

## FENOTIPSKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA GORNJEG UROTELIJUMA I EKSPRESIJA E-KADERINA



**Autori:**

Ivana Đorđević<sup>1</sup>, Stefan Veličković<sup>1</sup>, Aleksandar Skakić<sup>1</sup>

**Mentor:** Prof. dr Ljubinka Janković-Veličković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu; <sup>2</sup>Institut za patologiju;

### SAŽETAK

Karcinomi gornjeg urotelijuma su relativno retke neoplazme koje čine oko 5% urotelnih karcinoma.

Cilj rada bio je da uporedi histološki gradus, patološki stadijum, tip rasta, tip invazije i metaplastične promene sa ekspresijom E-kaderina kod bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma.

Autori su analizirali biopsijske uzorke 45 bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma. Standardni histološki preseći su korišćeni za analizu patoloških parametara. Ekspresija E-kaderina u tumorima analizirana je imunohistohemijski upotrebom monoklonskog anti-E-kaderin antitela.

Analizirano je ukupno 45 bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma prosečnog starosnog doba 63.1±12.5 godina (opseg 22-87 godina). Većina analiziranih karcinoma bili su low grade (60%), high stage (64%), sa papilarnim rastom (53%), nodularnim tipom invazije (72%) i bez metaplastičnih promena (78%). Aberantna ekspresija E-kaderina bila je signifikantno udružena sa high grade ( $p<0.0001$ ), high stage ( $p<0.01$ ), solidnim tipom rasta ( $p<0.05$ ) i trabekularnim ili infiltrativnim tipom invazije ( $p<0.05$ ) karcinoma gornjeg urotelijuma.

Rezultati ove studije ukazuju da aberantna ekspresija E-kaderina može biti marker biološke agresivnosti karcinoma gornjeg urotelijuma.

**Ključne reči:** karcinom gornjeg urotelijuma, patološki parametri, E-kaderin

### UVOD

Karcinomi gornjeg urotelijuma (pieločastičnog sistema i uretera) čine oko 5% urotelnih malignih neoplazma i manje od 10% tumora bubrega<sup>1</sup>. Incidencija karcinoma gornjeg urotelijuma je veća u područjima sa balkanskom endemskom nefropatijom nego u ne-endemskim područjima<sup>1-3</sup>.

Iako postoje mnoge sličnosti u molekularnoj patogenezi karcinoma gornjeg urotelijuma i urotelnih karcinoma mokraćne bešike, različita lokalizacija tumora i izvesne genetske razlike uslovljavaju i razlike u fenotipu ovih karcinoma<sup>4</sup>.

Kaderini predstavljaju porodicu transmembranskih glukoproteina koji omogućavaju kalcijum zavisnu međućelijsku



adheziju. E-kaderin je najznačajniji kaderin eksprimiran u epitelnim ćelijama. Ovaj kaderin kodira CDH1 gen koji se nalazi na lokusu 22.1 dugog kraka hromozoma 16 (16q22.1). Gubitak ekspresije gena za E-kaderin može da nastane usled delecije, tačkastih mutacija ili hipermetilacije promotera ovog gena<sup>5-10</sup>.

E-kaderin je značajan za adheziju ćelija i očuvanje strukture tkiva<sup>11,12</sup>. Pokazano je da gubitak ekspresije E-kaderina dovodi do disocijacije ćelija u tkivima i da korelira sa manjim stepenom diferencijacije i većim stepenom invazije solidnih tumora, karcinoma mokraćne bešike, lobularnog karcinoma dojke i pseudopapilarnog karcinoma pankreasa<sup>13-18</sup>. Imunohistohemijska ispitivanja su pokazala da je smanjena ekspresija E-kaderina udružena sa *high grade* i *high stage* karcinomima mokraćne bešike i gornjeg urotelijuma<sup>5, 11, 12, 19</sup>.

