 2 تصویر گرفته شد [۲۱، ۲۲].

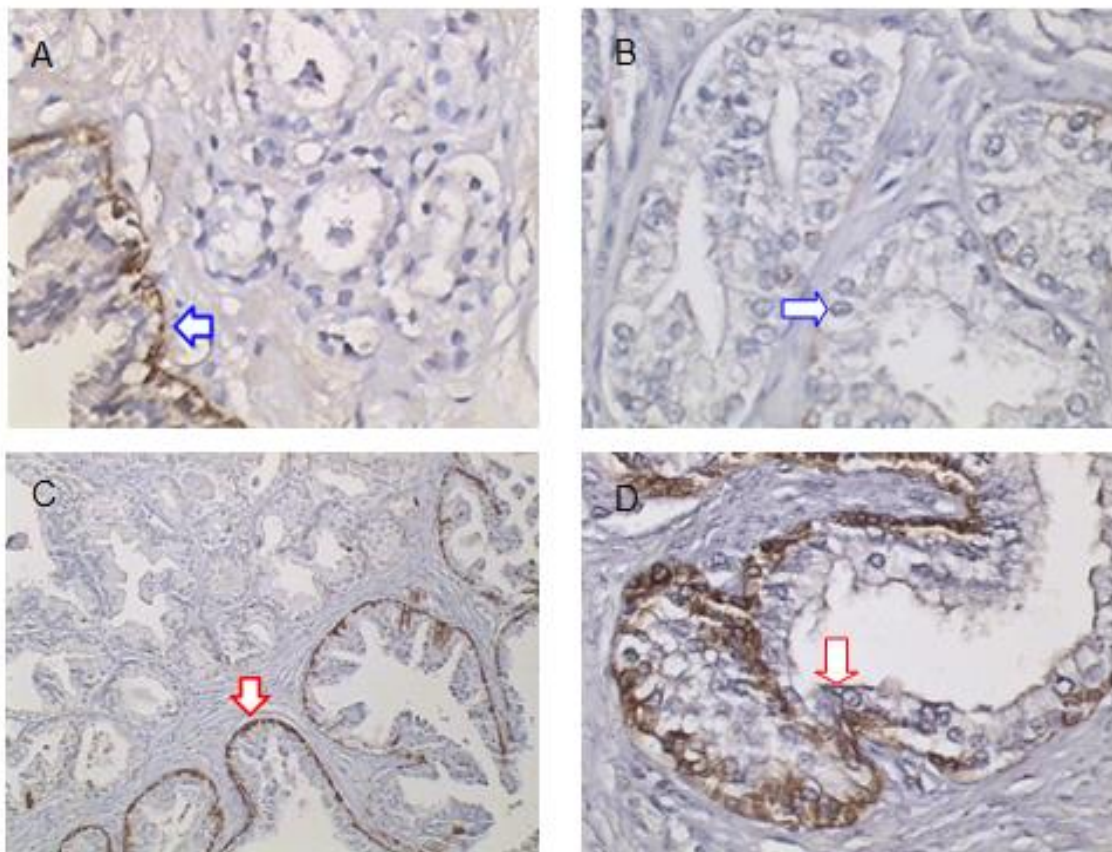
بررسی بیان نشانگر HMWCK به ترتیب ذیل در مقاطع نمونه‌ها انجام شد. مراحل انجام کار ایمونوهیستوشیمی برای نشانگر HMWCK طبق دستور کیت Dako Cytomation (دما و غلظت‌های آنتی‌بادی مخصوص نشانگر HMWCK) انجام گرفت که به‌طور خلاصه به ترتیب زیر انجام شد. برای ماسک‌زدایی محل شاخص‌های آنتی‌ژنی نمونه‌ها از میکروویوبافر سیترات با درجه حرارت ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه استفاده شد. برای مهار فعالیت اندوژناز پراکسیداز به مدت ۳۰ دقیقه در محلول ۳ درصد آب‌اکسیژنه قرار داده و مجدداً سه بار با بافر فسفات سالین لام‌ها شستشو داده شد [۲۱].

