

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA, GLEASON SKORU  
PATOLOJİK VE KLİNİK EVRE, İLE E-CADHERİN,  
B-CATENİN VE CD44 EKSPRESYONLARI ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. Hakan YARICI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2008**

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA, GLEASON SKORU  
PATOLOJİK VE KLİNİK EVRE, İLE E-CADHERİN,  
B-CATENİN VE CD44 EKSPRESYONLARI ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. Hakan YARICI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**Doç. Dr. Gökhan GÖKÇE**

**SİVAS**  
**2008**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DEKANLIĞI'NA**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : .....

Üye : .....

Üye : .....

Üye : .....

Üye : .....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2008

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 nolu kararıyla kabul edilen “TEZ YAZMA YÖNERGESİNE” göre hazırlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

### SAYFA

TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET .....	viii
İNGİLİZCE ÖZET.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PROSTAT .....	2
2.1.1. Anatomi .....	2
2.1.2. Embriyoloji.....	4
2.1.3. Histoloji .....	4
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	5
2.2.1. İnsidansı ve Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Risk Faktörleri.....	5
2.2.3. Klinik Özellikleri ve Tanı .....	6
2.2.4. Patolojik Özellikleri .....	8
2.2.5. Prostat Adenokarsinomunda Evreleme ve Derecelendirme.	9
2.2.6. Prognostik Faktörler .....	14
2.3. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ GENEL BİLGİ.....	18
2.3.1. Sellüler düzeyde steroidler ve büyüme faktörleriyle prostatik büyümenin regülasyonu .....	18
2.3.2 Hücre Adezyon Molekülleri .....	19
2.3.2.1. İntegrinler.....	20
2.3.2.2. İmmünglobulin Süper Ailesi.....	21
2.3.2.3. Cadherinler .....	21
2.3.2.4. Selektinler .....	24
2.3.2.5. Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri.....	24
2.3.3. Adezyon Reseptörleri İle Sinyal İletimi.....	25

GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	35
SONUÇLAR .....	38
KAYNAKLAR.....	39

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca daima büyük bir hoşgörü ve özveri ile tüm tıbbi birikim ve sanatımı öğretmeye çalışan, ancak daha da önemlisi bir hekim olmanın yanısıra iyi bir insan olmayı sabırla öğreten, asistanı olmaktan gurur duyduğum hocalarım Prof. Dr. E. Yener GÜLTEKİN'e, Doç. Dr. Semih AYAN'a, Doç. Dr. Gökhan GÖKÇE'ye ve Uludağ Üniv. Tıp Fak. Üroloji A.D'da görev yapan Doç.Dr. Hakan Kılıçarslan'a, asistanlığım boyunca sorumluluğu ve pekçok bilgiyi paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren, servis, poliklinik ve ameliyathanede bir ekip oluşturduğumuz hemşire, sekreter, teknisyen ve personel arkadaşlara, bu tezin oluşumunda önemli rolleri olan hastanemiz Patoloji A.D. ve Biyoistatistik A.D.'daki hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma tezimin hazırlığındaki bütün aşamalarda yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. Gökhan GÖKÇE'ye ve hayat boyu desteklerini hiç esirgemeyen sevgili eşime ve aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

Bu çalışma, prostat kanserli hastalarda CD44, E-cadherin ve Beta-catenin moleküllerinin Gleason skoru, klinik ve patolojik evre ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Bu çalışmaya Ocak 2001 - Aralık 2006 yılları arasında TUR(P), açık prostatektomi ve radikal prostatektomi yapılan ve prostat kanser tanısı konulan 90 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyalı preparatlarda, CD44, E-cadherin ve Beta-catenin ekspresyonları çalışıldı. Hastalara ait bilgiler, hasta dosyalarına ulaşılarak elde edildi. Preoperatif verilerde fizik muayene, PRM, PSA, direkt üriner sistem grafisi, üriner sistem USG bulguları kaydedildi. Postoperatif takipte PSA, kemik sintigrafisi kullanıldı. Çalışmaya daha önceden prostat kanseri tanısı konulmayan ve radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi almayanlar dahil edildi.

Çalışmaya alınan 90 PKa'li hastanın; %92,2'sinde CD44, %51,1'inde E-cadherin ve %20'sinde Beta-catenin boyanma oranlarında azalma saptandı. Yüksek ve düşük Gleason skorları yönünden Beta-catenin dışında istatistiksel anlamlı fark saptanamadı. Radikal prostatektomi yapılan hastalardaki pT2 ile pT3 evreler arasında E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranlarında azalma yönünden fark bulunamadı. T1- T2- T4 klinik evreler arasında E-cadherin, Beta-catenin ve CD 44 boyanma oranlarında azalma yönünden fark bulunamadı.

Sonuç olarak, prostat kanserinde CD44 ve E-cadherin ekspresyonunun, Gleason skoru, klinik ve patolojik evreden bağımsız olarak azaldığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, CD44, E- cadherin, Beta-catenin



## SUMMARY

This study aimed, to evaluate the relationship between CD44, E-cadherin, Beta-catenin and Gleason score, clinical and pathological phase in prostate cancer.

Ninety patients underwent radical prostatectomy, TUR-P, or open suprapubic prostatectomy between January 2001 and December 2006 and in whom pathologic evaluation revealed prostatic adenocarcinoma were included into the study. Hematoxylin-eosin dyed pathological specimens obtained from paraffin blocks fixed in 10% formaldehyde solution were studied for expression levels of CD44, E-cadherin and Beta-catenin. Knowledge about patients were obtained from hospital records retrospectively. Signs of physical examination, digital rectal examination, serum PSA level, records of kidney, ureter, bladder graphy or ultrasound were recorded as preoperative data. Serum PSA levels and bone scintigraphy were used as postoperative follow up tools.

Of the 90 patients with prostate cancer, 92,2% for CD44, 51,1% for E-cadherin, 20% for Beta-catenin expressed lower levels than normal. There was not statically significant difference of expression levels between high and low Gleason scores except for Beta-catenin. E-cadherin, Beta-catenin and CD44 expression levels of pT2 and pT3 stages in patients underwent radical prostatectomy were comparable. There were not statically significant difference between T1- T2- T4 clinical stages regarding E-cadherin, Beta-catenin and CD44 expressions.

In conclusion, the results of this study suggested that CD44 and E-cadherin expression levels in prostatic adenocarcinoma were decreased independently from clinical, pathologic stage and Gleason score.