## CILJ RADA

Cilj rada bio je da uporedi histološki gradus, patološki stadijum, tip rasta, tip invazije i metaplastične promene sa ekspresijom E-kaderina kod bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma.

## MATERIJAL I METODE

Retrospektivno istraživanje sprovedeno je kod 45 bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma koji su bili podvrgnuti nefroureterektomiji u Klinici za urologiju Kliničkog centra u Nišu.

Histopatološka analiza rutinski obrađenih uzoraka tumora obojenih standardnom hematoksilin-eozin metodom urađena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. Analizirani su sledeći patološki parametri: histološki gradus (*low grade/high grade*) prema kriterijumima SZO<sup>20</sup>, patološki stadijum (pT) prema TNM klasifikaciji<sup>21</sup>, tip rasta (papilarni/solidni), tip invazije

(nodularni/trabekularni ili infiltrativni) i metaplastične promene (žlezdane ili skvamozne). U odnosu na patološki stadijum, karcinomi gornjeg urotelijuma bili su podeljeni na *low stage* (pTa i pT1) i *high stage* (pT2-pT4) tumore<sup>21</sup>.

Za detekciju E-kaderina korišćeno je monoklonsko anti-E-kaderin antitelo (*Takara Biomedica, Kyoto, Japan*) u razblaženju 1:1 500 i standardna ABC (*Avidin-Biotin Complex*) metoda prema uputstvu proizvođača (Dako LSAB2R system-HRP).

Procena ekspresije E-kaderina vršena je prema kriterijumima koji su korišćeni u drugim istraživanjima<sup>6,23</sup>. Prema ovim kriterijumima, tumor pokazuje normalnu (homogenu) ekspresiju E-kaderina ukoliko ona odgovara ekspresiji E-kaderina u normalnom urotelu (membranska ekspresija E-kaderina u više od 90% tumorskih ćelija). Aberantna ekspresija E-kaderina obuhvatala je negativnu reakciju (potpuno odsustvo imunohistohemijske reakcije na E-kaderin u tumorskim ćelijama), fokalno pozitivnu reakciju (membranska/citoplazmatska ekspresija E-kaderina prisutna u manje od 10% tumorskih ćelija) i heterogenu reakciju (membranska/citoplazmatska ekspresija E-kaderina prisutna u 10-90% tumorskih ćelija). U svim slučajevima evaluirana je membranska i citoplazmatska ekspresija E-kaderina u područjima koja su pokazivala najveću imunoreaktivnost. Procena imunoreaktivnosti na E-kaderin nije vršena na periferiji preparata i u nekrotičnim područjima tumora.

Za statističku obradu podataka korišćeni su programi Excel 2000 i Statcal. Dobijeni rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina, standardna devijacija, interval varijacije (minimum-maksimum) i indeks strukture (%). Procena značajnosti utvrđenih razlika vršena je  $\chi^2$  testom i Fisherovim testom egzaktne verovatnoće. Razlike su smatrane značajnim za vrednost  $p < 0,05$ .



## REZULTATI

Ispitivano je 45 bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma. Prosečna starost bolesnika bila je  $63,1 \pm 12,5$  godina. Najmlađi bolesnik je imao 22 godine, a najstariji 87 godina. U ispitivanoj grupi bolesnika bilo je 33 (73%) muškaraca i 12 (27%) žena u odnosu 2,8:1.

Rezultati analize patoloških parametara karcinoma gornjeg urotelijuma prikazani su u Tabeli 1. Procenom histološkog gradusa utvrđeno je da je 27 (60%) bolesnika imalo *low grade*, a 18 (40%) *high grade* karcinom gornjeg urotelijuma. Kod 16 (36%)

bolesnika nađen je *low stage*, a kod 29 (64%) bolesnika *high stage* karcinom gornjeg urotelijuma. Karcinom gornjeg urotelijuma

sa papilarnim tipom rasta imala su 24 (53%) bolesnika i sa solidnim tipom rasta 21 (47%) bolesnik. Kod tri karcinoma gornjeg urotelijuma nije verifikovana invazija, dok su ostali karcinomi u 72% slučajeva pokazivali nodularni tip, a u 28% slučajeva trabekularni ili infiltrativni tip invazije. Metaplastične promene patohistološki su verifikovane kod 10 (22%) karcinoma gornjeg urotelijuma.

