

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTATİK ASİNER ADENOKARSİNOMDA VE NORMAL
PROSTAT DOKUSUNDA ANDROJEN RESEPTÖRÜ, c-erbB2
VE CD117'NİN EKSPRESYON SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hülya SAVAŞ MUTLU

SAMSUN / 2014

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTATİK ASİNER ADENOKARSİNOMDA VE NORMAL
PROSTAT DOKUSUNDA ANDROJEN RESEPTÖRÜ, c-erbB2
VE CD117’NİN EKSPRESYON SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya SAVAŞ MUTLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Oğuz AYDIN

SAMSUN / 2014

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen saygıdeğer hocalarıma, tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm sayın hocam Doç. Dr. Oğuz AYDIN'a, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, istatistiksel analiz aşamasında zaman ayırarak yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevgi Canbaz'a, tüm patoloji bölümü teknik personeline ve asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen, varlıkları ile mutlu olduğum sevgili aileme çok teőekkör ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III - IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI - VII
ABSTRACT.....	VIII -IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo I: Çalışmaya alınan hasta gruplarının dağılımı	21
Tablo II: Androjen Reseptör immünohistokimyasal skorlaması.....	23
Tablo III: <i>HER2/neu</i> (c-erbB2) değerlendirme kriterleri	24
Tablo IV: Çalışmaya alınan tüm grupların temel özellikleri.....	29
Tablo V: Gruplar arasında yaş dağılımı (ortalama \pm standart sapma).....	29
Tablo VI: Grupların yaş açısından karşılaştırılması	30
Tablo VII: PrCa gruplarının AR immünohistokimyasal	31
boyaması açısından karşılaştırılması	
Tablo VIII: : PrCa gruplarının c-erbB2 immünohistokimyasal	32
boyaması açısından karşılaştırılması	
Tablo IX: PrCa gruplarının CD117 immünohistokimyasal	33
boyaması açısından karşılaştırılması	

Tablo X: PrCa gruplarında c-erbB2 immünohistokimyasal34
boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılması

Tablo XI: PrCa gruplarında CD117 immünohistokimyasal35
boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

sayfa numarası

Şekil 1: Prostatik adenokarsinomda AR ile zayıf boyanma	25
Şekil 2: Prostatik adenokarsinomda AR ile orta şiddette boyanma	25
Şekil 3: Prostatik adenokarsinomda AR ile kuvvetli boyanma	25
Şekil 4: Prostatik adenokarsinomda c-erbB2 2+ boyanma	26
Şekil 5: CD117 için kontrol grubu (GIST)	27
Şekil 6: Prostatik adenokarsinomda CD117 ile 1+ (negatif) boyanma	27
Şekil 7: Prostatik adenokarsinomda CD117 ile 2+ (pozitif) boyanma	27

ÖZET

PROSTATİK ASİNER ADENOKARSİNOMDA VE NORMAL PROSTAT DOKUSUNDA ANDROJEN RESEPTÖRÜ, c-erbB2 VE CD117'NİN EKSPRESYON SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

Amaç: c-erbB2 ve CD117'nin, benign prostat dokusu ile preoperatif androjen baskılayıcı tedavi almamış, düşük, orta ve yüksek riskli prostatik asiner adenokarsinomlarda ve metastatik prostatik adenokarsinomda ekspresyon sıklığını araştırmak, tümörün değişik aşamalarında androjen reseptör ekspresyon sıklığını c-erbB2 ve CD117'nin ekspresyon sıklığı ile karşılaştırmaktır

Gereç ve yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2013 yılları arasında benign prostat dokusu tanısı alan 20 olgu ve prostatik asiner adenokarsinom tanısı alan 80 olguya ait hematoksilen-eozin kesitleri yeniden değerlendirildi. Prostatik adenokarsinom olguları 20'şerli gruplar halinde düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli (D'Amico risk sınıflamasına göre) ve metastatik olarak gruplandırıldı. Tüm gruplarda androjen reseptörü, c-erbB2 ve CD117 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

Bulgular: Benign prostat dokusunda c-erbB2 ve CD117 ile boyanma mevcut değildi. Prostatik adenokarsinom olgularında c-erbB2 ile 15/80 (%18,75), CD117 ile 32/80 (%40,0) olguda pozitif boyanma mevcuttu. Her iki belirleyici ile de en fazla boyanma metastatik grupta olup c-erbB2 ile %35 (7/20, p=0,010 (tüm çalışma gruplarında)) ve CD117 ile %65 (13/20, p= 0,0004 (tüm çalışma gruplarında)) boyanma vardı. Androjen reseptör (AR) immünohistokimyasal boyaması prostatik adenokarsinom gruplarında her aşamada değişken derecelerde mevcuttu. AR ile kuvvetli pozitiflik en fazla metastatik gruptaydı (n:17/20, p: 0,010). Gruplar arasındaki AR boyanma sıklığı c-erbB2 ve CD117 ile benzerdi.

Sonuçlar: 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, İmmünohistokimya

ABSTRACT

THE EXPRESSION FREQUENCY OF ANDROGEN RECEPTOR, c-erbB2 AND CD117 IN ACINAR ADENOCARCINOMA OF PROSTATE AND NORMAL PROSTATE TISSUE AND IT'S CLINICAL IMPORTANCE

Aim: To investigate 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; to compare to the expression of androgen receptor with c-erbB2 and CD117.

Material and methods: Hematoxyline-eosine sections of 80 patients diagnosed as 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. Immunohistochemistry studies with androgen receptor (AR), c-erbB2 and CD117 were performed in all groups.

Findings: 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 of positive staining was found in the metastatic carcinoma groups (c-erbB2, 35%, 7/20, $p=0,010$ for all study groups; CD117, 65%, 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.

Results: The expressions of c-erbB2, CD117 and AR increase at significant level in cases of metastatic adenocarcinoma that hasn't take preoperative androgen suppression therapy. This result show 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.

Key words: Acinar adenocarcinoma of prostate, c-erbB2, CD117, Androgen Receptor, Immunohistochemistry

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri yaşlı erkeklerin en önemli sağlık sorunlarından biridir. ABD’de erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden sonra ölüme en sık neden olan kanser tipidir (1). ABD’de 2013 yılında bildirilen prostat kanseri olgu sayısı 238.590 olup 29.720 olguda prostat kanserine bağlı ölüm saptanmıştır (2). Major risk faktörleri yaş, aile hikayesi ve etnik faktörlerdir (1).

Prostatik karsinogenezde tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Androjen baskılama tedavisi dolaşımdaki androjen konsantrasyonunun azaltılması veya androjen reseptörlerinin aktivasyonunun önlenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Bu tedavi ile tümörün aktivitesi azaltılsa da çoğu hastada tümör androjen baskılanmasına yanıtız hale gelmekte ve kısa bir süre içerisinde hormona dirençli prostat kanserine dönüşmektedir (3-4). Hormona dirençli prostat kanserinde, ortalama yaşam süresi, serum PSA (prostat spesifik antijen) düzeyindeki artışın belirlenmesinden sonra yaklaşık 12-18 aydır (5).

Hormona dirençli prostat kanseri tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılabilir 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 sürdürebilme yeteneklerinde androjen reseptörlerindeki farklılaşma ve hücrelerde androjen reseptörü ileti sistemi dışındaki alternatif yollardan sinyal üretiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardır (5). 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.

HER 2 (c-erbB2), androjen reseptörü gibi prostat kanserinde önemli rol oynayan moleküler sinyal ileten yolları (MAPK ve PI3K yolağı) kullanmakta, normal ve kanser hücrelerinde hücre büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde kritik rol oynamaktadır (6-7). Yine protein kinazların devamlı aktivasyonuna yol açan

mutasyonlar (örn. *c kit* kinaz (CD 117) aktivitesi) da kanser hücrelerinin gelişimine neden olur (8-9).

Günümüze kadar kanserde hedefe yönelik tedavide reseptör protein kinaz sinyalinin inhibisyonu en sık başarımın sağlandığı alan olmuştur (6).

Bu çalışmada amacımız androjen reseptörü ve önemli protein kinazlardan olan *c-erbB2* ve *CD117*'nin normal prostat dokusunda, D'Amico risk sınıflamasına (10) göre belirlediğimiz düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli prostatik adenokarsinomlarda ve metastatik prostatik adenokarsinomda ekspresyon sıklığını araştırmak, tümörün değişik aşamalarında androjen reseptörü ekspresyon sıklığını *c-erbB2* ve *CD 117*'nin ekspresyon sıklığı ile karşılaştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1- Prostat embriyolojisi

Prostat glandı, embriyonik hayatın 12. haftasından itibaren ürogenital sinüsten gelişir. Ürogenital sinüsün posteriorunda oluşan küçük epitelyal tomurcuklar, prostati oluşturmak üzere mezenkime penetre olur. Prostat gelişimi, fetal testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisi altındadır. Prostatik epitel ve stroma endodermden gelişirken, vas deferensin intraprostatik kısmı ve ejakulatuar kanal Wolf kanalından gelişir. Doğumdan sonra, anneden gelen östrojene bağlı olarak yaklaşık 6-7 hafta süresince prostat dokusunda belirgin duktal hiperplazi ve skuamöz metaplazi vardır. Bundan sonraki puberteye dek olan sürede prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise glandüler dokudaki testesterona bağımlı olarak gland boyutları kısa zamanda iki misline çıkar ve prostat erişkin formunu alır. Böylece prostat yaklaşık 18-20 gr. ağırlığa ve 3x2,5x2,5 cm boyutlara ulaşır (11).

2.2- Prostatın anatomisi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat, kemik pelvis boşluğunda, retroperitoneal yerleşimli, tepesi aşağıda, tabanı yukarıda, prostatik üretranın etrafını saran koni şeklinde bir organdır (12). Büyüklüğü şahsa göre değişik olmakla birlikte orta boyda bir kestane büyüklüğü ve şeklinde, yaklaşık 20-25 gram ağırlığındadır (13-14). Diafragma ürogenitalisin üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfizis pubisin arkasında, rektumun önünde ve üretranın pars prostatika adındaki ilk kısmının çevresinde bulunur (13).

Mesane boynunu ve üretrayı çevreler ve belirgin bir kapsülü yoktur (15).

Geleneksel olarak prostat, santralde lokalize üretradan geçen farklı hatlar ile anterior, middle, posterior ve iki lateral loba bölünmüştür (16).

Prostatın arterleri, a.iliaca interna'nın yan dallarından olan a.vesicalis inferior ve

a.rectalis inferior'dan gelir.Venleri ise plexus venosus vesicalis ve plexus venosus prostaticus yolu ile v. iliaca interna'ya dökülür. Lenf damarları ise prostat çevresinde bir ağ yapar ve eksternal ve internal iliak ve sakral lenf ganglionlarına dökülür. Prostat glandının sınırları plexus prostaticus'dan gelir ve organın içine girerek dağılır (13).

2.3- Histolojik özellikler

Prostat birleşik tübüloalveoler bir organdır, kesit yüzünde epitelyum ile döşeli irili ufaklı glandüler boşluklar içerir (15). Glandüler komponent asinus ve duktuslar dan oluşur. Bütün asinus ve duktuslar sekretuar hücreler, bazal hücreler ve dağınık halde nöroendokrin hücreler içerir.

Sekretuar hücreler glanların lüminal yüzlerinde yerleşir ve seminal sıvı üretirler. Bu hücreler prostatik asit fosfataz (PAP) ve prostat spesifik antijen (PSA) üretirler.

Bazal hücreler, bazal membran ile lüminal sekretuar hücreler arasında bulunurlar ve karakteristik özellikleri yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve p63 ekspres etmeleridir. Bu hücreler PAP ve PSA üretmezler ancak androjen reseptörü ile fokal kuvvetli immünreaktivite verirler (16).

Nöroendokrin hücreler sıklıkla periüretral duktus ve verumontanumda bulunurlar (17). Bu hücreler kromogranin A ve B, sekretogranin II ve somatostatin, kalsitonin ve bombesin gibi değişik oranlarda peptid hormon ekspres ederler.

Büyük prostatik duktuslar ve prostatik üretra ürotelyumla örtülüdür ve mesaneden farklı olarak umbrella hücreleri içermezler (16).