با آنتی‌بادی اولیه (Primary Specific monoclonal anti HMWCK) HMWCK 34B12 antibody DAKO به نسبت ۵۰/۱ رقیق و سپس استفاده شد؛ یعنی، از غلظت جدید درست‌شده روی لام‌ها چکانده و سه بار با بافر فسفات سالین (PBS) شستشو داده شد. سپس، از آنتی‌بادی ثانویه biotinylated secondary antibody and Vectastain Elite ABC kit (BioGenex) استفاده شد. از استرپتوآویدین متصل به HRP که قادر است دی‌آمینوبنزدین (DAB) را اکسید کند، برای رنگ‌آمیزی سلول‌های غده پروستات استفاده و با میکروسکوپ نوری بررسی و تصویر گرفته شد. سلول‌هایی که کمتر از ۱ درصد رنگ گرفته بود منفی و سلول‌هایی که بیش از ۵ درصد رنگ قهوه‌ای به خود گرفته بود مثبت قلمداد شد. بدین ترتیب، اسلایدها با توجه به در نظر گرفتن بیان و عدم بیان نشانگر HMWCK به درجات مثبت و منفی تقسیم شد. بدین ترتیب در اسلایدهایی که سلول‌ها رنگ نگرفته بود منفی در نظر گرفته شد.

نمونه‌های مثبت به ترتیب ذیل تقسیم‌بندی شد. اسلایدهایی که سلول‌های آن ۱ تا ۱۰ درصد رنگ گرفته بود مثبت ۱، اسلایدهایی که ۱۱ تا ۵۰ درصد سلول‌ها رنگ گرفته بودند مثبت ۲ و اسلایدهایی که بیش از ۵۰ درصد سلول‌ها رنگ گرفته بود مثبت ۳ تقسیم‌بندی شد [۲۳-۲۵]. سپس، از اسلایدها با میکروسکوپ نوری Advance motic plus 2 تصویر گرفته شد. اسلایدها را دو نفر به‌طور جداگانه بررسی کردند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 16 با اطمینان ۹۵ درصد و سطح معناداری کمتر از ۵ درصد با استفاد از آزمون‌های کای دو تجزیه و تحلیل شد.