**Tabela 1.** Patološki parametri kod karcinom gornjeg urotelijuma

| Parametar                      | N (%)   |
|--------------------------------|---------|
| Histološki gradus              |         |
| <i>Low grade</i>               | 27 (60) |
| <i>High grade</i>              | 18 (40) |
| Patološki stadijum             |         |
| <i>Low stage</i>               | 16 (36) |
| <i>High stage</i>              | 29 (64) |
| Tip rasta                      |         |
| Papilarni                      | 24 (53) |
| Solidni                        | 21 (47) |
| Tip invazije <sup>a</sup>      |         |
| Nodularni                      | 30 (72) |
| trabekularni ili infiltrativni | 12 (28) |
| Metaplastične promene          |         |
| Da                             | 10 (22) |
| Ne                             | 35 (78) |

a kod 3 karcinoma gornjeg urotelijuma nije nađena invazija (pTa stadijum)

Imunohistohemijском analizom utvrđena je normalna (homogena) ekspresija E-kaderina kod 62% karcinoma gornjeg

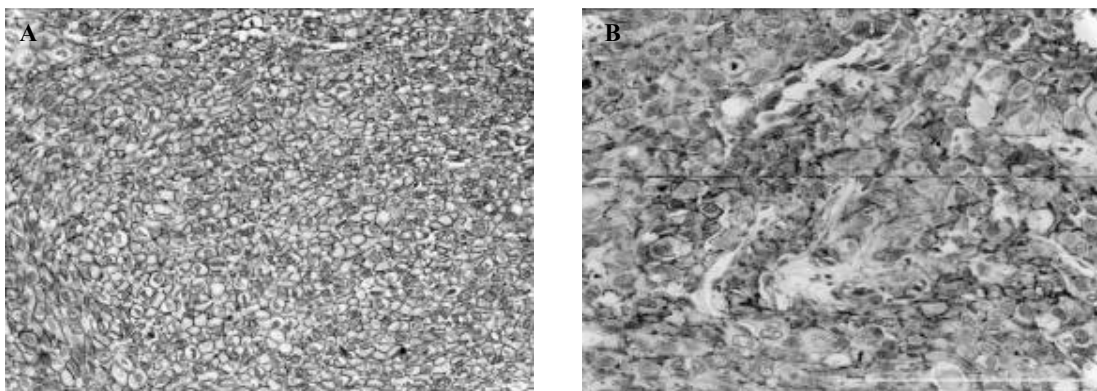
urotelijuma (Slike 1A i 1B, Tabela 2) i aberantna (heterogena, fokalna i negativna)

ekspresija E-kaderina kod 38% ovih karcinoma. Heterogenu ekspresiju E-kaderina pokazivalo je 33% (15/45), a fokalnu ekspresiju 2% (1/45) karcinoma