Prostatik stroma çok sayıda düz kas lifleri içerir. Prostatik stromal hücrelerin androjen reseptörü içerdikleri yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (18).

2.4- DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ'NE (WHO-2004) GÖRE PROSTAT TÜMÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI (19)

Epitelyal Tümörler

Glandüler neoplazmlar

Adenokarsinom (Asiner)

Atrofik

Psödohiperplastik

Köpüksü

Kolloid

Taşlı yüzük hücreli

Onkositik

Lenfoepitelyoma benzeri

Karsinom ve spindle hücre differansiasyonu

(Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom)

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)

Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PİN III)

Duktal Adenokarsinom

Kribriiform

Papiller

Solid

Ürotelyal tümörler

Ürotelyal karsinom

Skuamoz tümörler

Adenoskuamoz karsinom

Skuamoz hücreli karsinom

Bazal hücreli tümörler

Bazal hücreli adenom

Bazal hücreli karsinom

Nöroendokrin tümörler

Endokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom

Karsinoid tümör

Küçük hücreli karsinom

Paraganglioma

Nöroblastom

Prostatik stromal tümörler

Potansiyeli belirlenemeyen stromal tümör

Stromal karsinom

Mezenkimal tümörler

Leiomyosarkom

Rabdomiyosarkom

Kondrosarkom

Anjiosarkom

Malign fibröz histiyositom

Malign periferel sinir kılıfı tümörü

Hemanjiom

Kondrom

Leiomyom

Granüler hücreli tümör

Hemanjioperisitom

Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid tümörler

Lenfoma

Lösemi

Çeşitli tümörler

Kistadenom

Nefroblastom (Wilm's tümörü)

Rabdoid tümör

Germ hücreli tümörler

Yolk sak tümörü

Seminom

Embriyonal karsinom ve teratom

Koryokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom

Melanom

Metastatik tümörler

2.5- PROSTAT ASINAR ADENOKARSİNOMU İLE İLGİLİ GENEL ÖZELLİKLER

2.5.1- İnsidans

Prostat kanseri yaşlı erkeklerin en önemli sağlık sorunlarından biridir. ABD'de erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden sonra ölüme en sık neden olan kanser tipidir (20). ABD'de 2013 yılında bildirilen prostat kanseri olgu sayısı 238.590 olup 29.720 olguda prostat kanserine bağlı ölüm saptanmıştır (2).

İnsidans ve mortalite açısından coğrafi farklılıklar, prostat kanserinde oldukça fazladır (14-21). Uzak Doğu'da oranlar düşükken, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da yüksektir (14). Hastaların %75'i tanı konulduğunda 65 veya daha üstü yaştaadır fakat bu

tümör genç erişkinlerde hatta çocuk ve adolosanlarda dahi görülebilir (16). Siyah ırkta prostat kanseri insidansı beyaz ırka göre 1.3 kat daha fazla olup, kanser daha erken yaşta tespit edilmekte ve daha yüksek mortalite oranına sahip olmaktadır (22). Siyah ırkta yeni tanı konulan prostat kanserlerinde PSA değeri beyaz ırka göre daha yüksektir. Bütün evrelerde 5 yıllık sağkalım siyah ırkta %62 iken beyaz ırkta %72'dir (23).

2.5.2- Etiyoloji ve patogenezi

Prostat kanserinin etiolojisinde bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunlar; kesin risk faktörleri (yaş, aile hikayesi, ırk), olası risk faktörleri (diyetle alınan yağ, hormonlar) ve potansiyel risk faktörleri (vazektomi, kadmiyum, vitamin A, vitamin D) olarak sayılabilir (24).

Prostat kanserlerinin %95'i 45-89 yaşlar arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 72 olarak belirlenmiştir (25).

Kanserle ilgili epidemiyolojik çalışmalarda, ırk faktörünün, kültür, diyet ve çevresel faktörler gibi etkenlerden ayırt edilebilmesi güçtür. Yapılan otopsi çalışmalarında okkült prostat kanseri prevalansında ülkelerarası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. Prostat kanseri ABD'deki zencilerde beyazlara oranla %70 daha fazla gözlenmektedir (25). Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa'da daha fazla, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da daha az gözlenmektedir .

Primer prostat kanserinde p53 mutasyonları nispeten düşük olup sıklıkla metastatik hastalıkta izlenir. p53 mutasyonunun prostat karsinogenezinde geç olaylardan biri olduğu ileri sürülmektedir. Diğer tümör supresör genlerinden PTEN ve KAI1 de prostat kanserinde rol oynar. Ayrıca E-kadherin ve CD44 kaybı da nispeten sık olarak prostat kanserinde izlenir. *HER-2/neu* overekspresyonu ile ilgili çalışmalar konusunda fikir ayrılığı olsa da, bugün geçerli olan düşünce seviyelerinin düşük olduğudur.

Kullanılan cDNA mikroarray teknolojisi ile transmembran serin proteaz hepsin ve dallanmış zincirli yağ asidlerinin parçalanmasında görevli alfa-methylacyl CoA racemase (AMACR) enzimlerinin overekspresyonu tespit edilmiştir. Aynı genomik yaklaşımla transkripsiyon faktör EZH2'nin lokal agresif ve metastatik hastalıkta her zaman aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (15).

Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (25-26).

Vitamin E ve selenyumun antioksidan etkisinden dolayı prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Azalmış vitamin A ve D düzeyleri ise prostat kanseri için risk faktörüdür (27-15).

Birinci derece yakınında prostat kanseri gelişen erkekte prostat kanseri gelişme riski 3-4 kez artmaktadır. Birinci dereceden iki yakınında prostat kanseri mevcutsa bu risk 5-6 kat artmaktadır (25). Yapılan değişik çalışmalarda ailesinde prostat kanseri olan hastaların yakın akrabalarında %17-21 oranında herediter geçiş olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda 17. kromozomda bulunan herediter prostat kanser 2 geninde (HPC 2) değişiklikler saptanmıştır.

Kanser hücrelerinin çoğu hormona duyarlıdır ve androjenlerin varlığında ilerleme gösterirler. Androjen ablasyonunda prostat kanserinde regresyon olur. Kastrasyon yapılanlarda prostat kanseri dramatik olarak gerilemektedir (27-16).

2.5.3- Lokalizasyon

İğne biyopsi ile tanı konulan klinik olarak palpable çoğu prostat kanseri genellikle posterior ve posterolateral lokalizasyondadır. TURP materyallerinde tespit edilen tümör ise genellikle transizyonel zon kaynaklıdır. Santral zonda tümör nadiren gelişir ancak diğer zonlarda gelişen büyük boyutlu tümör bazen santral zona girebilir. Prostat adenokarsinomlarının %85'den fazlası multifokaldir (19).

2.5.4- Klinik bulgular

İnsidental olarak saptanan mikroskopik kanserler asemptomatiktir. Klinik olarak lokalize hastalığı olan olgularda üriner semptom yoktur ve lezyon rektal muayenede kuşkulu nodül veya serum PSA düzeyinde yükselme ile saptanır. Çoğu prostat kanseri üretradan uzak periferik yerleşimli olduğu için üriner semptomlar geç evrede ortaya çıkar. İdrar yapmaya başlama ve sonlandırmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma, hematüri gibi üriner semptomlar olabilir (15). Metastatik prostatik adenokarsinom kemik ağrısı ve kord kompresyonu gibi bulgularla gelebilir (19).

2.5.5- Tanı

2.5.5.1- Rektal tuşe

Dikkatle yapılan parmakla rektal muayene posterior yerleşimli olan bazı erken prostat kanserlerini saptayabilir ancak bu yöntemin spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür (15). Granülomatöz prostatit, kalsifikasyon ve kronik inflamasyonda rektal tuşe bulguları pozitif olabilir (27).

2.5.5.2- Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat kanserindeki ana rolü iğne biyopsisinde doğru örnekleme yapılmasında yol gösterici olmasıdır. Bu yöntemle tümörün kapsül dışına yayılımı tesbit edilebilir ancak pelvisteki lenf nodülleri tesbit edilemez (27).

2.5.5.3- Bilgisayarlı Tomografi (CT)

Lenf nodu metastazını tespit etmekte kullanılmaktadır (27).

2.5.5.4- Manyetik Rezonans (MR)

Prostat kanseri kapsül dışına ve vezikula seminalislere yayılmışsa MR ile tespit edilebilir (27).

2.5.5.5- Kemik sintigrafisi

Prostat kanserinde sistemik metastazların tespitinde kullanılır ancak dejeneratif artrit, Paget hastalığı ve travmada yanlış pozitiflik olabilir (27).

2.5.5.6- Prostat Spesifik Antijeni (PSA)

Prostat kanserinin tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Prostat epitelinin bir ürünüdür ve fonksiyonu ejakülasyondan sonra oluşan seminal koagulumun parçalanıp eritilmesi olan bir serin proteazdır. Normal erişkinde 0-4 ng/ml değerindedir(15).

2.6- Prostat kanserinde Gleason'un mikroskopik grademe sistemi

Prostat kanserinin histopatolojik derecelendirilmesinde çok sayıda dereceleme sistemi kullanılmıştır. Gleason gradeleme sistemi (Donald F. Gleason) 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği en yaygın kullanılan dereceleme sistemidir. Bu sisteme göre dereceleme glandüler farklanma derecesine göre yapılmaktadır (19). Glandüler farklanma derecesi küçük büyütmede, stromayla ilişkili tümörün büyüme paterni temel alınarak belirlenir. Baskın tümör paterni 1-5 arasında skorlanır. Ayrıca 2. bir patern varsa o da benzer şekilde skorlanır ve baskın patern ile ikinci paternin toplamı Gleason skorunu verir. Tümör her alanda aynı paterni sergiliyorsa 2 ile çarpılarak skor bulunur (16). Bazı tümörler tersiyer patern içerir. Eğer iğne biyopsisinde değişen oranlarda derece 3, 4 ve 5 tümör varsa ' primer patern + yüksek derece' olarak rapor edilmelidir. Örneğin Gleason skoru $3+4=7$, tersiyer paterni 5 olan tümör Gleason skor $3+5=8$ olarak rapor edilmelidir(28).

Radikal prostatektomi spesmenleri nodülün tamamı değerlendirilebildiği için iğne biyopsisinden farklıdır. Örneğin Gleason skor $4+3=7$ tümörlerde tersiyer paterni 5 ise primer ve sekonder paternler rapor edilmeli tersiyer patern de rapora yazılmalıdır (28).

2005 ISUP Geliştirilmiş Gleason Sistemi (28)

Patern 1:

Sıkı sıkıya bir araya gelmiş, tek tek duran üniform, yuvarlak-oval , orta büyüklükte (patern 3'den daha geniş) glandlardan oluşan iyi sınırlı nodül.

Patern 2:

Patern 1'e benzer ancak, daha kötü sınırlıdır. Tümör nodülünün çevresinde minimal infiltrasyon bulunabilir.

Glandlar daha gevşek yerleşimlidir, patern 1'deki kadar uniform değildirler.

Patern 3:

Ayrı glandüler birimler,
Patern 1 ve 2 'den tipik olarak daha küçük glandlar,
Non-neoplastik asiniler arasında infiltrasyonlar,
Şekil ve büyüklük farklılıkları,
Düzensiz sınırlı küçük kribriform tümör nodülleri,

Patern 4:

Kaynaşmış mikroasiner glandlar,
Belirsiz lümen içeren kötü gelişmiş glandlar,
Geniş kribriform bezler,
Hipernefromatoid yapılanma.

Patern 5:

Solid adalar, tabakalar, kordonlar oluşturan, tek tek duran, glandüler farklılaşması olmayan hücreler, ortasında nekroz, etrafında papiller, kribiform veya solid kitle olan komedokarsinom (uroparoloji bülteni htc).