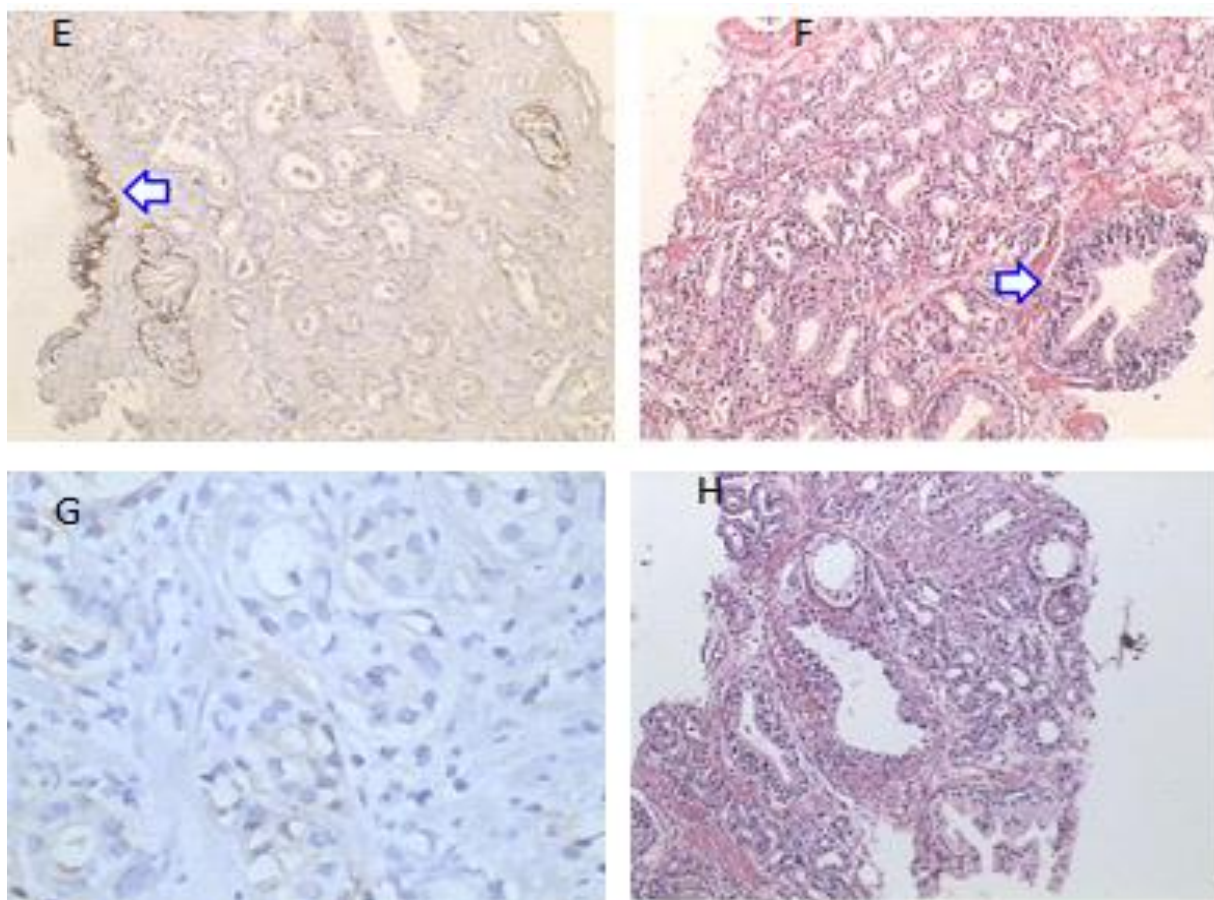
جدول ۱. توزیع فراوانی بیان مارکر HMWCK در غدد خوش خیم و آدنوکارسینومای پروستات

تعداد کل		منفی		مثبت		پروستات HMWCK
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۵۴/۴	۴۳	۳/۸	۲	۵۰/۶	۴۰	هیپرتروفی خوش خیم BPH
۴۵/۶	۳۶	۴۴/۳	۳۵	۱/۳	۱	آدنوکارسینومای پروستات
۱۰۰	۷۹	۴۸/۱	۳۸	۵۱/۹	۴۱	تعداد کل



شکل ۱. مقاطع عرضی ۵ میکرونی از بافت غده پروستات شامل، تصویر A پیکان سلول‌های با رنگ‌پذیری قهوه‌ای مثبت در سلول‌های پایه‌ای، شکل B عدم‌رنگ‌پذیری سلول‌های بدخیم آدنوکارسینوما و نشان‌دهنده عدم‌بیان مارکر HMWCK در سلول‌های بدخیم غده پروستات (کنترل منفی)، تصویر C پیکان (پایین و راست سلول‌های سالم غده پروستات رنگ‌پذیری HMWCK) و بخش بالا و چپ ناحیه بدخیم بدون رنگ‌پذیری نشانگر HMWCK، تصویر D رنگ‌پذیری در سلول‌های سالم بافت غده پروستات. رنگ آمیزی اختصاصی ایمونوهیستوشیمی (بزرگ‌نمایی ۴۰۰×) ولی تصویر C ۱۰۰×





شکل ۲. مقاطع عرضی ۵ میکرونی از بافت غده پروستات شامل تصویر E پیکان سلول‌های هیپرپلاستی غدد با رنگ‌پذیری قهوه‌ای، یعنی مثبت در سلول‌های پایه، شکل F پیکان غده هیپرپلاستی، تصویر G کنترل منفی (عدم رنگ‌پذیری سلول غدد پروستات با نشانگر HMWCK، تصویر H رنگ‌پذیری معمولی هماتوکسیلین و ائوزین در سلول‌های بافت غده پروستات (H و F رنگ آمیزی H/Ex100 ×) ولی تصویر G x100G GandE ایمونوهیستوشیمی)