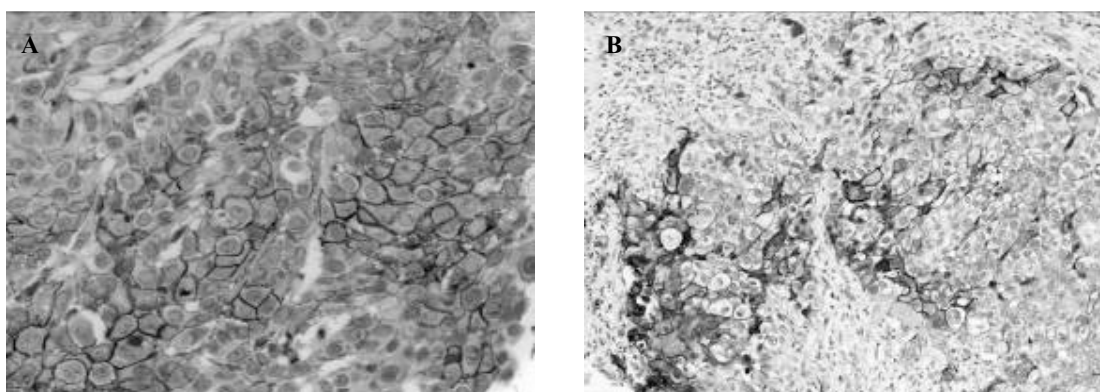


gornjeg urotelijuma (slike 2A i 2B, tabela 2).  
Negativna imunoreaktivnost za E-kaderin

utvrđena je kod 2% (1/45) karcinoma  
gornjeg urotelijuma.



**Slika 1.** Normalna ekspresija E-kaderina. (A i B) Karcinom gornjeg urotelijuma sa homogenom ekspresijom E-kaderina (ABC, x200; ABC, x400)



**Slika 2.** Aberantna ekspresija E-kaderina. (A) Karcinom gornjeg urotelijuma sa heterogenom ekspresijom E-kaderina (ABC, x400). (B) Karcinom gornjeg urotelijuma sa fokalnom ekspresijom E-kaderina (ABC, x200).

**Tabela 2.** Ekspresija E-kaderina kod karcinoma gornjeg urotelijuma

| Normalna<br>N(%) |                    | Aberantna<br>N(%) |                   | Svega<br>N(%) |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Homogena<br>N(%) | Heterogena<br>N(%) | Fokalna<br>N(%)   | Negativna<br>N(%) |               |
| 28 (62)          | 15 (33)            | 1 (2)             | 1 (2)             | 45 (100)      |
| 28 (62)          |                    | 17 (38)           |                   | 45 (100)      |

U Tabeli 3 su prikazani rezultati komparacije patoloških parametara i ekspresije E-kaderina kod ispitivanih



karcinoma gornjeg urotelijuma. Aberantna ekspresija E-kaderina nađena je kod 15% *low grade* i 72% *high grade* karcinoma gornjeg urotelijuma. Ove razlike su bile statistički signifikantne ( $p < 0,0001$ ). Aberantna ekspresija E-kaderina bila je signifikantno češće ( $p < 0,01$ ) prisutna kod *high stage* u odnosu na *low stage* karcinome gornjeg urotelijuma (52% prema 12%). Papilarni karcinomi gornjeg urotelijuma pokazivali su aberantnu ekspresiju E-

kaderina u 21% slučajeva, a solidni u 57% slučajeva, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ). U odnosu na nodularni tip, trabekularni i infiltrativni tip invazije karcinoma gornjeg urotelijuma bili su signifikantno češće ( $p < 0,05$ ) udruženi sa aberantnom ekspresijom E-kaderina (67% prema 30%). Karcinomi gornjeg urotelijuma sa metaplastičnim promenama nisu se statistički značajno razlikovali u ekspresiji E-kaderina u poređenju sa onim kod kojih nisu postojale metaplastične promene.