2.7- TNM SINIFLAMASI (29)

Primer Tümör (T)

Klinik

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0:Primer tümör bulgusu yok

T1:Klinik olarak görülebilen veya palpe edilebilen tümör yok

T1a:Tümör incelenen dokunun %5 veya daha azında, insidental olarak tespit edilir

T1b:Tümör incelenen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak tespit edilir

T1c:Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilir (Yükselmiş PSA nedeniyle)

T2:Tümör prostat içinde sınırlı

T2a:Bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş

T2b:Bir lobun yarısından daha fazlasını tutmuş

T2c: Her iki lobu tutmuş

T3: Tümör prostatik kapsül dışına yayılmış

T3a:Ekstrakapsüler yayılım (unilateral veya bilateral)

T3b:Seminal vezikül yayılımı

T4:Tümör seminal vezikülden başka diğer komşu organlara; mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/ veya pelvik duvara invaze veya fiske

Patolojik (pT)

pT2: Organa sınırlı

pT2a: Unilateral, bir lobun yarısı veya daha azını tutar

pT2b: Unilateral, bir yarısından fazlasını tutar

pT2c: Bilateral hastalık

pT3: Ekstraprostatik yayılım

pT3a: Ekstraprostatik yayılım

pT3b: Seminal vezikül invazyonu

pT4: Mesane,rektum invazyonu

NOT : Patolojik T1 sınıflandırması yoktur.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik

Nx:Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor

N0:Lenf nodu metastazı yok

N1:Bölgesel lenf nodu metastazı / metastazları mevcut

Patolojik

pNx:Bölgesel lenf nodları örneklenmemiş

pN0:Pozitif bölgesel lenf nodu yok

pN1: Bölgesel lenf nodu metastazı / metastazları mevcut

Uzak Metastaz (M)

Mx:Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0:Uzak metastaz yok

M1:Uzak metastaz

M1a:Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz

M1b:Kemik metastazı

M1c: Beraberinde kemik hastalığı olan veya olmayan diğer alan veya alanlar

2.8- D'Amico risk klasifikasyonu

Prostat kanserinde tedavi başarısını değerlendirmede en önemli nokta hastalığa özgü sağkalım olmasına karşın, prostat kanserinin uzun seyri nedeniyle araya başka eşlik eden patolojilerin girmesi ve buna bağlı olarak sağkalım oranlarının etkilenmesinden dolayı biyokimyasal nüks, radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrasında sağkalımı değerlendirmede kesin prediktör olmasa da tedavi öncesi başarıyı öngören birçok çalışmada hedef olarak ortaya konulmuştur (31-32).

Biyokimyasal rekürrensi saptayabilmek ve hastaları risk gruplarına sınıflandırmak için günümüze değin çeşitli algoritmalar önerilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri 1998 yılında D'amico ve arkadaşları tarafından geliştirilen klasifikasyondur (10). Bu klasifikasyonda klinik evre, Gleason skoru ve PSA gibi prognostik faktörler kullanılarak prostat kanserli hastalar için düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır.

Düşük risk : PSA \leq 10 ng/ml ve,
Gleason skoru \leq 6 ve,
Klinik evre T1c-T2a

Orta risk : PSA $>$ 10 ng/ml - \leq 20 ng/ml veya,
Gleason skoru 7 veya,
Klinik evre T2b

Yüksek risk : PSA $>$ 20 ng/ml veya,
Gleason skoru \geq 8 veya,
Klinik evre T2c-T3a

2.9 KARSİNOGENEZ

Normal hücrelerde çoğalma ve yaşama sürecinin kontrolünde görev alan sinyal iletim yollarını hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama sürecinin kontrolünü ortadan kaldırır. Böylece, onkojenik sinyal iletimi tümör gelişimi ile birlikte invazyon ve metastaz sürecinde önemli rol oynar.

Protein kinazlar sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonu ve aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli ve sitoplazmik yerleşimli olarak iki ana gruba ayrılırlar. Membranda yerleşim gösteren protein kinazlar reseptör tirozin kinazlar (RTK) olarak adlandırılırlar. Bu reseptörler büyüme faktörleri ile bağlandıktan sonra aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinleri ile etkileşerek sinyal iletimini

gerçekleştirirler. Fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur. Membran tirozin kinazları ile aynı şekilde sitoplazmik tirozin kinazların sürekli ve kontrolsüz aktivasyonu ve onkojenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiogenez gibi malign özellikleri hızlandırır.

Protein kinazlar, genomik rearanjmanlar (örn, Philadelphia kromozomu, t(9;22) (bcr-abl)), protein kinazların devamlı aktivasyonuna yol açan mutasyonlar (örn, **c-kit kinaz aktivitesi**) ve protein kinazların aşırı sentezlenmesi (örn, akciğer kanserinde EGFR ve meme kanserinde **HER2'nin aşırı sentezlenmesi**) aracılığıyla onkojenik transformasyona yol açabilirler (2-3).

Hücre içinde sinyal ileten yolların birçoğunun prostat kansinogenezinde önemli rol oynadığı bulunmuştur (32).

2.10- TEDAVİ

Lokalize prostat kanseri tedavisi için sayısız seçenekler vardır. Cerrahi, eksternal ışın radyoterapisi, interstisyel radyoaktif implantasyon ve androjen baskılama tedavisi tedavi seçeneklerindedir (1). Tanıda hastaların yaklaşık %20'si lokal ileri veya metastatik evrededir.

Lokalize prostat kanseri olanlar için potansiyel olarak küratif olan tek tedavi tam cerrahi rezeksiyon ya da radyoterapidir ancak hastaların yaklaşık üçte birinde radikal prostatektomi ameliyatından sonra tespit edilmemiş metastatik hastalık nedeniyle relaps gelişir (33).

Metastatik prostat kanserinde ise cerrahi kastrasyon veya LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone) ile sağlanan tıbbi kastrasyonla yapılan androjen yoksunlaştırıcı tedavi standart hale gelmiştir. Ancak bu hastaların yaklaşık %80'inde ortalama 2 yıl içerisinde nüks veya progresyon gelişecektir. Androjen seviyelerinin etkili

bir şekilde düşürülmesine rağmen, hastalıkta progresyon gelişmesi durumunda hormon dirençli prostat kanserinden (HRCP) söz edilmektedir. HRPC'li hastalarda uygulanacak tedavi kemoterapidir. Bu hastalarda dosetaksel bazlı kemoterapilerin kullanılması 2-2,5 ay kadar bir sağkalım faydası sağlar (34). Dosetaksel sonrası hastalığı ilerleyen HRPC'li hastalarda prognoz oldukça kötüdür ve ortanca sağkalım 6-10 aydır.

Androjenden bağımsız prostat kanserleri ile ilgili etkili terapilerin yetersiz olması hastalığın gelişimi ve progresyonunda yer alan moleküler mekanizmalar ile ilgili bilgi eksikliğini yansıtmaktadır ve bu hastalarda uygulanacak tedavi seçenekleri oldukça sınırlı olup yeni ilaçlara ihtiyaç vardır (32-35). Bu yüzden androjenden bağımsız olmaya doğru progresyonda önemli olabilecek mekanizmaların tanımlanması terapötik stratejilerin düzeltilmesi açısından önemli bir adımdır.

Son yıllarda moleküler onkolojideki ilerlemelerle prostat karsinogenezi daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Karsinogenezde önemli rol oynayan sinyal iletim yolları ve molekülleri hedef alan ilaçlar (hedefe yönelik ilaçlar) günümüzde prostat kanserinde araştırma aşamasındadır.

2.11- İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

2.11.1- ANDROJEN RESEPTÖR

Androjen reseptörü, steroid reseptör ailesinin nükleer lokalize olan bir üyesidir. Multipl gen transkripsiyonu regülasyonunda görev alır ve prostat kanseri gelişiminde önemli rol oynar (1).

Androjen bağlayıcı protein kompleksi prostatik glandüler, bazal ve stromal hücrelerde mevcuttur.

Poliklonal ve monoklonal AR antikorları formalinde fiske olmuş, parafine gömülmüş ve devamında antijen retrieval yapılmış dokularda aktivite gösterir. Pozitif nükleer boyanma immünreaktif proteine işaret eder ancak aktif protein formunu inaktiften ayırt etmez (19).

AR protein seviyesi, benign ve malign prostat dokusunun epitel ve stromal nükleuslarında değişmektedir ve prostat mikroortamındaki bu değişikliğin biyolojik etkileri bilinmemektedir. AR'nin prostat kanserinin gelişimi ve progresyonundaki rolü ile ilgili bir karara varmak için çok az veri bulunmaktadır (36).

AR sentezi, prostat kanserinde hormonal duyarlılık ve prognoz açısından potansiyel bir markeri temsil edebilir. Bununla birlikte, kanserde AR sentezleyen hücre sayısına göre klinik progresyon ve survivali tahmin edebilme ile ilgili değişken sonuçlar vardır (37-38).

Birçok invaziv prostatik adenokarsinom olgularında AR immünreaktivitesi tanımlanmıştır. Örneğin bir çalışmada preoperatif tedavi almamış hasta grubunun %85'inde, AR, tümör hücrelerinde %50'den fazla immünreaktivite vermiştir. Tümör hücrelerinde AR immünreaktivitesinde artmış heterojenite mevcut olup histolojik grade ve patolojik stage de bu hastalarda yüksektir (19).

AR dalak ve kemik iliği dışında vücudun tüm dokularında bulunmaktadır (39).

2.11.2- c-erbB2 (*HER-2/ neu*)

Her-2/neu (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) proteini, epidermal büyüme faktörü reseptörü ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür (40). Hücre büyümesini kontrol eden bir transmembran glikoproteini olup hücre proliferasyonu ve gelişimi için gereklidir. Hücre kültürlerinde c-erbB2' nin aşırı ekspresyonu transformasyon ve tümör oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. C-erbB2, özgün liganda bağlanması ile invazyon ve metastaz eğilimini de artıran birçok hücre içi sinyal iletim yolunu tetikler ve genel olarak artmış proliferasyon hızı ile ilişkilidir (41-42).

Meme, ovaryum ve akciğer karsinomları gibi belli karsinomlarda *HER-2/neu* gen amplifikasyonu ve bu genin kodladığı proteinin aşırı sentezinin söz konusu olduğu gözlenmektedir (43-44).

Prostat kanseri ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalarda, primer tümör örneklerinde, değişken derecelerde c-erbB2 protein sentezi olduğu rapor edilmiştir (45-46). Rapor edilmiş olan c-erbB2 sentezi ile ilgili birbirinden tamamen farklı sonuçlar, kullanılmış olan immünohistokimyasal tekniklerin standardizasyonundaki eksiklik, c-erbB2 durumunu değerlendirmek için kullanılan antikor, farklı antijen uygulama stratejileri ve “anormallik” kavramının farklı tanımlanmasına bağlı skorlama metotlarından kaynaklanabilir (47-48).

2.11.3- CD117 (C-kit)

Proto-onkojen *c-kit*, immünolojik olarak CD117 antijenik epitop ile tanımlanan 145 kDa’luk bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır (49). CD117, onkojenik yeteneğe sahip diğer RTK’ların yapısına benzer yapıdadır ve interstisyel Cajal hücreleri, germ hücreleri, melanositik hücreler, mast hücreleri ve hematopoetik kök hücrelerinde yüksek seviyelerde sentezlenir. CD117 reseptörü ile kendi ligandı arasındaki ilişki bu dokuların gelişimi açısından önemlidir (50).

CD117’nin yapısal aktivasyonu, kontrol edilmeyen hücrel proliferasyona neden olur ve bunun gastrointestinal stromal tümörlerdeki (GİST) primer patolojik olay olduğu düşünülür. *C-kit* mutasyonları da ligandan bağımsız tirozin kinaz aktivitesine ve sinyal iletim yollarının kontrolsüz stimülasyonuna (MAP-kinaz ve fosfotidilinozitol 3-kinaz gibi) neden olur (51-52).

Anjiosarkom, Ewing sarkomu, sinoviyal sarkom, leiomyosarkom ve malign fibröz histiyositom gibi sarkomlarda CD117 pozitifliği değişen oranlarda bildirilmiştir (53-54-55). Prostat kanserinde CD117 pozitifliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(56-57).