**Key Words:** Prostate cancer, CD44, E-cadherin, Beta-catenin

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

BPH	.....	Benign Prostat Hiperplazisi
EAU	.....	Avrupa Üroloji Birliđi
ECM	.....	Ekstraselüler matriksi
EGF	.....	Epidermal büyüme faktörü
EPE	.....	Prostat dışı yayılım
FGF	.....	Fibroblast büyüme faktörü
GAG	.....	Glikozaminoglikan
HA	.....	Hiyaluronik asit
HAM	.....	Hücre Adezyon Molekülleri
H&E	.....	Hemotoksilen-Eosin
ICAM	.....	İnterselüler adezyon molekülleri
IGF-I	.....	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KOAH	.....	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LNI	.....	Lenf nodu invazyonu
MAP	.....	Mitojenle aktive olan protein
MI	.....	Myokard Infarktüs
PAS	.....	Peryodik Asit- Schiff
PBS	.....	Phosphate Buffer Saline
PCPT	.....	Prostat Kanseri Önleme Çalışması
PIN	.....	Prostat İnterapitelyal Neoplazi
PKa	.....	Prostat Kanseri
PRM	.....	Parmakla Rektal Muayene
PSA	.....	Prostat spesifik antijen
PSAP	.....	Prostat Spesifik Asit Fosfataz
PSMA	.....	Prostat Spesifik Membran Antijeni
SVH	.....	Serebro Vasküler Hemoraji
TUR(P)	.....	Transüretral Prostat Rezeksiyonu
TRUS	.....	TransRektal Ultrasonografi
UIC	.....	Uluslararası Kanser Araştırma Derneği
USG	.....	Ultrasonografi
VSI	.....	Vesiküla seminalis invazyonu

## TABLOLAR VE ŞEKİLLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1. Prostat Kanseri 2002 TNM Evrelemesi.....	11
Tablo 2. Prostat Kanseri Patolojik Evreleme.....	12
Tablo 3. Gleason Derecelendirme Sistemi .....	12
Şekil 1. Gleason Derecelendirme Sisteminin Şeması.....	13
Şekil 2. Doku Matriks Sistemi.....	19
Tablo 4. Hastaların Gleason Skoruna Göre Dağılımı.....	31
Tablo 5. Gleason skoruna göre boyanma oranlarının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 6. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda patolojik evre dağılımı.....	32
Tablo 7. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda, Patolojik evre ile E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranları arasındaki ilişki.	32
Tablo 8. Klinik evre ile E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranı arasındaki ilişki.....	33
Tablo 9. Hastaların TNM sistemine göre klinik evre dağılımı.....	34
Tablo 10. Kemik metastazı olan hastaların boyanma oranlarının değerlendirilmesi.....	34

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde en sık görülen malign tümördür. Metastaz potansiyelinin yüksek olması nedeniyle erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Prostat kanseri sık rastlanılan bir tümör olmasına rağmen karsinogenezin moleküler temelleri konusunda çok az bilgi elde edilebilmiştir. Genellikle yavaş büyüyen ve geç bulgu veren bir tümördür. Heterojen bir yapıya sahip olması nedeniyle tümörün seyri oldukça değişkendir. Otopsi serilerinde 80-89 yaş arasındaki kişilerde %71 oranında prostat karsinomu belirlenmektedir.<sup>(1,2,3)</sup>

Son yıllarda tümörlerin çoğu tarama programları çerçevesinde erken dönemde insidental olarak belirlenmekte ve bu tümörlerin malignite potansiyeli kesin olarak bilinmemektedir. Bu vakalarda gereksiz tedavileri önlemek ve bazen çok agresif seyredebilen tümörleri ayırabilmek için yeni metodlara ihtiyaç duyulmaktadır. Halen prostat kanserinin değerlendirilmesi ve taramasında PSA ile PRM kullanılmaktadır. Fakat bu belirleyicilerin sensitivitesi ve spesifisitesi düşüktür. Prostat kanserinin prognozunu değerlendirmede kullanılan mevcut metodlar; Klinik evreleme, nomogramlar (Kattan, Partin...), histopatolojik değerlendirme ve hücre kinetik çalışmalarıdır.<sup>(4)</sup> Hücre proliferasyon hızının ölçülmesi, tümör fenotipi hakkında prognostik bilgi sağlar.<sup>(5)</sup>

Gelecekte yapılacak çalışmaların amacı PKa'nde kullanılabilir olacak kolay, ucuz ve daha spesifik tümör belirleyicilerini geliştirmek olmalıdır. Hücre adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar.

Bu çalışmanın amacı; prostat kanserli hastalarda CD44, E-cadherin ve Beta-catenin moleküllerinin Gleason skoru, klinik ve patolojik evre ile ilişkisini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1 PROSTAT

#### 2.1.1 Prostat Anatomisi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat, mesane boynu ile ürogenital diyafram arasında, gerçek pelviste yer alır. <sup>(6,7)</sup> Pubis simfizisin alt sınırının arkasında ve rektumun önünde bulunur. <sup>(8)</sup> Prostat bezi, tabanı proksimalde mesane boynu ve veziküla seminalis giriş noktalarında, apeksi distalde ürogenital diyaframda olan ters çevrilmiş koniye benzeyen, prostatik üretrayı çevreleyen fibromusküler glandüler bir organdır. <sup>(3,6,8)</sup> 20 yaşındaki erkekte, transvers çapı tabanda 4,5 cm, vertikal çapı 3,5-4 cm, anteroposterior çapı 3 cm olan prostat bezi, ortalama 20 gr ağırlığındadır. <sup>(1,3,9)</sup> Prostatik üretra, bezin merkezinde vertikal olarak ilerlerken, verumontanum seviyesinde öne doğru yaklaşık 35°'lik açılma oluşturur. <sup>(9)</sup> Denonviller fasyası olarak bilinen ince bağ dokusu tabakası, posteriorda prostat ve veziküla seminalisleri rektumdan ayırır. <sup>(3)</sup>

Prostat kanlanmasını başlıca arteria vezikalıs inferior, rectalis media ve arteria pudenda interna'dan sağlar. <sup>(6,10)</sup> Prostat venleri, prostatın kapsülü ve fibröz kılıf arasında zengin pleksuslar oluşturur. Bu pleksuslar presakral vertebral pleksuslarla (Batson venleri) anastomoz yaparlar. Bu yapı prostat kanserinin erken vertebral yayılımını açıklar. Son olarak internal iliak venlere drene olurlar. Lenfatikleri ise bezin çevresinde pleksus oluşturarak internal iliak lenf düğümlerine boşalır. Prostatın sinirleri, inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. <sup>(6,7,8)</sup>