**Tabela 3.** Patološki parametri i ekspresija E-kaderina

| Parametar                         | N (%)    | Ekspresija E-kaderina |                    | $\chi^2$ test<br>( <i>p</i> ) |
|-----------------------------------|----------|-----------------------|--------------------|-------------------------------|
|                                   |          | Normalna<br>N (%)     | Aberantna<br>N (%) |                               |
| <b>Histološki gradus</b>          |          |                       |                    |                               |
| <i>Low grade</i>                  | 27 (60)  | 23 (85)               | 4 (15)             | <0.0001                       |
| <i>High grade</i>                 | 18 (40)  | 5 (28)                | 13 (72)            |                               |
| <b>Patološki stadijum</b>         |          |                       |                    |                               |
| <i>Low stage</i>                  | 16 (36)  | 14 (88)               | 2 (12)             | <0.01                         |
| <i>High stage</i>                 | 29 (64)  | 14 (48)               | 15 (52)            |                               |
| <b>Tip rasta</b>                  |          |                       |                    |                               |
| Papilarni                         | 24 (53)  | 19 (79)               | 5 (21)             | <0.05                         |
| Solidni                           | 21 (47)  | 9 (43)                | 12 (57)            |                               |
| <b>Tip invazije</b>               |          |                       |                    |                               |
| Nodularni                         | 30 (72)  | 21 (70)               | 9 (30)             | <0.05                         |
| Trabekularni ili<br>infiltrativni | 12 (28)  | 4 (33)                | 8 (67)             |                               |
| <b>Metaplastične promene</b>      |          |                       |                    |                               |
| Da                                | 10 (22)  | 4 (40)                | 6 (60)             | N.S.                          |
| Ne                                | 35 (78)  | 24 (69)               | 11 (31)            |                               |
| Ukupno                            | 45 (100) | 28 (62)               | 17 (38)            |                               |

N.S. - nije signifikantno

## DISKUSIJA

Karcinomi gornjeg urotelijuma su relativno retke neoplazme koje čine oko 5%



urotelnih karcinoma<sup>1</sup>. Stadijum oboljenja i histološki gradus najznačajniji su prognostički faktori kod bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma<sup>1</sup>.

Većina karcinoma gornjeg urotelijuma u ovom istraživanju bili su *high stage* (64%) i *low grade* (60%) karcinomi sa papilarnim tipom rasta (53%) i nodularnim tipom invazije (72%), što odgovara podacima iz literature<sup>14,22</sup>. Metaplastične promene (skvamozne ili žlezdane) nađene su kod 22% karcinoma gornjeg urotelijuma. Prema podacima, skvamozna metaplazija je prisutna kod 7-60% tranzicioćelijskih karcinoma mokraćne bešike i 10-15% karcinoma gornjeg urotelijuma<sup>24-27</sup>.

U studijama koje su ispitivale ekspresiju E-kaderina u različitim malignim tumorima pokazano je da je smanjena ekspresija E-kaderina udružena sa većom sposobnošću tumora da vrše invaziju i da metastaziraju<sup>13-18</sup>. Rezultati ovih studija ukazuju i da aberantna ekspresija E-kaderina može biti marker progresije i agresivnosti tumora<sup>12</sup>.

U dve studije koje su procenjivale prognostičku vrednost E-kaderina kod bolesnika sa karcinomom gornjeg urotelijuma utvrđeno je da je ekspresija E-kaderina nezavisni prognostički faktor i da smanjena ekspresija E-kaderina ukazuje na lošu prognozu i ranu pojavu recidiva bolesti<sup>28, 29</sup>.

Ekspresija E-kaderina u ispitivanoj grupi karcinoma gornjeg urotelijuma bila je normalna u 62% slučajeva i aberantna u 38% slučajeva. Većina karcinoma gornjeg urotelijuma sa aberantnom ekspresijom E-kaderina pokazivala je heterogenu imunoreaktivnost, što odgovara nalazima drugih istraživanja<sup>11</sup>.

Prema podacima, aberantna ekspresija E-kaderina je češća kod uznapredovalih nego kod superficijalnih urotelnih karcinoma<sup>11</sup>.