Tirozin kinaz inhibitörleri(TKİ) kanser tedavisinde umut verici yeni bir terapi sunmaktadır. Bu ajanlar kit gibi hücrel proteinleri hedef almaktadır. Özellikle TKI ST1571 (İmatinib mesilat) kronik myeloid lösemi ve GİST’in tedavisinde umut verici sonuçlar vermektedir (58-59).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1- Olgu seçimi ve çalışma grupları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2005-2013 yılları arasında prostatik asiner adenokarsinom ve normal prostat dokusu tanısı almış, klinik bilgilerine ulaşılabilen 100 olguya ait parafin kesitler çalışmaya alındı.

Prostatik adenokarsinom (PrCa) tanısı almış 80 olgunun 20 tanesine transrektal iğne biyopsisi, 60 tanesine radikal prostatektomi yapılmıştı. Benign prostat dokusu sistoprostatektomi yapılmış 20 hastanın prostat dokusuna ait parafin bloklardan temin edildi.

PrCa olgularına ait yaş, klinik evre (TNM) ve preoperatif PSA değeri gibi veriler bölümümüz ve Üroloji Anabilim Dalı'nda kayıtlı hasta verilerinden elde edildi.

Klinik evre tayini, dijital rektal muayene, PA akciğer grafisi, kemik sintigrafisi, rutin kan sayımı, serum PSA değeri, tüm batın tomografisi ve batın MR sonuçları değerlendirilerek yapılmıştı.

Olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) kesitleri yeniden değerlendirilerek Gleason skorlaması yapıldı.

Radikal prostatektomi yapılan 60 prostatik adenokarsinom olgusu, D'Amico Risk Sınıflamasına göre PSA, Gleason skoru ve klinik evre kullanılarak 20 tanesi düşük riskli, 20 tanesi orta riskli ve 20 tanesi de yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Prostatik adenokarsinom tanısı olan diğer 20 hastanın ise transrektal iğne biyopsisi ile prostatik adenokarsinom tanısı konmuş ve klinik tarafından laboratuvar ve radyolojik tetkiklerle metastatik olduğu belirlenmişti ve bu hastalarda metastatik PrCa grubu olarak çalışmaya alındı.

Olguların dağılımı tablo I'de gösterilmektedir.

Prostatik adenokarsinom olgularının hiçbiri preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamıştı.

Tablo I: Çalışmaya alınan hasta gruplarının dağılımı

Hasta Grupları	Hasta Sayısı
Benign prostat dokusu	20
Düşük riskli PrCa	20
Orta riskli PrCa	20
Yüksek riskli PrCa	20
Metastatik PrCa	20
TOPLAM	100

3.2- İmmünohistokimya

Toplam 100 olguya ait dokuların tümü tamponlanmış %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup parafinde bloklandı. 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 / *C-kit* (Rabbit Pab, ref: RB.9038-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA) ve Androjen Reseptör (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-erb B2 için invaziv duktal adenokarsinomu içeren meme dokusu, AR için prostat dokusu, CD117 için GİST içeren mide dokusu pozitif kontrol kabul edildi. Negatif kontrol çalışmasında, primer antikor yerine non-immün serum kullanıldı.

Androjen reseptör immünohistokimyasal değerlendirmesi boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı dikkate alınarak semikantitatif olarak yapıldı. Epitel hücrelerinde nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma yoğunluğu, Ryutaro ve ark.'nın uyguladığı gibi subjektif olarak 0=yok, 1=zayıf, 2=orta ve 3=kuvvetli şeklinde değerlendirildi (60). Boyanma yaygınlığı ise Cindolo ve ark.'nın uyguladığı gibi <%10, % 11-50 ve > %50 olarak değerlendirildi (61). 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 (**tablo II, şekil 1-2-3**).

c-erbB2, ASCO CAP 2013 *HER2* değerlendirme kılavuzu esas alınarak meme kanserinde c-erbB2 sentezi için kullanılan ölçeklendirme metoduna göre değerlendirildi (**tablo III, şekil 4**).

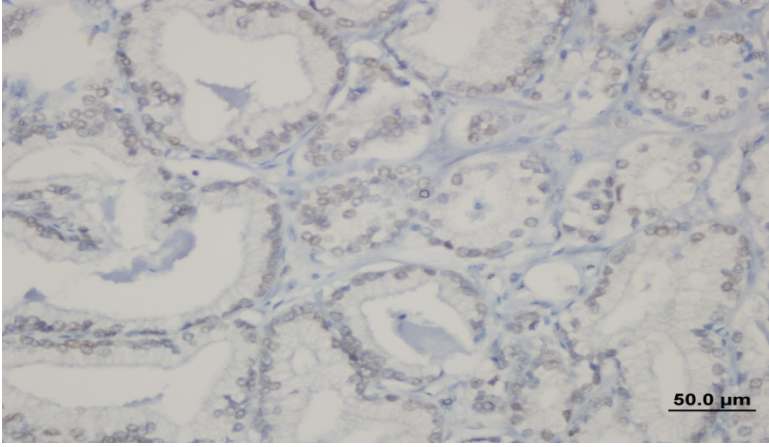
CD117(*c-kit*) için sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma dikkate alındı. CD117 immünohistokimyasal boyamasının yoğunluğu Micke ve arkadaşlarının (63) uyguladığı gibi dereceli bir sistem kullanılarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğuna göre 0-2+ arasında değerler verildi. Buna göre tümör hücreleri kontrol grubu ile (GİST) benzer boyanma yoğunluğu gösteriyorsa; 2+, boyanma yoğunluğu azalmışsa; 1+, boyanma yoksa; 0 olarak yorumlandı. Boyanma G.Di Lorenzo ve arkadaşlarının (57) 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(**şekil 5-6-7**).

Tablo II: Androjen Reseptör immünohistokimyasal skorlaması

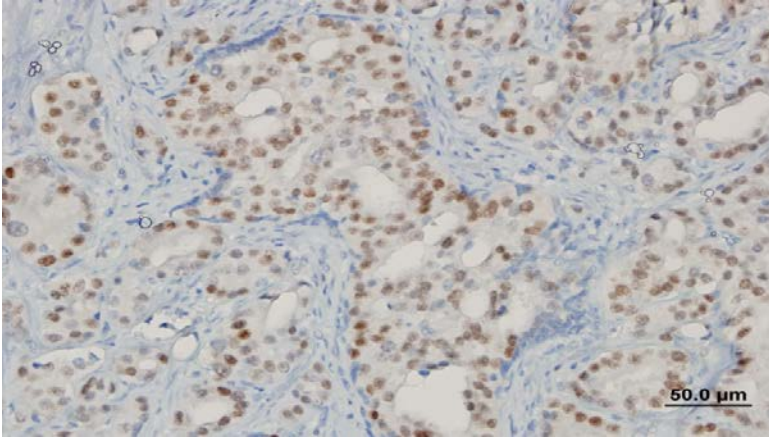
Parametre	Skor
A – Boyanma şiddeti	(0 – 3)
Negatif	0
Hafif boyanma	1
Orta derecede boyanma	2
Kuvvetli boyanma	3
B – Boyanma yaygınlığı	(0 – 2)
Tümör hücrelerinin %10'dan azında boyanma (fokal)	0
Tümör hücrelerinin %11-50'sinde boyanma (parçalı)	1
Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında boyanma (diffüz)	2
Toplam skor (A + B)	(0 – 5)
Negatif	0-1
1 (Zayıf pozitif)	2
2 (Orta şiddette pozitif)	3
3 (Diffüz-Kuvvetli pozitif)	4-5

Tablo III: c-erbB2 değerlendirme kriterleri (ASCO CAP 2013)(62)

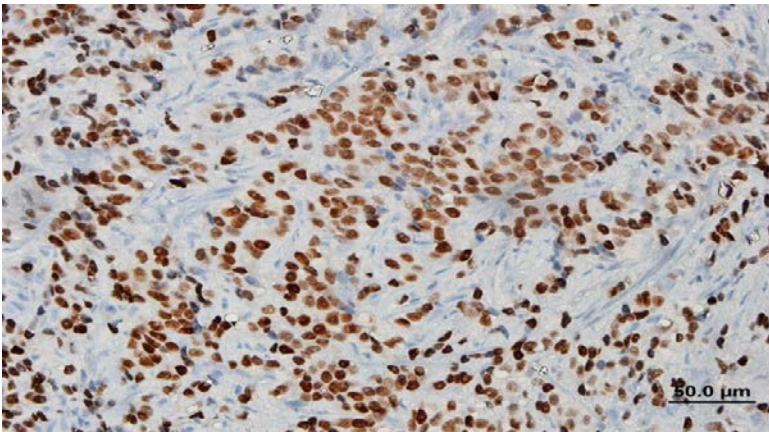
3+	%10' dan fazla tümör hücresinde komplet, güçlü membranöz boyanma
2+	%10'un üzerinde tümör hücresinde, tam olmayan ve /veya zayıf, orta Şiddette membranöz boyanma veya %10 veya daha az tümör hücresinde, yoğun tam membranöz boyanma
1+	%10'dan fazla tümör hücresinde, tam olmayan, zayıf, güçlükle seçilen membranöz boyanma
0	Boyanma yok veya membranda %10' dan az zayıf, güçlükle seçilen tam olmayan boyanma



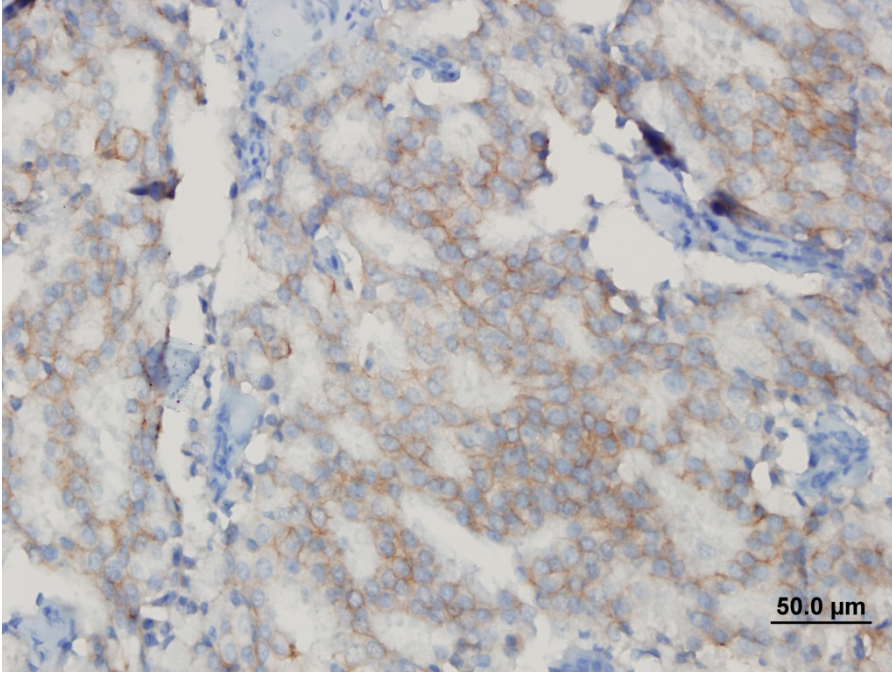
Şekil 1: Prostatik adenokarsinomda AR; zayıf boyanma (DAB, x400)



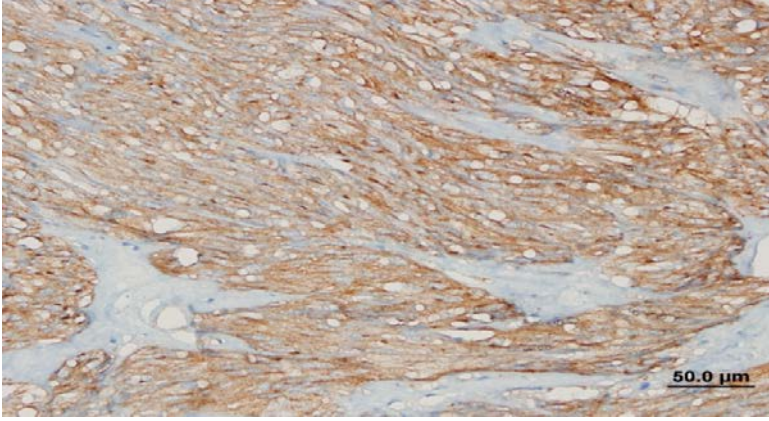
Şekil 2: Prostatik adenokarsinomda AR; orta şiddette boyanma (DAB, x400)