#### Zonal Anatomi

Orta hattın palpasyonuna dayanarak, sağ ve sol lobdan söz edilse de, prostat dokusu teorik olarak, iç ve dış zonlara ayrılmaktadır. Genelde iç zon benign prostat hiperplazisinin (BPH), dış zon ise karsinomun geliştiği anatomik bölgelerdir. <sup>(1,3,8)</sup> Ancak bazı karsinomlar iç zonda yerleşebileceği gibi, BPH nodülleri de dış zonda bulunabilir. <sup>(11)</sup> Prostat dokusu, en çok kabul gören McNeal'in anatomik modelinde, prostatik üretra ile olan ilişkisine göre, dört farklı bölgeye ayrılır. Anterior veya ventral fibromusküler bölge; glandin ventral yüzeyinde yer alır ve nonglandüler

bölümü oluşturur, santral zon, periferik zon ve preprostatik bölge ise glandüler bölümü oluşturur. <sup>(1,6,9,12)</sup>

#### **A- Glandüler Prostat Dokusu**

**a) Santral zon:** Glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Apeks verumontanumda, tabanı mesane boynunda, ters bir koni şeklinde, ejakülatuar duktusları sarar ve lateral köşesi, proksimal periferik zon köşesi ile birleşir. Santral zon duktusları, verumontanumda ejakülatuar duktus ağızlarının yanına açılır. <sup>(6,12,13)</sup> Santral zon histolojisinin önemi, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)'yi taklit edecek şekilde psödostratifikasyon göstermesi ve kribriform yapı içermesidir.

**b) Periferik zon:** Glandüler prostat dokusunun %70'ini oluşturur. Prostat bezinin bazal kısmında, santral ve transizyonel zonu çevreleyerek, distalde posterior, posterolateral ve lateral yönde uzanır ve distal prostatik üretrayı sarar. Periferik zon asinusleri küçük ve yuvarlaktır. Hücreleri düzenlidir ve stroması gevşektir. <sup>(13)</sup> Periferik zon, prostat dokusunu çevreden sınırlar. İnflamasyon, karsinom ve PİN'in en sık görüldüğü bölgedir ve karsinomların %70-75'i bu bölgeden köken alır. <sup>(6,9,12)</sup>

**c) Preprostatik bölge:** Periüretral duktusları ve transizyonel zonu içerir. Normal glandüler prostat dokusunun yaklaşık %5'ini oluşturur. Transizyonel zon, proksimal prostatik üretra etrafında yerleşir. <sup>(6,9,12)</sup> Transizyonel zon, BPH'de en çok tutulan bölgedir. Prostat karsinomlarının yaklaşık %15-20'si transizyonel zondan köken alır. <sup>(14)</sup>

**B- Nonglandüler Prostat Dokusu:** Tüm prostat dokusunun 1/3'ünü oluşturan en geniş parçasıdır. Preprostatik sfinkter, çizgili sfinkter, anterior fibromusküler stroma ve prostat kapsülünden oluşur. <sup>(6,9)</sup>

**a) Proksimal (preprostatik) sfinkter:** Proksimal üretra segmenti etrafında, düz kas liflerinden oluşan, manşon tarzında yapıdır. Ejakülasyon sırasında proksimal segmentin kapanmasını sağlayarak, seminal sıvının retrograd akışını önler. Ayrıca istirahat tonisitesi ile de proksimal üretral segmentin kapanmasını sağlar. <sup>(6,9,10)</sup>

**b) Çizgili sfinkter:** Verumontanum ve prostat apeksi arasında bulunur. Prostat apeksinin altında eksternal üretral sfinkter ile devam eder. <sup>(6,9)</sup>

**c) Anterior fibromusküler stroma:** Prostatın anteromedial yüzeyinde yer alır. Mesane boynundan aşağıya doğru genişleyerek ilerleyen doku, prostat apeksinde

daralarak üretra ile birleşir. Yoğun fibröz doku ve düz kas liflerinden oluşmuştur, çok az bez yapısı içerir.

**d) Prostat kapsülü:** Fibromusküler stromanın periferde yoğunlaşmasından oluşur ve prostatın eksternal yüzeyinin çoğunu çevreler. Prostatın posterior ve lateral yüzeylerini saran kapsül, ön tarafta anterior fibromusküler stroma ile devam eder. Santral ve periferik zonlardaki terminal asinuslar kapsüle ulaşırken, transizyonel bölgenin terminal asinusları, anterior fibromusküler stromaya ulaşır. Prostatın apeksinde, anterolateral bölgede, kapsül ortadan kalkar ve bezler, eksternal sfinkterinkiler de dahil olmak üzere çizgili kaslarla iç içe uzanır. Mesane boynunda da kapsül bulunmaz ve stroma mesane boynu düz kas lifleriyle iç içe geçer.<sup>(9)</sup>

### 2.1.2 Prostat Embriyolojisi

Prostatik üretra epiteli, ürogenital sinüs endoderminden köken alır. Embriyonel gelişimin üçüncü ayında prolifer olmaya başlayarak çevresindeki mezansimal doku içine penetre olan bazı tomurcuklanmalar gösterir.<sup>(15)</sup> Prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, epitel hücreleriyle ilişkili mezenşimden ise, organın stroması ve düz kasları meydana gelmektedir.<sup>(15,16)</sup> Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezankim dokusu, wolffian duktus (mezonefrik kanal) kökenlidir. Bu nedenle prostat çift embriyonik gelişimlidir.<sup>(9)</sup> Neonatal dönemde çapı 1 cm'den az olan prostat, puberteye kadar gelişerek 2 cm'den küçük çapa ulaşır. Puberteden sonra prostatın matürasyonu hızlanır. 20 yaşında erişkin halini alır.<sup>(9)</sup>

### 2.1.3 Prostat Histolojisi

Prostat epitelyal ve stromal hücrelerden oluşur. Epitelyal hücreler, prostatik üretraya açılan duktuslardan başlayıp, asinuslarda sonlanan bez yapılarını oluştururlar. Prostat duktus ve asinusu arasındaki ayırım, primer olarak küçük büyütmedeki yapısal özelliklere dayanılarak yapılır. Duktuslar, dallanma gösteren, uzun tübüler yapılar şeklinde izlenirken; asinuslar, lobüler üniteler halinde gruplanma gösteren, yuvarlak bez yapılarından oluşur. Enine kesitlerde duktuslar

asinuslardan ayırt edilemez.<sup>(14,17)</sup> Glandüler prostat epiteli; sekretuar, bazal ve nöroendokrin hücrelerden oluşur.<sup>(2,9,14,18)</sup>