Ispitujući 155 karcinoma gornjeg urotelijuma, Nakhanishi i saradnici<sup>31</sup> su utvrdili da postoji značajna povezanost ekspresije E-kaderina sa stadijumom tumora, histološkim gradusom i tipom rasta tumora. U ovom istraživanju aberantna ekspresija E-kaderina bila je signifikantno češća kod *high grade* i *high stage* nego kod *low grade* i *low stage* karcinoma gornjeg urotelijuma. U odnosu na nodularni tip, trabekularni i infiltrativni tip invazije karcinoma gornjeg urotelijuma bili su signifikantno češće udruženi sa aberantnom ekspresijom E-kaderina. Takođe, aberantna ekspresija E-kaderina bila je signifikantno češća kod solidnih u odnosu na egzofitične papilarne karcinome gornjeg urotelijuma, što potvrđuje ulogu E-kaderina u organizaciju i očuvanju arhitekture tkiva. Merenja solubilnog E-kaderina kod urotelnih karcinoma mokraćne bešike pokazala su da su povećane vrednosti E-kaderina u urinu prisutne kod papilarnih urotelnih neoplazmi jer kod njih postoji ushodna regulacija ekspresije E-kaderina. Nasuprot ovome, invazija zida mokraćne bešike je praćena nishodnom regulacijom ekspresije E-kaderina<sup>30</sup>.

## ZAKLJUČAK

Aberantna ekspresija E-kaderina je signifikantno udružena sa *high grade*, *high stage*, solidnim tipom rasta i trabekularnim ili infiltrativnim tipom invazije karcinoma gornjeg urotelijuma. Aberantna ekspresija E-kaderina može biti marker agresivnog biološkog ponašanja karcinoma gornjeg urotelijuma.

## LITERATURA



1. Genega ME, Porter RC. Urothelial neoplasms of the kidney and ureter. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: S36–S48.
2. Bukvić D, Janković S, Djukanović Lj. Urinary tract tumors in Kolubara region. *Facta Universitatis* 2004; 11: 5-10.
3. Stefanović V, Radovanović Z. Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 105–112.
4. Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control* 2000; 7: 325–334.
5. Charalabopoulos K, Tsambals S, Syrigos K, Giannakopoulos X, Kalfakakou V, Kiortsis D, et al. E-cadherin expression with clinicopathological data in patients suffering from transitional cell carcinoma of the bladder. *Exp Oncol* 2003; 25:180–185.
6. Koksali IT, Ates M, Danisman A, Sezer C, Ciftcioglu A, Karpuzoglu G, et al. Reduced E-cadherin and a-catenin expressions have no prognostic role in bladder carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 13–19.
7. Pecina-Straus M. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell Intern* 2003; 3: 1–7.
8. Rieger-Christ KM, Cain JW, Braasch JW, Dugan JM, Silverman ML, Bouyounes B, et al. Expression of classic cadherins type I in urothelial neoplastic progression. *Hum Pathol* 2001; 32: 18–23.
9. Szekely E, Torok V, Szekely T, Riesz P, Romics I. E-cadherin expression in transitional cell carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 73–77.
10. Horikawa Y, Sugano K, Shigyo M, Yamamoto H, Nakazono M, Fujimoto H, et al. Hypermethylation of an E-cadherin (CDH-1) promoter region in high grade transitional cell carcinoma of the bladder comprising carcinoma in situ. *J Urol* 2003; 169: 1541–1545.
11. San Miguel Fraile P, Gomez de Maria C, Donis Quintairos L, Carrera Vazquez A, Inlesias Martinez P, Barreiro Barbosa MJ. E-cadherin and catenins expression in urothelial carcinoma. *Actas Urol Esp* 2007; 31: 355–360.
12. Sun W, Herrera G. E-cadherin expression in invasive urothelial carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 17–22.
13. Campbell RJ, Pignatelli M. Molecular histology in the study of solid tumours. *Mol Pathol* 2002; 55: 80–82.
14. Cai T, Piazzini M, Nesi G, Taddei I, Sardi I, Detti B, et al. E-cadherin mRNA expression analysis in evaluating the natural history of urothelial bladder cell carcinoma: results from a long-term follow-up study. *Oncol Rep* 2007; 17: 925–930.
15. Lascombe I, Clairotte A, Fauconnet S, Bernardini S, Wallerand H, Kantelip B, et al. N-cadherins a novel prognostic marker of progression in superficial urothelial tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2780–2787.
16. Da Silva L, Parry S, Reid L, Keith P, Waddell N, Kossai M, et al. Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 773–783.
17. Chetty R, Serra S. Membrane loss and aberrant nuclear localization of E-cadherin are consistent features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. An immunohistochemical study using two antibodies recognizing different domains of the E-cadherin molecule. *Histopathology* 2008; 52: 325–330.
18. Serra S, Salahshor S, Fagih M, Niakosari F, Radhi JM, Chetty R. Nuclear expression of E-cadherin in solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *JOP* 2007; 8: 296–303.
19. Nakanishi K, Kawai T, Torikata C, Aureus T, Ikeda T. E-cadherin expression in upper-urinary-tract carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 74: 446–449.
20. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, Hartmann A, Schmitz-Drager BJ, Helpap B, et al. Tumors of the urinary system. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004. pp. 93–109.