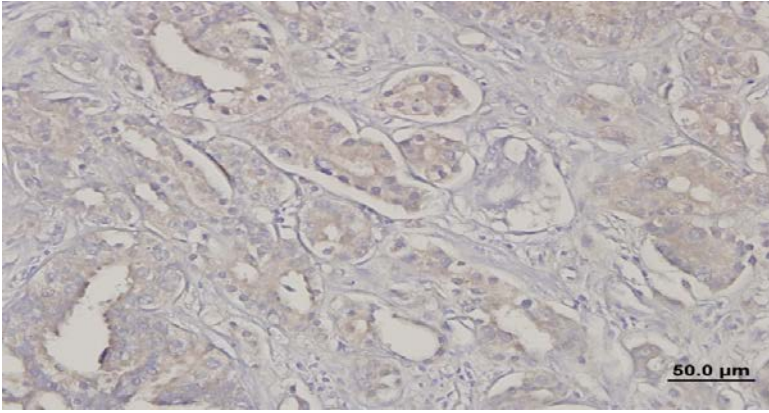
Şekil 3: Prostatik adenokarsinomda AR; kuvvetli boyanma (DAB, x400)



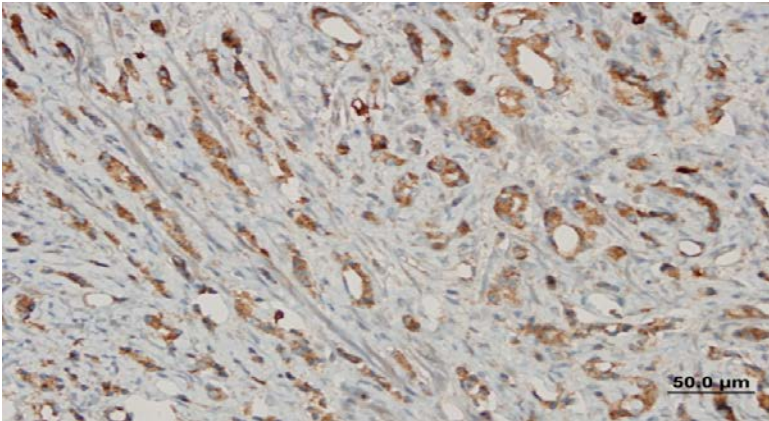
Şekil 4: Prostati adenokarsinomda c-erbB2; 2+ boyanma (DAB, x400)



Şekil 5: CD117 için kontrol grubu (Gastrointestinal stromal tümör,DAB, x400)



Şekil 6: Prostatik adenokarsinomda CD117; 1+ (negatif) boyanma (DAB, x400)



Şekil 7: Prostatik adenokarsinomda CD117; 2+ (pozitif) boyanma (DAB, x400)

3.3- İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında ‘ SPSS 21 for Windows’ programı ile yapıldı. Yaş verileri Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk açısından araştırıldı ve normal dağılıma uyduğu bulundu. Verilerin değerlendirilmesinde EĞimde Ki-kare, Ki-kare ve tek yönlü varyans analizi (Post-hoc Tukey testi) kullanıldı.Veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4- BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hasta 53-85 yaşları arasında olup yaş ortalaması $69,3 \pm 8,3$ idi (gruptaki yaş ortalaması **tablo V**’de verilmiştir). Hasta gruplarının 20 tanesini benign prostat dokusu, 20 tanesini düşük riskli, 20 tanesini orta riskli, 20 tanesini yüksek riskli ve 20 tanesini de metastatik prostatik asiner adenokarsinom olguları oluşturmaktaydı.

Risk gruplarındaki PrCa olguları D’Amico’nun risk sınıflamasına göre (preoperatif serum prostatik spesifik antijen (PSA), Gleason skoru ve klinik evre kullanılarak) seçildi. Metastatik PrCa grubundaki olgular ise transrektal iğne biyopsisi ile PrCa tanısı konulmuş ve klinik tarafından laboratuvar ve radyolojik verilere göre metastaz olduğu belirlenmiş olgular idi.

PrCa olgularının hiçbiri preoperatif anti-androjenik tedavi almamıştı.

Tüm gruplara ait temel özellikler **tablo IV** ‘de özetlenmektedir.

Tablo IV : Çalışmaya alınan tüm grupların temel özellikleri

GRUPLAR	YAŞ	Preop. PSA	GLEASON SKOR	KLİNİK EVRE	PREOP. TEDAVİ
Benign prostat dokusu (n:20)	54-85	-	-	-	-
Düşük riskli PrCa (n: 20)	54-80	3,0-10,0	6	kT1b – kT2a	Yok
Orta riskli PrCa (n: 20)	57-85	6,6-20,0	6-7	kT1c – kT2b	Yok
Yüksek riskli PrCa (n: 20)	60-84	6,9-53,0	6-9	kT1c – kT2b	Yok
Metastatik PrCa (n: 20)	53-84	21,0- 2065,0	7-9	kT2aM1b- kT4N1M1b	Yok

Tablo V : Gruplar arasında yaş (ortalama ± standart sapma) dağılımı

GRUPLAR	YAŞ (ortalama± standart sapma)
Benign prostat dokusu	73,3 ± 9,0
Düşük riskli PrCa	64,7 ± 7,5
Orta riskli PrCa	70,2 ± 7,5
Yüksek riskli PrCa	69,3 ± 6,7
Metastatik Ca	69,0 ± 9,1

Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0,024$, $F= 2,954$). Alt grup karşılaştırmalarında yaş açısından farkı yaratan grupların benign prostat dokusu ve düşük riskli PrCa grubu olduğu bulundu ($p=0,009$)(**tabloVI**).

Tablo VI : Grupların yaş açısından karşılaştırılması*

GRUPLAR	YAŞ
Benign prostat dokusu-Düşük riskli PrCa	p = 0,009
Benign prostat dokusu-Orta riskli PrCa	p = 0,724
Benign prostat dokusu-Yüksek riskli PrCa	p = 0,515
Benign prostat dokusu-Metastatik PrCa	p = 0,441
Düşük riskli PrCa- Orta riskli PrCa	p = 0,208
Düşük riskli PrCa-Yüksek riskli PrCa	p = 0,371
Düşük riskli PrCa-Metastatik PrCa	p = 0,441
Orta riskli PrCa-Yüksek riskli PrCa	p = 0,997
Orta riskli PrCa-Metastatik PrCa	p = 0,991
Yüksek riskli PrCa-Metastatik PrCa	p = 1,000

* Tek yönlü varyans analizi, Post-hoc Tukey testi

Androjen Reseptör ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, düşük riskli PrCa grubunda; 9/20 (%45) olguda zayıf pozitif, 1/20 (%5) olguda orta şiddette pozitif, 10/20 (%50) olguda kuvvetli pozitif boyanma, orta riskli PrCa grubunda; 7/20 (%35) olguda zayıf pozitif, 4/20 (%20) olguda orta şiddette pozitif, 9/20 (%45) olguda kuvvetli pozitif boyanma, yüksek riskli PrCa grubunda; 4/20 (%20) olguda zayıf pozitif, 3/20 (%15) olguda orta şiddette pozitif, 13/20 (%65) olguda kuvvetli pozitif boyanma, metastatik PrCa grubunda; 3/20 (%15) olguda zayıf pozitif ve 17/20 (%85) olguda kuvvetli pozitif boyanma gözlemlendi. Gruplar arasında AR boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2 = 6,576$, $p = 0,010$) (**tablo VII**).

Metastatik PrCa grubunda kuvvetli AR pozitifliği diğer gruplardan daha fazlaydı (%85) ve istatistiksel olarak anlamlı farkı oluşturan metastatik PrCa grubu idi.

Tablo VII: PrCa gruplarının AR immünohistokimyasal boyanması açısından karşılaştırılması*

GRUPLAR	N	ANDROJEN RESEPTÖR		
		Zayıf pozitif	Orta pozitif	Kuvvetli pozitif
Düşük riskli PrCa	20	9 (% 45,0)	1 (% 5,0)	10 (% 50,0)
Orta riskli PrCa	20	7 (% 35,0)	4 (% 20,0)	9 (% 45,0)
Yüksek riskli PrCa	20	4 (% 20,0)	3 (% 15,0)	13 (% 65,0)
Metastatik PrCa	20	3 (% 15,0)	0 (% 0,0)	17 (% 85,0)
TOPLAM	80	23 (% 28,8)	8 (% 10,0)	49 (% 61,3)

* Eğitimde Ki-kare Testi

c-erbB2 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada, benign prostat dokusu olgularının hiçbirinde glandüler hücrelerde boyanma mevcut değildi(n: 0/20, %0,00) . Düşük riskli PrCa olgularında 2/20 (%10), orta riskli PrCa olgularında 1/20 (%5), yüksek riskli PrCa olgularında 5/20 (%25) ve metastatik PrCa olgularında 7/20 (%35) pozitif boyanma gözlemlendi. Tüm pozitif boyanmalar 2+ idi. 3+ boyanma mevcut değildi.

Gruplar arasında c-erbB2 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Metastatik PrCa grubunda c-erbB2 pozitifliği diğer gruplara göre daha fazla olup (%35) istatistiksel olarak anlamlı farkı bu grup oluşturmaktaydı ($\chi^2=13,333$, $p=0,010$)(**Tablo VIII**).

Tablo VIII : PrCa gruplarının c-erbB2 immünohistokimyasal boyanması açısından karşılaştırılması*

GRUPLAR	c-erbB2		
	n	Pozitif (%)	Negatif (%)
Benign prostat dokusu	20	0 (% 0,0)	20 (% 100)
Düşük riskli PrCa	20	2 (% 10,0)	18 (% 90,0)
Orta riskli PrCa	20	1 (% 5,0)	19 (% 95,0)
Yüksek riskli PrCa	20	5 (% 25,0)	15 (% 75,0)
Metastatik PrCa	20	7 (% 35,0)	13 (% 65,0)
TOPLAM	100	15 (% 15,0)	85 (% 85,0)

Ki-kare test*

CD117 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, benign prostat dokusu olgularında glandüler hücrelerde boyanma gözlenmedi (n: 0/20, %0,0). Düşük riskli PrCa olgularında 8/20 (% 40), orta riskli PrCa olgularında 5/20 (%25), yüksek riskli PrCa olgularında 6/20 (% 30) ve metastatik PrCa olgularında 13/20 (%65) pozitif boyanma gözlendi.

Gruplar arasında CD117 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2 = 20,496$, $p = 0,00004$) (**tablo IX**). Metastatik PrCa grubunun CD117 ile daha fazla boyandığı (%65) ve benign prostat dokusu grubunda diğer gruplara göre %100 negatif olduğu bulundu.

Tablo IX : PrCa gruplarının CD117 immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılması*

GRUPLAR	CD 117		
	N	Pozitif (%)	Negatif (%)
Benign prostat dokusu	20	0 (% 0,0)	20 (%100)
Düşük riskli PrCa	20	8 (% 40,0)	12 (% 60,0)
Orta riskli PrCa	20	5 (% 25,0)	15 (% 75,0)
Yüksek riskli PrCa	20	6 (% 30,0)	14 (% 70,0)
Metastatik PrCa	20	13 (% 65,0)	7 (% 35,0)
TOPLAM	100	32 (% 32,0)	68 (% 68,0)

Ki-kare test*

PrCa gruplarında c-erbB2 boyanması AR ile karşılaştırıldığında, 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 PrCa grubunun %10'unu (n:2/20), orta riskli PrCa grubunun %5,0'ini (n:1/20), yüksek riskli PrCa grubunun %25'ini (n:5/20), metastatik PrCa grubunun %25'ini (n:5/20) oluşturmaktadır.

PrCa grupları arasında c-erbB2 immünohistokimyasal boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılmasında her iki belirleyici ile de boyanma sıklığı benzer bulunmuştur ($p>0,05$)(**Tablo X**).