## بحث

نشانگر HMWCK در نمونه‌های بدخیم با یکدیگر تفاوت دارد. این تفاوت ممکن است مربوط به ناحیه جغرافیایی یا حجم نمونه یا هر دو در دو مطالعه باشد (۳۶ نمونه بدخیمی در مطالعه حاضر در برابر ۲۴ نمونه در مطالعه فوق) [۲۱]. در پژوهش حاضر، بین بیان نشانگر HMWCK در گروه مبتلا به BPH با آدنوکارسینومای پروستات اختلاف معناداری ز نظر آماری وجود دارد.

اولیایی و همکاران [۲۲] گزارش دادند که در ۱ درصد از آدنوکارسینومای پروستات سلول‌های بازال دیده می‌شود. در این حالت دقت بیشتری با دید در سیتولوژی و بافت‌شناسی انجام شود تا خطای تشخیصی ایجاد نشود. در مطالعه حاضر نیز در یک مورد از نمونه‌های بدخیم (آدنوکارسینومای پروستات) نشانگر HMWCK مثبت بود. تحقیق حاضر با مطالعه فوق همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر در اکثر نمونه‌های مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم غده پروستات BPH نشانگر HMWCK مثبت بود، در حالی که این نشانگر در اکثر نمونه‌های آدنوکارسینومای پروستات منفی بود. گزارش شاه و همکاران [۲۱] در مورد نشانگر HMWCK نشان می‌دهد که در تمام نمونه‌های خوش‌بافت غده پروستات بیان نشانگر HMWCK مثبت بوده است، در حالی که در بافت بدخیمی پروستات از ۲۴ نمونه چهار نمونه با بیان نشانگر HMWCK مثبت بود [۲۱]. در مطالعه حاضر از ۳۶ نمونه بدخیمی آدنوکارسینومای پروستات در یک نمونه نشانگر HMWCK مثبت بود. مطالعه حاضر با پژوهش فوق در مورد میزان بیان نشانگر HMWCK در نمونه‌های خوش خیم شبیه است، ولی از نظر میزان بیان

از این جهت که گزارش‌های دیگر در مورد بیان HMWCK به این موضوع توجه نکرده‌اند، در حالی که از نظر بالینی اهمیت بسیاری دارد، زیرا در روش‌های جراحی که از طریق پیشاب‌راه بخشی از پروستات برداشته می‌شود و معیار تشخیص هیستولوژی و پاتولوژی همین بافت برداشته شده است، ممکن است در محل‌های دیگر غده ترکیبی از هر دو نوع بافت خوش خیم و بدخیم وجود داشته باشد که از دید تشخیصی به فراموشی سپرده شود. بنابراین، در کنار روش‌های جراحی آسان و پاتولوژی، جراحی کامل پروستات و روش‌های جدید تشخیصی از جمله استفاده از نشانگر HMWCK در حد زیادی در فرایند تشخیص و پیش‌آگهی بیماری پروستات کمک‌کننده است و میزان بیان نشانگر HMWCK در بافت بدخیم پروستات ممکن است تحت تأثیر ناحیه جغرافیایی نیز باشد.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر نشانگر HMWCK در اکثر نمونه‌های BPH مثبت بود، در حالی که در حداقل نمونه‌های بدخیم غده پروستات این نشانگر مثبت بود. بنابراین، بررسی نشانگر HMWCK در تشخیص دقیق و افتراقی بافت خوش خیم از آدنوکارسینومای پروستات، همچنین پیش‌آگهی بیماری کمک‌کننده و مفید است.