## 2.2. PROSTAT KANSERİ

### 2.2.1 Prostat Kanserinin İnsidansı Ve Epidemiyolojisi

Prostat kanseri; Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir.<sup>(19,20)</sup> Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin %9.7'sini oluşturmaktadır.<sup>(19)</sup> Ülkemizdeki insidansı ile ilgili net veriler mevcut değildir. ABD'de prostat kanseri insidansı yıllık olarak; 1975-1985 yılları arasında %2,3, 1985-1989 yılları arasında %6, 1989-1992 yılları arasında %18,4 artış gösterirken; 1992-1995 yılları arasında ise %14 azalma göstermiştir.<sup>(21)</sup>

### 2.2.2 Risk Faktörleri

**Yaş:** Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75'inden fazlası 65 yaşın üstündedir.<sup>(1,2,22)</sup> 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada %0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30'u, 50 yaşındaki erkeklerin %50'si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğunda histolojik (latent) prostat kanseri saptanmıştır. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %01'in altındadır.<sup>(19)</sup>

**Coğrafi Özellikler:** Prostat kanseri insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asyada, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1.9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek orandadır (yıllık olarak 137/100.000).<sup>(1,3,19)</sup>

**İrk:** Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kez daha fazladır.<sup>(1,2)</sup>

**Heredite ve Genetik:** Prostat kanserinin başlangıç ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişme riski etkilenen akrabaların sayısı ve onların teşhis anındaki yaşı ile ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa risk 2 kat, iki-üçünde mevcutsa risk 5-11 kat



artmaktadır. Prostat kanseri için güçlü aile hikayesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler.<sup>(2,19,22)</sup>

Prostat kanserlerinin %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır.<sup>(2,22)</sup> İsveç ve ABD' de yaşayan, prostat kanseri açısından yüksek riskli 91 ailenin genetik incelemesi, 1. kromozomun uzun kolunda bir major hassasiyet bölgesi (1q24-25) bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu kişilerde prostat kanseri daha erken yaşta görülmektedir.<sup>(1,22)</sup>

**Hormonal Faktörler:** Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler.<sup>(1,2,19)</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır.<sup>(19,22)</sup>

**Diyet:** Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.<sup>(22)</sup> Kırmızı etin fazla tüketimi prostat kanseri ile ilişkilidir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve prostat kanseri riskini azaltır. Domates bazı ürünlerin sık alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Selenyum tümör oluşumunu; antioksidan etki, immün sistemin uyarılması, apoptozun indüklenmesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle engeller. Bir çalışmada vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) alan hasta grubunda, almayanlara göre prostat kanser insidansı ve mortalitesinde azalma saptanmıştır.<sup>(1,19,22)</sup>

### 2.2.3 Klinik Özellikler Ve Tanı

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskopik kanserler asemptomatiktirler. Otopsilerde veya BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen tesbit edilirler.<sup>(1)</sup> Prostat kanserlerinin çoğu üretradan uzakta periferde oluşur ve bu yüzden üriner semptomlar geç görülür.

Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum PSA düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, yanma, sık idrara çıkma ve hematüri gibi üriner semptomlar görülebilir.<sup>(1)</sup> Dikkatli dijital rektal muayene ile, bazı posterior lokalizasyonlu prostat kanserleri erken tespit edilebilmekle birlikte, sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Transrektal ultrasonun (TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü; diagnostik kullanımından

ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır.<sup>(1)</sup> TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoeoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen, izoeoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir.<sup>(2)</sup> Kesin tanı için transperineal veya transrektal biyopsi gereklidir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile lenf nodundaki mikroskobik metastazlar tespit edilemediği için bir çok merkez evreleme için pelvik lenfadenektomi kullanır.<sup>(1)</sup> PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir.<sup>(23)</sup> Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral prostatik epitel tarafından üretilmektedir. PSA prostatik asinusların içine yüksek yoğunlukta salgılanır ve oradan seminal sıvıya geçip, seminal sekresyonların akışkan durumda kalmasını sağlayarak, spermelerin hareket yeteneğini artırır.

Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir.<sup>(1)</sup> Kanserli prostat dokusu, normal postat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir.<sup>(2)</sup> PSA, organ spesifiktir ancak kanser spesifik değildir. Serum PSA değerleri; BPH, prostatit, prostatik infarktüs, prostatın enstrümentasyonu ve ejakülasyon gibi durumlarda da yükselir. Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40'ı 4.0 ng/mL veya daha az PSA değerine sahiptir.<sup>(1,2,23)</sup> PSA değerlerinin hesaplanması ve yorumlanması için bir kaç yol mevcuttur. Bunlar: serum PSA değerinin prostat gland volümüne oranı (PSA dansitesi), PSA değerinin zamanla değişkenlik oranı (PSA velocity), yaşa spesifik referans değerlerinin kullanımı ve serumdaki serbest ve bağlı PSA oranıdır.

Serum PSA dansitesi; prostat dokusunun gramı başına oluşturduğu PSA'yı yansıtır. Serum PSA'sının normal kişilerde tavsiye edilen yaşa spesifik üst referans değerleri; 40-49 yaş için 2.5 ng/ml, 50-59 yaş için 3.5 ng/ml, 60-69 yaş için 4.5 ng/ml, 70-79 yaş için 6.5 ng/ml'dir.