Tablo X: PrCa gruplarında CerbB2 immünohistokimyasal boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılması*

GRUPLAR	c-erbB2	ANDROJEN RESEPTÖR			P
		Zayıf	Orta	Kuvvetli	
Düşük riskli PrCa	Negatif	9 (%50,0)	1 (%5,6)	8 (%44,4)	0,156
	Pozitif	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%100)	
Orta riskli PrCa	Negatif	7 (%36,8)	4 (%21,1)	8 (%42,1)	0,311
	Pozitif	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100)	
Yüksek riskli PrCa	Negatif	4 (%26,7)	3 (%20,0)	8 (%53,3)	0,085
	Pozitif	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%100)	
Metastatik PrCa	Negatif	1 (%7,7)	-	12 (%92,3)	0,224
	Pozitif	2 (%28,6)	-	5 (%71,4)	

*Eğimde Ki-kare Testi

PrCa gruplarında CD117 boyanması AR ile karşılaştırıldığında, 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 boyanmıştı. CD117 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PrCa grubunun %25'ini (n:5/20), orta riskli PrCa grubunun %15'ini (n:3/20), yüksek riskli PrCa grubunun %20'ini (n:4/20), metastatik PrCa grubunun %60'ını (n:12/20) oluşturmaktaydı.

PrCa grupları arasında CD117 immünohistokimyasal boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılmasında her iki belirleyici ile de boyanma sıklığı benzer bulunmuştur ($p>0,05$)(**Tablo XI**).

Tablo XI: PrCa gruplarında CD117 immünohistokimyasal boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılması*

GRUPLAR	CD117	ANDROJEN RESEPTÖR			P
		Zayıf	Orta	Kuvvetli	
Düşük riskli PrCa	Negatif	6 (%50,0)	1 (%8,3)	5 (%41,7)	0,465
	Pozitif	3 (%37,5)	0 (%0,0)	5 (%62,5)	
Orta riskli PrCa	Negatif	6 (%40,0)	3 (%20,0)	6 (%40,0)	0,396
	Pozitif	1 (%20,0)	1 (%20,0)	3 (%60,0)	
Yüksek riskli PrCa	Negatif	3 (%21,4)	2 (%14,3)	9 (%64,3)	0,859
	Pozitif	1 (%16,7)	1 (%16,7)	4 (%66,7)	
Metastatik PrCa	Negatif	2 (%28,6)	-	5 (%71,4)	0,224
	Pozitif	1 (%7,7)	-	12 (%92,3)	

*Eğimde Ki-kare Testi

5- TARTIŞMA

Prostat kanseri (PCa), sanayileşmiş ülkelerde yaşayan erkeklerde, en çok teşhis edilen malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir (64). ABD’de 2013 yılında bildirilen prostat kanseri olgu sayısı 238.590 olup 29.720 olguda prostat kanserine bağlı ölüm saptanmıştır(2). Bu malignitenin önemine rağmen nedenleri çok fazla anlaşılamamıştır(64).

Başta testesteron ve 5-alfa-dihidroksitestesteron (DHT) olmak üzere androjenler prostat dokusunun büyümesi, farklılaşması ve devamlılığında fonksiyonel bir rol oynamaktadır. Androjenlerin bu etkilerine androjen reseptörü aracılık etmektedir(64).

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 azaltılması veya AR’nin aktivasyonunun önlenmesi amacı ile uygulanmaktadır (3-4).

Yavaş gelişen ya da potansiyel olarak agresif prostat kanserlerini belirlemeye olanak tanıyacak moleküler belirleyici bulunmamaktadır. Erken evre PCa’da AR’nin gerçek mekanizmasını ortaya çıkarmaya yönelik çok az çalışma vardır. Bu yüzden prostat kanserinin erken aşamalarındaki AR fonksiyonunun da çalışılması gerekmektedir(64). Dondurulmuş prostat dokusunun kullanıldığı ve androjen reseptör sentezi ile ilgili erken çalışmalar ve arşivlenmiş dokuların kullanıldığı daha geç 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 (36).

Qiu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lokalize prostat kanseri tanısı almış ve pre-operatif tedavi öyküsü olmayan 232 hastaya ait radikal prostatektomi materyalinde AR ile immünohistokimyasal çalışma yapmışlar ve benign epitelde ve kanser hücrelerinde her vakada yoğun nükleer immünoreaktivite olduğunu tespit etmişlerdir.

AR immüno pozitifliği, benign bezlerdeki sekretuar hücrelerde aynı kesitlerde malign epiteldeki sekretuar hücrelerinkinden belirgin düzeyde daha düşük bulunmuştur (64).

Yapılan çalışmalarda, immünohistokimyasal olarak AR ekspresyonu ilerlemiş PrCa'da (65-66) ve hormona dirençli PrCa olgularında (67-68) belirgin artmaktadır. Çalışmalar tümör hücrelerinde nükleer AR boyanmasındaki bu artışın, PSA rekürrensinden bağımsız bir prediktör olarak, tek başına, tümör büyümesi ve metastazını yönlendirebileceğini göstermektedir (69).

Li ve arkadaşları radikal prostatektomi yapılmış 640 hastada AR ekspresyonunu araştırmışlar ve artmış AR immüno pozitifliğini daha yüksek bir malignite derecesi ve daha kötü biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulmuşlardır (69).

Biz çalışmamızda, özellikle preoperatif tedavi almamış, düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve metastatik PrCa gruplarında androjen reseptör ekspresyonunu araştırdık ve bütün risk gruplarında AR boyanmasının belirli yoğunluklarda mevcut olduğunu ancak en fazla kuvvetli pozitifliğin metastatik PrCa olgularında olduğunu gözlemledik (n:17/20, %85). Metastatik gruptaki bu kuvvetli pozitiflik artışı istatistiksel olarak da anlamlı idi (p= 0,010). Çalışmamızdaki kuvvetli AR pozitifliğinin metastatik PrCa'da anlamlı bir şekilde artmış olması AR'nin daha yüksek bir malignensi derecesi ile ilişkili olduğunu işaret etmekte olup bu anlamda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca Qiu ve ark.'nın (61) bulgularına benzer olarak, AR immüno pozitifliği malign sekretuar epitelde çevre benign prostat bezlerine göre belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur.

Metastatik prostat adenokarsinomu tanısı olan hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile hastalık hızlı bir şekilde kontrol altına alınmakta (70-71) ancak hastaların tamamı ortalama 2-5 yılda ADT'ne yanıtız hale gelmektedir (72). ADT ile androjen seviyelerinin etkili bir şekilde düşürülmesine rağmen, hastalıkta progresyon gelişmesi durumunda ise hormon dirençli prostat kanserinden (HRCP) söz

edilmektedir(34). HRCP olgularında ise serum PSA düzeyindeki artışın belirlenmesinden sonraki ortalama yaşam süresi 12-18 aydır (5).

HRCP hastaları için uygulanacak tedavi seçenekleri oldukça sınırlı olup yeni ilaçlara ihtiyaç vardır (32). Bu hastalarda kullanılacak 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 androjen ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürebilme yetenekleri, androjen reseptörlerindeki farklılaşma ve tümör hücrelerinde AR ileti sisteminin dışındaki alternatif yollardan sinyal iletiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardır (5).

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 (32).

c-erbB2, epidermal büyüme faktörü reseptörü (*EGFR*) ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. AR gibi prostat kanserinde önemli rol oynayan moleküler sinyal ileten yolları (MAPK ve PI3K) kullanmakta ve kanser hücrelerinde hücre büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde önemli rol oynamaktadır (40, 6, 7). 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 (73-74).

Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, benign prostat dokusunda (75, 76), klinik olarak lokalize olan prostat kanserinde (77, 78), neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben (79, 80, 81, 82), ve hormona dirençli prostat kanserinde (79, 80, 81, 78, 75, 83, 84) 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 antikör kaynaklarının kullanımı ve prostat kanserlerinin heterojenliğini kapsayan biyolojik farklılıklarla ilgili olabilir.(85,86).

Mellon ve arkadaşları çalışmalarında benign prostatik bezlere ait epitelin c-erbB2 ile %18 oranında pozitif boyandığını tespit etmişlerdir (76).

Giri ve arkadaşları, yine benzer bir çalışmada, örneklerin %94'ünde c-erbB2 ile pozitif boyanma olduğunu tespit etmişlerdir (75).

Sadasivan ve arkadaşları, çalışmalarında benign prostat hiperplazisi örneklerinin %6,7'sinde ve prostat kanseri örneklerinin %76'sında c-erbB2 için pozitif boyanma olduğunu rapor etmişlerdir (87).

Signoretti ve arkadaşları çalışmalarında PrCa tanısı ile sadece radikal prostatektomi ile tedavi edilmiş 67 hasta (A), ameliyattan önce total androjen ablasyon tedavisi almış 34 hasta (B) ve total androjen ablasyon tedavisi başarısız olmuş , kemik metastazları olan 18 hastanın (C) örneklerinde c-erbB2 ve AR ile immünohistokimyasal çalışma yapmışlar ve CerbB2 ekspresyonunun B tümörlerinde A tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir($p=0,008$). c-erbB2 pozitif tümörlerin oranını A grubunda %25 (67'de 17) - B grubunda %59 (34'de 20) – C grubunda %77 (18'de 14) olarak, giderek artan seviyede izlemişler ve AR ekspresyonunu ise tüm tümörlerde tespit etmişlerdir (79). Yine literatürde buna benzer çalışmalarda c-erbB2 için benzer sonuçlar alınmış ve c-erbB2 ekspresyonunun PrCa'un ileri evrelerine doğru belirgin arttığı gözlemlenmiştir(7, 80, 82).

Çalışmamızda 20 benign prostat olgusunun hiçbirinde c-erbB2 ile boyanma mevcut değildi. Prostatik adenokarsinom olgularında ise düşük riskli PrCa olgularının %10'u, orta riskli PrCa olgularının %5'i, yüksek riskli PrCa olgularının %25'i ve metastatik PrCa olgularının %35'i c-erbB2 ile pozitif boyanmakta idi. Gruplar arasında c-erbB2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,010$) ve bu farkı yaratan grup 20 olgunun 7'sinde pozitif boyanan (%35) metastatik PrCa grubu idi.

Bizim çalışmamız preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamış hasta gruplarını içermektedir ve metastatik PrCa grubundaki artmış c-erbB2 ekspresyonu, bu

belirleyicinin daha yüksek bir malignensi derecesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Sonuç bu açıdan literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda metastatik PrCa olgularında artmış c-erbB2 pozitifliği önemli bir bulgudur. Preoperatif tedavi henüz almamış metastatik PrCa'lı olgularda CerbB2'nin yüksek oranlarda saptanıyor olması bu hastalar için yeni bir tedavi seçeneğini gündeme getirebilir. c-erbB2'yi hedef alan anti-EGFR ilaçların benzer durumlarda yüz güldürücü sonuçlar verdiği literatürde ifade edilmektedir (bakınız meme ca'da Herceptin). c-erbB2 pozitif metastatik PrCa olgularında c-erbB2'yi hedef alan terapötik ajanlar antiandrojenik tedaviye kombine edilebilir ve hastalar bu tedaviden daha uzun sağkalım açısından fayda görebilir.

Meme ve ovaryum kanserlerinde aşırı *HER-2/neu* protein sentezinden *HER-2/neu* gen lokusunun amplifikasyonu sorumlu olduğu halde, prostat kanserinde aşırı *HER-2/neu* sentezinin mekanizması bilinmemektedir (79). Birçok çalışmadan elde edilen sonuçlara göre prostat kanserinde artmış *HER-2/neu* sentezi gen amplifikasyon yokluğunda oluşmaktadır (79, 80, 82, 88, 89) ve transkripsiyonel ve posttranslasyonel mekanizmalardan kaynaklanabilir (90) gibi görünmektedir(91). Çalışmalarda prostat kanserinin insan ksenograft modellerinde, c-erbB2'yi hedef alan ilaçla (Herceptin) yapılan tedavinin, tamamen immünohistokimyasal c-erbB2 ekspresyonuna göre karakterize olan ve androjenden bağımsız olan tümörlerde büyümeyi dramatik düzeyde inhibe ettiği gözlenmiştir(79).

Çalışmamızda c-erbB2 pozitif olguların tamamı 2+ olarak skorlanmıştı ve gen amplifikasyonu için FISH (fluoresan in situ hibridizasyon) analizi yapılmadı.