### تشکر و قدردانی

از دکتر جلیلیان و خانم محمودی، کارشناس آزمایشگاه، که در انجام بخشی از کارهای آزمایشگاهی ایمنوهایستوشیمی کمک کردند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

### References

- Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Owczarek D. Interactions between medications employed in treating benign prostatic hyperplasia and food- A shortreview. *Biomed Pharmacother.* 2016 Oct; 83: 1141-1145.
- Garg M, Kaur G, Malhotra V, Garg R. Histopathological spectrum of 364 prostatic specimens including immunohistochemistry with special reference to grey zone lesions. *Prostate Int.* 2013; 1(4): 146-51.
- Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Stenzl A, Gakis G. Clinico-pathological features and prognostic value of incidental prostatic adenocarcinoma in radical cysto-prostatectomy specimens: a systematic review and meta-analysis of 13140 patients. *J Urol.* 2016 Aug 25; pii: S0022-5347(16): 31143-0.
- Sui X, Hu Y, Zhang C, Pan H, Li D. Prostate cancer metastasis to the distal phalanx of the left hallux: The first confirmed case and literaturereview. *Oncol Lett.* 2016 Aug; 12(2): 1074-1078.
- Gurava SS, Prayson RA. Metastatic prostatic adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation to meningioma. *J Clin Neurosci.* 2016 Aug 5. pii: S0967-5868(16): 30304-6.
- Helpap B. Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate: a conventional and immunohistochemical approach. *Virchows Arch.* 1998; 433: 397-405.
- Seipel AH, Samaratunga H, Delahunt B, Wiklund P, Clements M, Egevad L. Immunohistochemistry of ductal adenocarcinoma of the prostate and adenocarcinomas of non-prostatic origin: a comparative study. *APMIS.* 2016 Apr; 124(4): 263-70.
- Kryvenko ON, Williamson SR, Trpkov K, Gupta NS, Athanzio D, Selig MK, Smith PT, Magi-Galluzzi C, Jorda M. *Virchows Arch.* Small cell-like glandular proliferation of prostate: a rare lesion not related to small cell prostate cancer. 2016 Oct 14.
- Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, Coffey DS, Singer EA. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *Epstein JI. J Clin Oncol.* 2012 Dec 10; 30(35): 4294-6.
- Eggenner SE. Risk of lymph node metastases in pathological gleason score≤6 prostate adenocarcinoma: Analysis of institutional and population-based databases. *Urol Oncol.* 2016 Sep 27. pii: S1078-1439(16): 30212-5. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.08.004.