21. Sobin LH, Wittekind C (Eds). TNM Classification of Malignant Tumors, 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
22. Genega EM, Kapali M, Torres-Quinones M, Huang WC, Knauss JS, Wang LP, et al. Impact of the 1998 World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification system for urothelial neoplasms of the kidney. *Mod Pathol* 2005; 18: 11–18.
23. Lipponen PK, Eskelinen MJ. Reduced expression of E-cadherin is related to invasive disease and frequent recurrence in bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 303–308.
24. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Zigeuner R. Patterns of invasion and histological growth as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch* 2006; 448: 604–611.
25. Martin EJ, Jenkins JB, Zuk JR, Blandy PJ, Baithun IS. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 1989 42: 250–253.
26. Perez-Montiel D, Wakely EP Jr, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006; 19: 494–503.
27. Stewart DG, Bariol VS, Grigor MK, Tolley AD, McNeill AS. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005 95: 791–793.
28. Fromont G, Roupret M, Amira N, Sibony M, Vallancien G, Validire P, et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki-67, p53, p27, surviving and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2005; 48: 764–770.
29. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Roupret M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Br J Urol Int* 2008 102: 532–535.
30. Ross JS, Cohen MB. Biomarkers for the detection of bladder cancer. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 837–845.
31. Nakanishi K, Kawai T, Torikata C, Aureus T, Ikeda T. E-cadherin expression in upper-urinary-tract carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 74: 446–449.

### PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF UPPER UROTHELIAL CARCINOMA AND EXPRESSION OF E-CADHERIN

Ivana Đorđević, Stefan Veličković, Aleksandar Skakić

Upper urothelial carcinoma is a relatively rare neoplasm, accounting for approximately 5% of all urothelial carcinomas.

The aim of this study was to compare the histologic grade, pathologic stage, growth pattern, pattern of invasion and metaplastic changes with expression of E-cadherin in patients with the upper urothelial carcinoma.

The authors analyzed the biopsies from 45 patients with upper urothelial carcinoma. The standard histological sections were used to assess the pathologic parameters. The expression of E-cadherin in tumors was immunohistochemically analyzed by using monoclonal anti-E cadherin antibody.

A total of 45 patients with upper urothelial carcinoma (mean age 63.1±12.5 years, range 22-87 years) were analyzed. The majority of analyzed carcinomas were *low grade* (60%), *high stage* (64%), with papillary growth (53%), nodular pattern of invasion (72%), and without metaplastic changes (78%). Aberrant expression of E-cadherin was significantly associated with high grade ( $p<0.0001$ ), high stage ( $p<0.01$ ), with solid growth pattern ( $p<0.05$ ) and trabecular or infiltrative pattern of invasion ( $p<0.05$ ) of upper urothelial carcinoma.





The results of this study suggest that aberrant expression of E-cadherin may be a marker of biological aggressiveness of upper urothelial carcinoma.

**Key words:** upper urothelial carcinoma, pathological parameters, E-cadherin

**Rad je nagrađen na 51. Kongresu studenata biomedicinskih nauka Srbije sa internacionalnim učešćem, u okviru sesije Patologija I, Ohrid, Makedonija 2010.**