Çalışmamızda c-erbB2 ekspresyonu olan veya olmayan her olguda AR pozitifliği de mevcuttu. c-erbB2 pozitif 15 olgunun 2 tanesinde AR zayıf pozitif (%13,3), 13 tanesinde AR kuvvetli pozitif (%86,7) boyanmıştı. c-erbB2 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PrCa grubunun %10'unu (n:2/20), orta riskli PrCa grubunun %5,0'ini (n:1/20), yüksek riskli PrCa grubunun %25'ini (n:5/20), metastatik PrCa grubunun %25'ini (n:5/20) oluşturmaktaydı. PrCa grupları

arasında CerbB2 ile AR immünohistokimyasal boyamasını karşılaştırdığımızda her iki belirleyici ile de boyanma sıklığı benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

CD117 (*c-kit*), sinyal transdüksiyonunda yer alan, onkojenik yeteneğe sahip diğer reseptör tirozin kinazların yapısına benzer yapıda bir proto-onkogendir. Günümüzde prostat kanserinde CD117'nin sentezi ile ilgili bilgiler net değildir. CD117'nin tanımlanması, bir anlamda, prostat kanserinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı teröpatik seçenekler sağlayabilir (57).

Van der Aa ve arkadaşları prostatik duktusların bazal tabakası altında ve düz kas hücreleri arasında çok sayıda *kit* pozitif hücre olduğunu rapor etmişler ve interstisyel hücrelerin normal prostat fizyolojisinde rol oynama olasılıklarının olduğunu düşünmüşlerdir (92).

Imura ve arkadaşları benign prostat dokusu içeren 10 olgu ve benign prostat hiperplazisi (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 *kit* aracılı mekanizmaların BPH hastalarında prostatik hücre proliferasyonunu indüklediği yönünde sonuca varmışlardır(93).

Simak ve arkadaşları çalışmalarında normal prostat, BPH ve adenokarsinom örneklerinin yer aldığı bir seride *c-kit* (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 *c-kit* pozitifliğini sadece mast hücrelerinde gözlemlemişler, 53 BPH olgusunun 9 tanesinde (%17) ve 46 adet adenokarsinom olgusunun da yalnızca 1 tanesinde (%2) epitelyal CD117 immünoreaktivitesi tespit etmişlerdir(56).

Di Lorenzo ve arkadaşları çalışmalarında radikal prostatektomi 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 tespit etmişlerdir. Çalışmalarında anti *C-kit* selektif ajanlara da

değınmişler ve prostat kanseri tedavisinde bu ajanların anti-androjenik tedaviye kombine edilebileceğine dair yorumda bulunmuşlardır (57).

Bizim çalışmamızda 20 olguya ait benign prostat dokusunun hiçbirinde prostatik glandüler hücrelerde CD117 ile boyanma gözlenmedi. 80 prostatik adenokarsinom olgusunun 32 tanesinde boyanma mevcuttu (%40). PrCa gruplarının karşılaştırmasında, düşük riskli PrCa olgularında 8/20 (% 40), orta riskli PrCa olgularında 5/20 (%25), yüksek riskli PrCa olgularında 6/20 (% 30) ve metastatik PrCa olgularında 13/20 (%65) pozitif boyanma mevcuttu. Gruplar arasında CD117 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p = 0,00004). Bu farkı yaratan gruplar ise CD117 ile en fazla boyanmanın gözlendiği (%65) metastatik PrCa grubu ve glandüler epitelyal boyanmanın hiç gözlenmediği benign prostat dokusu grubu idi.

Simak ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde (56) bizim çalışmamızda da benign prostat dokusundaki CD117 pozitifliği sadece mast hücrelerinde idi, glandüler epitelyal hücrelerde boyanma yoktu.

Çalışmamızda metastatik PrCa grubundaki artmış CD117 ekspresyonu bu belirleyicinin daha yüksek bir malignensi derecesi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir ancak literatürde PrCa'da CD117 ile yapılan çalışmalar az sayıdadır.

Çalışmamızda CD117 pozitif ve negatif tüm olgularda değişken derecelerde AR pozitifliği de mevcuttu. CD117 ile pozitif boyanan 32 olgunun 24'ünde (%75) AR kuvvetli pozitif, 2'sinde (%6,25) AR orta şiddette pozitif ve 6 tanesinde (%18,75) AR zayıf pozitif boyanmıştı. CD117 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PrCa grubunun %25'ini (n:5/20), orta riskli PrCa grubunun %15'ini (n:3/20), yüksek riskli PrCa grubunun %20'ini (n:4/20), metastatik PrCa grubunun %60'ını (n:12/20) oluşturmakta olup PrCa grupları arasında CD117 ile AR immünohistokimyasal boyaması açısından benzer boyanma sıklığı mevcuttur (p>0,05).

Anti-*c-kit* ajanı olan İmatinib mesilat gastrointestinal stromal tümör ve kronik myeloid lösemi hastalarında belirgin klinik aktiviteye sahiptir (94). İmatinib mesilat ile tedavi genelde iyi tolere edilmektedir ve yan etki insidansı düşüktür (95). Prostat

kanserinde c-kit pozitifliğinin belirlenmesi, radikal prostatektomiden sonra anti-androjenik tedaviye kombine olarak *c-kit*-hedefli ilaçlar içeren tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesine olanak sağlayabilir. Ayrıca hormona dirençli prostat kanseri durumunda da kemoterapi ile kombine olarak anti *c-kit* ajanları kullanılabilir (57).

6- SONUÇLAR

1- Benign prostat dokusu, düşük riskli PrCa, orta riskli PrCa, yüksek riskli PrCa ve metastatik PrCa grupları arasında, c-erbB2 ve CD117 boyanması açısından anlamlı fark vardır ($p=0,010$, $p=0,00004$). Her iki belirleyici ile de en fazla pozitiflik metastatik PrCa grubundadır.

2- Metastatik PrCa gruplarında c-erbB2 pozitif olgu sayısının artmış olması (n : 7/20, %35) ile bu grup hastalarda bu belirleyiciyi hedef alan ilaçların (Trastuzumab (**Herceptin**; Genentech Inc., South San Francisco) anti-androjenik tedaviye kombine edilmesi önerilebilir.

3- Metastatik PrCa gruplarında CD117 pozitif olgu sayısının artmış olması (n : 13/20, %65) ile bu grup hastalarda bu belirleyiciyi hedef alan ilaçların (İmatinib mesilat) anti-androjenik tedaviye kombine edilmesi önerilebilir.

4- Artmış CerbB2 ve CD117 ekspresyonu daha yüksek bir malignensi derecesi ile ilişkilidir.

5- AR bütün PrCa gruplarında değişken derecelerde mevcuttur. PrCa gruplarında AR boyanması açısından istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($\chi^2=6,576$, $p=0,010$). Kuvvetli AR pozitifliği en fazla metastatik gruptadır (17/20, %85).

6- Kuvvetli AR pozitifliği daha yüksek bir malignensi derecesi ile ilişkilidir.

7- PrCa grupları arasında CerbB2 ve CD117 boyanmasının AR boyanması ile karşılaştırılmasında benzer boyanma sıklığı mevcuttur ($p>0,05$).

7- KAYNAKLAR

- 1-** Jae Y. Ro, Steven S. Shen, Qihui Jim Zhai, Alberto G. Ayala, ed. Prostate Cancer. Advances in Surgical Pathology. 2012 Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins.
- 2-** Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer j Clin. 2013, 63; 11-30.
- 3-** Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med. 321: 419-424, 1989.
- 4-** 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. 21: 613-619, 1994.
- 5-** Çağ Çal, Adnan Şimşir. Prostat kanseri hücrelerinde androjen baskılama tedavisine direnç gelişiminin mekanizmaları. Türk Üroloji Dergisi: 31 (1): 21-30, 2005.
- 6-** Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular targeted therapy. Clin Sci. 2009;117:209-28.
- 7-** Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP et al. Expression of epidermal growth factor reseptor correlates with disease relapse and progression to androgen independence in human prostate cancer. Clin Cancer Res. 2002;8:3438-44.
- 8-** Fizazi K, Sternberg CN, Fitzpatrick JM, Watson RW, Tabesh M. Role of targeted therapy in the treatment of advanced prostate cancer. BJU Int. 2010;105:748-67.
- 9-** Doğan LA, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. Hacettepe Tıp Dergisi, 2004; 35:34-42.

- 10-** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998 Sep 16;280(11):969-74, 1998.
- 11-** Tanagho, E.A.: Embryology of the Genitourinary System.: Smith's General Urology. Tanagho, E.A. McAninch, J.W. 13'h. ed. A.B.D.: Appleton-Lange., pp.17-29, 1992.
- 12-** Krongrad, A., Droller, J.M. : Anatomy of the prostate. hi: Lepor, H., Lawson, R.K.(eds) Prostate Disease, p. 17-27, W .B. Saunders Company, 1993.
- 13-** Kuran O.: Sistematik Anatomi ,5. Bolum,Urogenital sistem, Filiz Kitabevi,İstanbul 1983; sy:521-523
- 14-** Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B., Ulbright T.M., Cubilla A.L.: Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C, 2000; 1-344
- 15-** Epstein JI. The lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed., China: Elsevier; 2005: 1023-1058.
- 16-** Rosai J. Male reproductive system. In: Rosai J, ed. Rosai and Acherman's Surgical Pathology 9th ed. China: Elsevier; 2004. 1361-1411.
- 17-** McNeal JE. Prostate. In : Sternberg Stephen S, ed.Histology for pathologists, 2nd ed., New York: Lippincott-Raven; 1997: 997-1017.

- 18-** Emily A.Ricke, Karin Williams, Yi-Fen Lee, Suzana Couto, Yuzhuo Wang, Simon W.Hayward, Gerald R.Cunha, William A.Ricke. Androgen hormone action in prostatic carcinogenesis: stromal androgen receptors mediate prostate cancer progression, malignant transformation and metastasis. *Carcinogenesis* vol.33 no.7 pp.1391-98, 2012.
- 19-** John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004; 160.
- 20-** Siegel R, et al. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;61 (4): 212-236.
- 21-** Gronberg H.: Prostate cancer epidemiology. *The Lancet* 2003; 361: 859-864
- 22-** Presti JC Jr, Hovey R, Bhargava V, et al: Prospective evaluation of prostatespecific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: ethnic variations. *J Urol*, 157: 907,1997.
- 23-** Epstein JI, Walsh PC, and Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpabl prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection(stage T1A and T1B) and on needle biopsy(stage T1C). *J Urol*,152:1721,1994.
- 24-** Pienta KJ: Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr. ,Wein AJ(eds) : *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co. ,vol. 3 :2489-2496, 1998.
- 25-** Begun, F.P.: Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor, H. , Lawson, R.K. (eds) : *Prostate Disease*, p. 257-268, W.B. Saunders Company, 1993.
- 26-** Mettin, C., Selinihas, S., Natarajan, N., Huben, R: Beta carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer. *Cancer* 64: 605-612, 1989.

- 27-** Epstein JI. Prostatic carcinoma. In: Walsh PC, Vaughan ED, Retik AB, Wein A, eds. Campbell's Urology, 7th ed., Philadelphia: WB Saunders; 1998: 2487-2656.
- 28-** 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 Sep;29(9):1228-42
- 29-** Rosai J., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Appendix C, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier Inc, 2004: 2817.
- 30-** Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 54(5):884-90, 1999.
- 31-** Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 281(17):1591-7, 1999.
- 32-** Ahmet Demirkazık, Güze Özal. Prostat kanserinde hedefe yönelik tedavinin yeri. *Üroonkoloji Bülteni*, Haziran 2010; Sayı 2: 64-68.
- 33-** Auclerc G, Antoine EC, Cajfinger F, Brunet-Pommeyrol A, Agazia C, Khayat D: Management of advanced prostate cancer. *Oncologist*, 5: 36-44, 2000.
- 34-** Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med.* 2004;351:1502-12.
- 35-** Giuseppe Di Lorenzo, Riccardo Autorino, Michele De Laurentiis, Luca Cindolo, Massimo D'Armiento, Angelo Raffaele Bianco, Sabino De Placido. Her-2/neu receptor in prostate cancer development and progression to androgen independence. *Tumori*, 90: 163-170, 2004.