- [11]. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang, XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014; 2(4): 273-285.
- [12]. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(9): 1228-42.
- [13]. Mildred B, Martens Jeremy H. Keller. routine immunohistochemical staining for high-molecular weight cytokeratin 34-β and α-methylacyl CoA racemase (P504S) in postirradiation prostate biopsies. *Modern Pathology*. 2006; 19: 287-290. doi:10.1038/modpathol.3800531.
- [14]. Beach R, Gown AM, de Peralta-Venturina MN, et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1588-1596.
- [15]. Enciu M, Aschie M, Boşoteanu M, Chisoi A, Rom J, Embryol M. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate mimicking adenocarcinoma lesion: case report and literature review. 2012; 53(4): 1093-6.
- [16]. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2004; 17(3): 292-306.
- [17]. Seipel AH, Samaratunga H, Delahunt B, Wiklund F, Wiklund P, Lindberg I, Grönberg H, Egevad L. Immunohistochemical profile of ductal adenocarcinoma of the prostate. *Virchows Arch*. 2014 Nov; 465(5): 559-65.
- [18]. Golmohammadi R, Kamalimanesh B. Protective Effect of ascorbic Acid on histology of purkinje neurons of cerebellum in pentylenetetrazol-induced epileptic rats. *Jmums.mazums*. 2015; 25(123): 45-53.
- [19]. Golmohammadi R, Sabaghzadeh F, Mojadadi MS Effect of hydroalcoholic extract of *Anethum graveolens* leaves on the dentate gyrus of the hippocampus in the epileptic mice: a histopathological and immunohistochemical study. *Res Pharm Sci*. 2016 May-Jun; 11(3): 227-32.
- [20]. Golmohammadi R, Rakhshani MH, Moslem AR, Pejhan A. Prognostic role of PTEN gene expression and length of survival of breast cancer patients in the North East of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(S3): 305-9.
- [21]. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA: Comparison of the basal cell-specific markers, 34βE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(9): 1161-1168.
- [22]. Oliai BR, Kahane H, Epstein JI: Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? An immunohistochemical study using HMWCK (34βE12) antibody. *AM J Surg Pathol*. 2002; 26: 1151-1160.
- [23]. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R. Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug; 38(8): e6-e19.
- [24]. Montironi R, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Santoni M, Briganti A, Montorsi F, Cheng L. Does prostate acinar adenocarcinoma with Gleason Score 3+3=6 have the potential to metastasize? *Diagnostic Pathology*. 2014; 19:190. <http://www.diagnosticpathology.org/content/19/1/190>
- [25]. Kumaresan K, Kakkar N, Verma A, Kumar Mandal A, Kumar Singh Sh, Joshi K. Diagnostic utility of α-methylacyl CoA racemase (P504S) & HMWCK in morphologically difficult prostate cancer. *Diagnostic Pathology*. 2010; 5: 83. <http://www.diagnosticpathology.org/content/5/1/83>.
- [26]. Seipel AH, Samaratunga H, Delahunt B, Wiklund F, Wiklund P, Lindberg I, Grönberg H, Egevad L. Immunohistochemical profile of ductal adenocarcinoma of the prostate. *Virchows Arch*. 2014 Nov; 465(5): 559-65..

## The effect of HMWCK protein expression as marker in *Benign prostatic hyperplasia (BPH)* and Adenocarcinoma by immunohistochemistry and histology methods

Rahim Golmohammadi<sup>1\*</sup>, Mohammad Reza Mohageri<sup>2</sup>, Motahaerh Golmohammadi<sup>3</sup>

1. Associate Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
2. Pathologist, Pathology of Seadogi Hospital Isfahan, Isfahan, Iran
3. Student in Literature and English Language, Department of English Language, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

### Abstract

**Background and purpose** The effect of the marker expression high molecular weight cytokeratin (HMWCK) in *Benign prostatic hyperplasia (BPH)* and adenocarcinoma prostate. There was conventional reported about rate expression HMWCK in adenocarcinoma prostate. The purpose of this studied was to determine expression of the marker HMWCK with histopathological parameters in BPH and adenocarcinoma prostates by immunohistochemistry methods.

**Materials & Methods** This descriptive analytical research was conducted on 79 patients admitted to Hospital in Isfahan Iran. Samples were fixed in formalin and tissue processing and stained by hematoxylin and eosin adenocarcinoma samples were classified with Gleason pattern (score) method by pathologist. The effect of over expression in marker expression HMWCK was done after diagnosis by two expert (blind). The obtained data were analyzed using chi-square test.

**Results** Out of the 79 specimens 43 samples were BPH and 36 samples were adenocarcinoma. 40 samples with diagnosis BPH were observed of the marker HMWCK and 3 samples were negative. Out of 36 samples with diagnosis adenocarcinoma, 35 over expression marker of the HMWCK were negative but one samples was positive. The over specimens malignancy were in higher Gleason score. There was significant relationships between type samples (BPH and adenocarcinoma) with over expression of the marker HMWCK  $p < 0.001$ .

**Conclusion** Our study to showed that usage of the marker HMWCK could be differentiated to increase diagnosis BPH tissue from cancer, therefore utilize of the marker HMWCK for prognosis prostate disease could be aided and benefit.

Received: 2017/05/14

Accepted: 2018/01/04

**Keywords:** adenocarcinoma, BPH, HMWCK, immunohistochemistry.