Prostat kanseri ile ilişkili en iyi göstergelerden biri de yıllık değişkenliğin 0.75 ng/ml olmasıdır. Bunu değerli kılmak için 1.5-2 yıllık sürede bakılan en az üç PSA ölçümü gerekir. Son serum PSA testi normal sınırlarda bile olsa, serum PSA düzeylerindeki anlamlı artış anormaldir.<sup>(1)</sup> Total PSA düzeyleri 4-10 ng/ml arasında ise serbest PSA yüzdesi, benign ve malign hastalığın ayırımında daha değerlidir. Serbest PSA; total PSA'nın %25'inden yüksekse kanser riski düşük, %10'undan azsa kanser riski yüksektir.<sup>(1,2)</sup>

PSA prostat kanserinde taramada, tanıda, evrelemede ve tedavi sonrası izlemde yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat kanserinin önlenmesi faz 3 klinik çalışma, Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT; Prostat Canser Prevention Trial ) ile araştırıldı.<sup>(26)</sup> PCPT’de PSA değeri 4 ng/ml altında olan erkeklerde %15.2 oranında, PSA değeri 3.1-4.0 ng/ml olan grupta %26.9 kanser saptanmıştır. Saptanan kanserlerin çoğu düşük gradeli olmakla birlikte azımsanmayacak oranda yüksek gradeli kanser varlığı gözlenmektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA değeri 4 ng/ml altında olan erkeklerde kanser yok denilebilecek değerin olmamasıdır. PCPT sonuçlarına göre PSA değeri 0.5 ng/ml’nin altında ve 0.6-1.0 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla %6.6 ve %10.1 oranında kanser saptanmıştır. PSA değeri arttıkça prostat kanseri riski de artmaktadır. Amerika’da birçok büyük merkezde biyopsi için PSA eşik değeri olarak 2.5 ng/ml’nin alınması önerilmektedir. 2006 EAU prostat kanseri klavuzuna göre ise, normal PSA değeri dedirtirecek bir eşik değerinin henüz olmadığı fakat genç erkeklerde PSA<2.5-3 ng/ml normal olarak kabul edilebileceği tavsiye edilmiştir.

#### 2.2.4 Patolojik Özellikler

Prostat kanserleri iki ana gruba ayrılır.

- 1- Periferik duktus ve asinuslerin adenokarsinomu (sekonder)
- 2- Büyük duktusların karsinomu (primer)

Morfolojik ayırım klasik olarak iki tümörün farklı orijin yeri temel alınarak yapılır ve her iki patern sıklıkla birarada görülür. Tümörlerin çoğu birinci gruptadır. Grade, evre, prognoz ve tedavi konusundaki çalışmaların çoğunda bu gruptaki kanserler referans alınır.<sup>(2)</sup>

**A-Periferik duktus ve asinusların karsinomu:** Prostat karsinomlarının yaklaşık %70’i periferik zonda, çoğunlukla posterior bölgede yerleşir. Makroskopik incelemede neoplastik doku, etrafındaki non-neoplastik parankimden sert, gri veya sarı renkli, kötü sınırlı alanlar olarak ayrılır.<sup>(1,2,24,25)</sup>

Prostat karsinomları, rektal muayenede sıklıkla unilateral gözükmekle birlikte, patolojik incelemede %70’inden fazlası bilateraldir. Olguların %85’inden fazlasında multifokal adenokarsinom mevcuttur.<sup>(3)</sup> Bunlar tümörün intraglandüler yayılımından çok gerçek multisentrik özelliğini gösterir. Santral bölgede lokalize

olan tümörlerde multisentrisite daha az görülür.<sup>(2)</sup> Prostat adenokarsinomları için dört mikroskopik patern tariflenmiştir: orta çaplı glandlar, küçük glandlar, diffüz tek hücre infiltrasyonu ve kribriiform yapı. Adenokarsinomların çoğu histolojik olarak; iyi sınırlı, kolaylıkla ayırt edilebilen gland patterni oluşturur. Nöroendokrin özellik gösteren karsinom, Müsinöz adenokarsinom, Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, Adenoskuamoz karsinom, Skuamoz hücreli adenokarsinom, Adenoid bazal hücreli tümör (adenoid kistik-karsinom benzeri tümör), Bazaloid karsinom, Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Tübülökistik berrak hücreli adenokarsinom, Sarkomatoid karsinom, periferik duktus ve asinus adenokarsinomu varyantlarıdır.<sup>(2,24,27,28)</sup>

**B- Büyük duktusların karsinomu (primer):** Periüretal bölgede bulunan büyük duktuslardan köken alır ve çoğunlukla verumontanumda veya etrafında yerleşim gösterir. Prostat karsinomlarının % 4-8'i duktuslardan köken alır. Sistoskopik muayenede sıklıkla polipoid villöz veya infiltratif üretral komponent olarak görülür.<sup>(2,3)</sup> Mikroskopik olarak tanımlanan tipler şunlardır<sup>(2,29)</sup>:

1. Büyük (prostatik) duktus adenokarsinomu
2. Endometrial tip (endometrioid) adenokarsinom
3. Primer transizyonel hücreli (üretelial) karsinom
4. Miks adenokarsinom-transizyonel hücreli karsinom.

### 2.2.5 Prostat Adenokarsinomunda Evreleme Ve Derecelendirme

Prostat karsinomunun evrelemesinde iki amaç vardır; prognozu tayin etmek ve hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi belirlemek.<sup>(30)</sup> Prostat kanseri TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. En son çıkan versiyon 2002 yılında çıkmış ve bir anlamda T kategorisinin evrelendirmesinde 1992 sistemine geri dönüş yapılmıştır. Diğer kategoriler 1997 sistemi ile aynı kalmıştır. Prostat kanserinde klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır. Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur. Klinik evrelendirmenin T kategorisi için, PRM ve TRUS gibi görüntüleme yöntemlerinin bulguları kullanılır. İğne biyopsilerinin sonucu dikkate alınmaz. Tek lobun yarısından azında nodül (PRM ve/veya TRUS'da) olduğu halde her iki lobda iğne biopsilerinin pozitif gelmesi klinik evreyi T2a'dan T2c'ye

atlatmaz. M ve N kategorisi tayini için bilgisayarlı tomografi, MRG, kemik iliği için MRG, kemik sintigrafisi kullanılabilir.

Bu sınıflandırma adenokarsinomlar içindir ; sarkom ya da prostatın değişici epitel hücreli kanserlerini kapsamaz. Prostatın değişici epitel hücreli kanseri uretra tümörü olarak sınıflandırılır. Bu nedenle hastalığın patolojik olarak kesinleştirilmesi şarttır. 2002 TNM sistemi Tablo 1’de gösterilmiştir. Patolojik evreleme ise makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayandırılır.(Tablo 2) Patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha faydalıdır. Çünkü tümör volümü, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verir.<sup>(30,31,32)</sup>

Prostat adenokarsinomunun değerlendirilmesinde bir çok derecelendirme sistemi mevcut olmasına rağmen en çok kabul gören Gleason derecelendirmesidir (Şekil 1, Tablo 3). Gleason sistemi; tümörün, küçük büyütmede tespit edilen, glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin, stroma ile ilişkisine dayanır. Sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde rol oynamaz. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal paternler belirlenip, 1’den 5’e kadar derecelendirilir. 1 en iyi diferansiyasyonu, 5 en kötü diferansiyasyonu gösterir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilir.