- 36-** James L. Mohler. A role for the androgen receptor in clinically localized and advanced prostate cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 April ; 22(2): 357–372.
- 37-** Takeda H, Akakura K, Masai M, Akimoto S, Yatani R, Shimazaki J. Androgen receptor content of prostate carcinoma cells estimated by immunohistochemistry is related to prognosis of patients with stage D2 prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 934–40.
- 38-** Ford OH, Gregory CW, Kim D, Smitherman AB, Mohler JL. Androgen receptor gene amplification and protein expression in recurrent prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1817–21.
- 39-** Lindzey J, Kumar MV, Grossmann M, et al. Molecular mechanisms of androgen action. *Vitam Horm.* 49: 383-432,1994.
- 40-** Aguilar, Z., Akita, R. W., Finn, R. S., Ramos, B. L., Pegram, M. D., Kabbinavar, F. F., Pietras, R. J., Pisacane, P., Sliwkowski, M. X., and Slamon, D. J. Biologic effects of heregulin/*neu* differentiation factor on normal and malignant human breast and ovarian epithelial cells. *Oncogene*, 18: 6050–6062, 1999.
- 41-** Clinical significance of morphologic characteristics in triple negative breast cancer
Dong Won Ryu, Min Jung Jung1, Woo Sik Choi, Chung Han Lee, *J Korean Surg Soc* 2011;80:301-306.
- 42-** Marc Tischkowitz, Jean-Sébastien Brunet, Louis R Bégin. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. 2007, 1186/1471-2407-7-134.

- 43-** Klijanienko, J., Couturier, J., Galut, M., El-Naggar, A. K., Maciorowski, Z., Padoy, E., Mosseri, V., and Vielh, P. Detection and quantitation by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and image analysis of HER-2/*neu* gene amplification in breast cancer fine-needle samples. *Cancer (Phila.)*, 87: 312–318, 1999.
- 44-** Shackney, S. E., Smith, C. A., Pollice, A., Levitt, M., Magovern, J. A., Wiechmann, R. J., Silverman, J., Sweeney, L., and Landreneau, R. J. Genetic evolutionary staging of early non-small cell lung cancer: the P53 HER-2/*NEU* *ras* sequence. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 118: 259–267, 1999.
- 45-** McCann, A., Dervan, P. A., Johnston, P. A., Gullick, W. J., and Carney, D. N. *c-erbB-2* oncoprotein expression in primary human tumors. *Cancer (Phila.)*, 65: 88–92, 1990.
- 46-** Ware, J. L., Maygarden, S. J., Koontz, W. W., and Strom, S.C. Immunohistochemical detection of *c-erbB2* protein in human benign and neoplastic prostate. *Hum. Pathol.*, 22: 254–258, 1991.
- 47-** Mellon, K., Thompson, S., Charlton, R. G., Marsh, C., Robinson, M., Lane, D. P., Harris, A. L., Horne, C. H., and Neal, D. E. P53, *c-erbB-2* and the epidermal growth factor receptor in the benign and malignant prostate. *J. Urol.*, 147: 496–499, 1992.
- 48-** Kuhn, E. J., Kurnot, R. A., Sesterhenn, I. A., Chang, E. H., and Moul, J. Expression of the *c-erbB-2* (HER-2/*neu*) oncoprotein in human prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 150: 1427–1433, 1993.
- 49-** Demetri GD. Targeting *c-kit* mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001;28(5 Suppl. 17):19–26.

- 50-** Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN. Stem cell factor is encoded at the S1 locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990;63:213–24.
- 51-** Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–80.
- 52-** Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: kit activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33:484–95.
- 53-** Miettinen M, Lasota J. Kit (CD117): A review on expression in normal and neoplastic tissues and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 205-220.
- 54-** Ohashi A, Funasaka Y, Ueda M, Ichihashi M. C-kit receptor expression in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi. *Melanoma Research* 1996; 6: 25-30.
- 55-** Natali PG, Nicotra MR, Sures I, Mottolese M, Botti C, Ullrich A. Breast cancer in associated with loss of the c-kit oncogene product. *Int J Cancer* 1992; 52: 713-717.
- 56-** Simak R, Capodiceci P, Cohen DW, Fair WR, Scher H, Melamed J, Drobnjak M, Heston WD, Stix U, Steiner G, Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit-ligand in benign and malignant prostatic tissues. *Histol Histopathol* 2000;15(2):365–374.
- 57-** G. Di Lorenzo, R. Autorino, F.P. D’Armiento, C. Mignogna, M. De Laurentiis, M. De Sio, M. D’Armiento, R. Damiano, G. Vecchio, S. De Placido. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Esco* (2004) 30, 987-992.

- 58-** Mauro MJ, Druker BJ. Chronic myelogenous leukaemia. *Curr Opin Oncol* 2001;13:3–7.
- 59-** Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421–3.
- 60-** Ryutaro Mori, Gingcai Wang, Marcus Quek, Chad Tarabolous, Eric Cheung, Wei Ye, Susan Groshen, Debra Hawes, Shinji Togo, Hiroshi Shimada, Kathleen D. Danenberg, Peter V. Danenberg, Jacek K. Pinski. Prognostic value of the androgen receptor and its coactivators in patients with D1 prostate cancer. *Anticancer research* 28: 425-430 (2008)
- 61-** L. Cindolo, M. Cantile, R. Franco, P. Chiodini, G. Schiavo, I. Forte, I. Zlobec, L. Salzano, G. Botti, S. Gidaro, L. Terracciano, C. Cillo. Parallel determination of NeuroD1, Chromogranin-A, KI67 and Androgen Receptor expression in surgically treated prostate cancers. *International Braz J Urol*. Vol. 37 (1): 57-66, January - February, 2011.
- 62-** Wolff C.A., Hammond H.E, Hicks D.G. 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
- 63-** Micke P, Basrai M, Faldum A, Bittinger F, Ronnstrand L, Blaukat A. Characterization of c-kit expression in small cell lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2003;9:188–94.
- 64-** Yi-Qing Qiu, Ivo Leuschner, Peter Martin Braun. Androgen receptor expression in clinically localized prostate cancer: immunohistochemistry study and literature review. *Asian J Androl* 2008; 10(6): 855–863.

- 65-** Van Der Kwast TH, Schalken J, Ruizeveld DWJ, van VROONHOVEN CC, Mulder E, Boersma W, Trapman J. Androgen receptors in endocrine-therapy-resistant human prostate cancer. *Int J Cancer* 1991;48(2):189-193.
- 66-** Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sleddens HM, Verleun-Mooijman MC, Trapman J, Brinkmann AO, Santerse AB, Schroder FH, Van Der Kwast TH. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol* 1994;144(4):735–746.
- 67-** Gil-Diez de Medina S, Salomon L, Colombel M, Abbou CC, Bellot J, Thiery JP, Radvanyi F, Van der Kwast TH, Chopin DK. Modulation of cytokeratin subtype, EGF receptor, and androgen receptor expression during progression of prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29(9):1005–1012.
- 68-** Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(9):3550–3555.
- 69-** Li R, Wheeler T, Dai H, Frolov A, Thompson T, Ayala G. 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(7):928–934.
- 70-** 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: 293-7.
- 71-** Small EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 17):61-7.

- 72-** Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 154-179.
- 73-** Craft, N., Shostak, Y., Carey, M., and Sawyers, C. L. A. Mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/*neu* tyrosine kinase. *Nat. Med.*, 5:280–285, 1999.
- 74-** Mydlo, J. H., Kral, J. G., Volpe, M., Axotis, C., Macchia, R. J., and Pertschuk, L. P. An analysis of microvessel density, androgen receptor, 53 and HER-2/*neu* expression and Gleason score in prostate cancer. Preliminary results and therapeutic implications. *Eur. Urol.*, 34: 426–432, 1998.
- 75-** Giri, D. K., Wadhwa, S. N., Upadhaya, S. N., and Talwar, G. P. Expression of NEU/HER-2 oncoprotein (p185neu) in prostate tumors:an immunohistochemical study. *Prostate*, 23: 329–336, 1993.
- 76-** Mellon K, Thompson S, Charlton RG, Marsh C, Robinson M, Lane DP, Harris AL, Wilson Horne CH, Neal DE: P53, cerbB2 and the epidermal growth factor receptor in the benign and malignant prostate. *J Urol*, 147: 496-499, 1992.
- 77-** Myers RB, Srivastava S, Oelschlager DK, Grizzle WE. Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(15):1140–1145.
- 78-** Montironi R, Mazzucchelli R, Barbisan F, Stramazzotti D, Santinelli A, Scarpelli M, Lopez Beltran A. 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(9):1137–1144.

- 79-** Signoretti, S, Montironi R, Manola J, Altimari A, Tam C, Bublely G, Balk S, Thomas G, Kaplan I, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kantoff P, Loda M: Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1918-1925, 2000.
- 80-** Shy Y, Brands FH, Chatterjee S, Feng AC, Groshen S, Schewe J, Lieskovsky G, Cote RJ: Her-2/NEU expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol*, 166: 1514-1519, 2001.
- 81-** Reese DM, Small EJ, Magrane G, Waldman FM, Chew K, Sudilovsky D. HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *AmJ Clin Pathol* 2001; 116(2):234–239.
- 82-** Osman I, Sher HI, Drobnjak M, Verbel D, Morris M, Agus D, Ross JS, Cordon-Cardo C: Her-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 7: 2643-2647, 2001.
- 83-** Calvo BF, Levine AM, Marcos M, Collins QF, Iacocca MV, Caskey LS, Gregory CW, Lin Y, Whang YE, Earp HS, Mohler JL. Human epidermal receptor-2 expression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(3):1087–1097.
- 84-** Scher, H., and Heller, G. Clinical states in prostate cancer. *Urology*, 55: 323–327, 2000.
- 85-** Visakorpi T, Kallioniemi OP, Koivula T, Harvey J, Isola J. Expression of epidermal growth factor receptor and ERBB2 (HER-2/Neu) oncoprotein in prostatic carcinomas. *Mod Pathol* 1992;5:643–8.
- 86-** Visakorpi T. New pieces to the prostate cancer puzzle [news]. *Nat Med* 1999;5:264–5.

- 87-** Sadasivan R, Morgan R, Jennings S, Austenfeld M, Van Veldhizen P, Stephens R, Noble M: Overexpression of HER-2/neu may be an indicator of poor prognosis in prostate cancer. *J Urol*, 150: 126-131, 1993.
- 88-** Oxley JD, Winkler MH, Gillatt DA, Peat DS. Her-2/neu oncogene amplification in clinically localised prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(2):118–120.
- 89-** Ullen A, Lennartsson L, Harmenberg U, Lennernas B, Majumder K, Holmberg AR, Nilsson S, Elmberger GP. Prostate cancer cell lines lack amplification: Overexpression of H ER2. *Acta Oncol* 2005;44(5):490–495.
- 90-** Vernimmen D, Gueders M, Pisvin S, Delvenne P, Winkler R. Different mechanisms are implicated in ERBB2 gene overexpression in breast and in other cancers. *Br J Cancer* 2003;89(5):899–906.
- 91-** Carmela Ricciardelli, Michael W. Jackson, Catherine S. Choong, Jürgen Stahl, Willis R. Marshall, David J. Horsfall and Wayne D. Tilley. Elevated Levels of HER-2/neu and Androgen Receptor in Clinically Localized Prostate Cancer Identifies Metastatic Potential. *The Prostate* 68:830- 838 (2008).
- 92-** Van der Aa F, Roskams T, Blyweert W, De Ridder D. Interstitial cells in the human prostate: A new therapeutic target? *Prostate* 2003;56(4):250–255.
- 93-** Makoto Imura, Yoshiyuki Kojima, Yasue Kubota, Takashi Hamakawa, Takahiro Yasui, Shoichi Sasaki, Yutaro Hayashi, and Kenjiro Kohri. Regulation of Cell Proliferation Through a KIT-Mediated Mechanism in Benign Prostatic Hyperplasia. *The Prostate* 2012; 72: 1506-1513.
- 94-** Waller CF. Imatinib mesylate. *Resent Results Cancer Res* 2010; 184:3-20.

95- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA, Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2387–2398.