Patolojik derecelendirme ise şöyle yapılır: (Gx) Derece değerlendirilemiyor, (G1) İyi Diferansiye (Hafif anaplazi), (G2) Orta Diferansiye ( Orta derece anaplazi), (G3-4) Kötü Diferansiye veya İndiferansiye (Belirgin anaplazi). Bilimsel araştırmalarda Gleason Toplamına göre gruplandırmak gerektiğinde aşağıdaki gruplandırma tavsiye edilir: Gleason Skoru (Toplamı) 2-4 ise İyi Diferansiye, 4-6 ise Orta Diferansiye, 7 ise Orta-Kötü Diferansiye, 8-10 ise Kötü Diferansiye.<sup>(1,2,33,34,36)</sup>

**Primer Tümör (T)**

**Tx** Primer tümör değerlendirilemiyor.

**T0** Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.

**T1** Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor ya da görüntülenemiyor.

**T1a** Tümör rezeke edilen dokunun % 5'inden azında insidental olarak mevcut.

**T1b** Tümör rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında insidental olarak mevcut.

**T1c** Tümör ancak iğne biopsisi ile belirlenebiliyor (Örneğin, PSA'nın yüksek bulunması nedeniyle biopsi istenmesi sonucu.)

**T2** Tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış.\*

**T2a** Tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı.

**T2b** Tümör tek bir lobun yarısında daha fazla yer kaplıyor.

**T2c** Tümör her iki lobu da kaplıyor.

**T3** Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor.\*\*

**T3a** Kapsül dışına taşma (tek taraflı ya da çift taraflı).

**T3b** Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor.

**T4** Tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaları ve / veya pelvis duvarı).

\* İğne biopsilerinde tek bir lobda ya da iki lobda tespit edilen fakat palpe edilmeyen ya da güvenilir bir şekilde görüntülenemeyen tümörler T1c olarak sınıflandırılır.

\*\* Prostat apeksi içine ya da prostat kapsülü içine (ötesine ya da dışına değil) invazyon T3 olarak değil, T2 olarak sınıflandırılır.

**Bölgesel Lenf Düğümleri (N)**

**Nx** Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.

**N0** Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.

**N1** Bölgesel lenf düğüm/lerinde metastaz var.

**Uzak Metastaz (M)\*\*\***

**Mx** Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiç bir şekilde değerlendirilmemiş).

**M0** Uzak metastaz yok.

**M1** Uzak metastaz var.

**M1a** Bölgesel olmayan lenf düğüm/lerinde metastaz.

**M1b** Kemik/lerde metastaz var.

**M1c** Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölgelerde metastaz var.

\*\*\* Birden çok lokalizasyonda metastaz olduğu durumlarda en ileri kategori tayin edilir. En ileri kategori pM1c'dir.

**Tablo 1.** Prostat Kanseri 2002 TNM Evrelemesi

<b>Patolojik (pT)</b>	
<b>pT2*</b>	Organa sınırlı
<b>pT2a</b>	Tek taraflı, bir lobun yarısını veya daha azını tutan
<b>pT2b</b>	Bir lobun yarısından fazlasını tek taraflı tutan fakat her iki lobu tutmayan
<b>pT2c</b>	Tümör her iki lobu da kaplıyor
<b>pT3</b>	Kapsül dışına yayılım
<b>pT3a</b>	Kapsül dışına yayılım
<b>pT3b</b>	V. seminalis invazyonu
<b>pT4</b>	Mesane, rektum invazyonu
* Patolojik T1 evrelemesi yoktur	

**Tablo 2.** Prostat Kanseri Patolojik Evreleme

<b>Derece</b>	<b>Açıklama</b>
<b>1</b>	Uniform, tek, ayrı, sırt sırta vermiş, orta hacimli glandların oluşturduğu, nisbeten iyi sınırlı nodül.
<b>2</b>	Çok az miktardaki stroma ile ayrılan tek, ayrı, daha az uniform glandlar. Tümörün kenarı daha düzensizdir.
<b>3A</b>	Genellikle düzensiz olarak ayrılan tek tek, ayrı ve daha fazla değişken boyutta olan glandlar. Sırt sırta vermiş olabilir.
<b>3B</b>	3a gibidir. Fakat çok küçük glandlar veya küçük hücre kümeleri.
<b>3C</b>	Papiller veya kribriiform yapıdaki tümörün keskin ve düzgün sınırlı yuvarlak kitlesi (papiller intraduktal tümör).
<b>4A</b>	Düzensiz kenarlı, düzensiz infiltran, birleşmiş glandüler tümör.
<b>4B</b>	4a gibi, daha büyük soluk hücrelerle birlikte (hipernefroid).
<b>5A</b>	Genellikle santral nekrozla birlikte olan, keskin sınırlı kribriiform patern ve solid tümör kitleleri (komedokarsinom).
<b>5B</b>	Anaplastik karsinomun düzensiz kitlesi. (Adenokarsinom olarak yeterli gland oluşumu veya vakuoller tesbit edilir.)

**Tablo 3.** Prostat Kanseri Gleason Dereceleme Sistemi





oluşturmuşlardır. Tedaviden sonraki yıllar içinde nüks (progresyon) olasılığının belirlenmesi her bir klinik parametre için belirlenen puanların toplamının skala üzerinde işaretlenmesine dayanır. Skalada tedaviden sonra kaç yıl için tahmin yapıldığı yazılıdır. Preoperatif nomogramda preoperatif klinik parametreler (klinik evre, tPSA, biyopsi Gleason derecesi), postoperatif nomogramda ise patolojik parametreler (prostatektomi Gleason derecesi, EPE, cerrahi sınır durumu, SVI, LNI) ve ek olarak preoperatif tPSA kullanılır. <sup>(39)</sup>

### 2.2.6 Prognostik Faktörler

**Evre:** Tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birlikte dir. <sup>(2,23,24)</sup>

**Derece:** Prostat kanser derecesi ile evre, hastalığın lokal boyutu, lenf nodu metastazı, kemik metastazı, çeşitli tedavilere cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. <sup>(2,24,32)</sup> Gleason skoru 2-4 düşük, gleason skoru 8-10 yüksek biyolojik malignite gösteren tümörlerdir. <sup>(35)</sup>

**Cerrahi Sınırlar:** Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. <sup>(2)</sup>

**Tümör volümü:** Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör volümü; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, vezikula seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. <sup>(2,3,24)</sup> 0.5 cm<sup>2</sup> den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım nadirdir. 4 cm<sup>2</sup> den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya vesikula seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Tümör volümü derece ile de orantılıdır. Tümörün lokalizasyonu ve derecesi tümörün etkisini kontrol eder. Örneğin transizyonel zon tümörleri, periferal zon tümörlerine göre daha büyük volümle prostat dışına yayılır. <sup>(37)</sup>

**Yaş:** Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir. <sup>(1,2,22)</sup> 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %01'in altındadır. <sup>(19)</sup> 35 yaşın altındaki vakalar kötü diferansiyasyon ve çok agresif davranışla karakterize olsa da hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir. <sup>(2)</sup>

**İrk:** Daha ileri evrede tespit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir.<sup>(2)</sup>

**Başlangıç tanı metodu:** TUR'la prostat karsinomu tanısı konan olgularda tümör yayılım insidansı, iğne biyopsisi ile tanı konulan olgulara oranla daha yüksektir. Bu durumun TUR yönteminin bir sonucu mu veya TUR ile tanı konabilen tümörlerin genellikle daha ileri evre tümörler olmasından mı kaynaklandığı henüz aydınlatılamamıştır.<sup>(2)</sup>

**Serum PSA düzeyleri:** Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>(2,27)</sup> İleri evre hastalığı olanlar daha yüksek derece ve daha yüksek volüme sahiptir, tümörün gramı başına oluşturdukları PSA miktarı daha azdır.<sup>(30)</sup>

**PSAP ve PSA immünoaktivitesi:** Dokularında PSAP ve PSA immünoaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen prostat karsinomlu vakalar, daha agresif davranış gösterirler.<sup>(2,27,32,38)</sup>

**Perinöral invazyon:** Perinöral invazyon, prostat karsinom tanısında değeri zamanla anlaşılan bir göstergedir, fakat prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılımın, radikal prostatektomiden sonra gösterilen tümör progresyonu ile korele olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>(2)</sup> Prostatın periferal zon adenokarsinomları prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır. Perinöral invazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz. Çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır, lenfatik içine invazyon değildir.<sup>(2,3)</sup> İğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığı, prostatektomi spesmeni içindeki tümörde kapsüler penetrasyon için spesifik bir belirleyicidir.<sup>(24)</sup>

**Lenfovasküler invazyon:** Radikal prostatektomide vasküler invazyon nadiren tesbit edilir. 4 cc'den küçük tümörlerin sadece %7'sinde görülür. Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vesikula seminalis tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur.<sup>(2,3)</sup>

**Prostata spesifik membran antijeni (PSMA) :** Prostata spesifik membran antijeni prostat kanseri için nispeten yeni bir belirleyicidir. Hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli olan primer ve metastatik prostat karsinomlarına ek olarak, intraepitelyal neoplazmların da çoğu tarafından salınır. Günümüzde PSMA'nın prostat kanserlerindeki prognostik belirleyici olarak rolü belirsizdir. Oldukça kötü diferansiyasyon ve metastatik kanserlerden salınır, fakat lenf nodu metastazı, vesikula seminalis invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ile korele değildir.<sup>(23,24)</sup>

**Nöroendokrin özellikler:** Nöroendokrin diferansiyasyonlu prostat karsinomuna ek olarak nöroendokrin hücreler, prostatik duktus ve asinusun komponentleridir. Nöroendokrin özellikler kötü diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birlikte dir.<sup>(2,23)</sup>

**Androjen reseptör durumu:** Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat karsinomunda androjen reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir.<sup>(2,24,33)</sup>

**DNA flowsitometri durumu:** Görüntüleme veya flowsitometri ile saptanan tümör anaploidisi hem yüksek Gleason skoru, hem de daha yüksek lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. DNA flowsitometri durumu güçlü bir prognostik belirleyicidir, fakat klinikteki rolü tartışmalıdır.<sup>(2,23,24,32)</sup>

**Kromozomal anormallikler:** Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplilere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir.<sup>(2)</sup>

**p53 tümör süpresor gen:** p53 proteini hücre büyümesini ve transformasyonunu baskılayan en önemli tümör süpresor genidir. G1 fazını bloke ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder. p53 genindeki mutasyonlar (kromozom 17'nin kısa kolunda lokalizedir) kanserlerdeki en yaygın değişikliktir. p53 fonksiyon kaybı ile hücre siklusu ve DNA replikasyonu bozulur. Defektif DNA tamiri ve selektif büyümenin kazanılması, tümör oluşumu ve progresyonu ile sonuçlanır.<sup>(2,23,33)</sup> Prostat kanserinde p53 mutasyonları genelde seyrekdir. Fakat ileri evrede ve yüksek dereceli, metastatik prostat tümörlerinde daha siktir.<sup>(24,32)</sup>

**Ras onkogeni:** Ras onkogen p21'in ekspresyonu nükleer anaplazi derecesi, mikroskopik derece ve prognoz ile ilişkili görülmektedir.

Erken prostat kanserlerinde nadir bir bulgudur. Tümör derecesi yükseldikçe ras onkogen ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bu onkogenin ekspresyonu bağımsız prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir.<sup>(1,2,27)</sup>

**Apoptozis:** Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir faktör olabilir. bcl-2 proteini apoptotik yolu durdurur, hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Normal prostat dokusunda bcl-2 glandın bazal hücre tabakasından salgınır, sekreteruar hücrelerden salgınmaz. Hormon dirençli prostat kanserinde bcl-2'nin ekspresyonu belirgin olarak artmıştır. Bu proteinin yükselmiş düzeyleri prostat kanser hücrelerine çevreden ve androjenlerden bağımsız yaşama yeteneği kazandırır.<sup>(23,32,33)</sup> Bu onkoprotein pozitifliği istatistiksel olarak prostat karsinomunun rekürrensi ile ilişkili olabilir.<sup>(2)</sup>

**Epitelyal Cadherinler:** Kanser hücrelerinde normalde mevcut olan hücre-hücre etkileşimi kaybolmuştur. E-cadherin, adezyon proteinlerinden biridir. Kromozom 16q23'de haritalanır ve prostat kanserinde allelik kayıp bölgesidir. Prostat kanserinde özellikle kötü diferansiye tümörlerde E-cadherin ekspresyonu belirgin olarak azalmıştır.<sup>(23,24,33)</sup>

**Dolaşımdaki tümör hücreleri:** RT-PCR tekniği ile dolaşımdaki PSA oluşturan tümör hücrelerinin saptanması, tümör rekürrensini ve tümörün prostat glandına sınırlı olmama ihtimalinin yüksekliğini gösterebilir.<sup>(2,32)</sup>

**Diğer moleküler genetik markerlar:** Distal 8q, p21-waf1, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, çeşitli siklinler ve katepsin-D gibi genetik moleküler belirleyiciler prostat karsinomuna prognostik değer kazandırabilir.<sup>(2)</sup>

## 2.3. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ GENEL BİLGİ

### 2.3.1. Sellüler Düzeyde Steroidler Ve Büyüme Faktörleriyle Prostatik Büyümenin Regülasyonu <sup>(40)</sup>

Hücre regülasyonunda, steroid hormon aktivitesini, büyüme faktörlerini, direkt hücre iletişimlerini ve ekstra sellüler matriksle etkileşimlerini içeren birçok seviyenin olduğu bilinmektedir. Büyüme kontrolünün bu interaktif tipleri bazı genel sistemler tarafından başarılır. Bunlar:

1. Endokrin faktörler ya da uzun dolaşımly sinyaller, prostata uzak organların sekresyonlarından kaynaklanan hormonların, serum transportuyla sağlanır. (Bunlar, testosteron ile östrojenler gibi steroidler ve prolaktin ile gonadotropinleri içeren serum endokrin polipeptid hormonlardır.)

2. Serotonin, asetilkolin ve norepinefrin gibi nöral sitimülasyondan kaynaklanan nöroendokrin sinyaller.

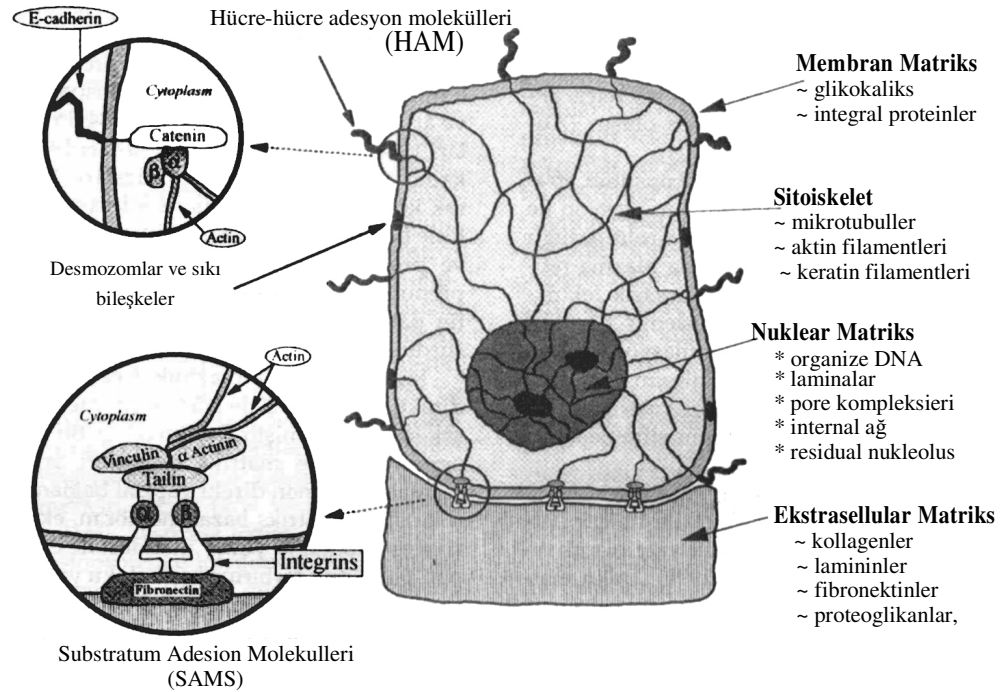
3. FGF beta ve EGF gibi büyüme stimüle ve inhibe eden parakrin faktörler ya da solubl doku büyüme faktörleri, prostat doku kompartmanlarında komşu hücreler arasında, kısa mesafeler üzerinde özenle düzenlenmiştir.

4. Otokrin motilite faktörü gibi otokrin faktörler ya da büyüme faktörleri, bir hücre tarafından hazırlanıp, salınır ve sonra hücrenin kendi büyüme ve fonksiyonunu regüle etmek için aynı hücrenin eksternal membran reseptörleri üzerinde feedback yapar.

5. İntrakrin faktörler, otokrin faktörlerle birlikte yapısal ve regülatuar özellikleri paylaşır ancak hücrenin içinde çalışır.

6. Heparin sülfat gibi GAG içeren ekstrasellüler matriks komponentleri ile birlikte sitoiskelet organizasyonu ile birleşen bazal membranın integrinleri ve adezyon molekülleri boyunca tutulmuş olma yoluyla ekstrasellüler matriks faktörleri, insolubl doku matriks sistemleri direkt ve birleşmiş kontakt kurarlar.

7. Epitelyal ya da stromal hücrelerin karşılıklı hücre-hücre etkileşimleri; Komşu hücrelerle birleşen adezyon molekülleri (örneğin: E-cadherin) gibi intramembran proteinleri üzerinde sıkı membran bağlantıları boyunca görülür. Bu sistemler şekil 2. de şematik olarak gösterilmiştir. <sup>(40,41)</sup>



**Şekil.2** Doku matriks sistemi, ekstrasellüler matriks komponentlerini, plazma membranı boyunca genişleyen ve direkt olarak sitomatriks yapılarına bağlanan integrin reseptörlerine bağlayan bir süper yapısal iskelet ağı. Sitomatriks direkt olarak, DNA' yı birleştirip organize eden nükleer matriksle birleşir. Hücre adezyon molekülleri (HAM) ve desmozomlar komşu hücreleri birbirine bağlar (Getenberg, RH, Pienta Kj'den). Coffey DS; Doku matriksi: Hücre dinamikleri ve hormon aktivitesi. Endocr Rev 1990; II :399-416).

### 2.3.2 Hücre Adezyon Molekülleri <sup>(41)</sup>

Hücre adezyon molekülleri (HAM), hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar. Hücre-hücre ve ekstrasellüler matriks etkileşimleri, hücre düzenleme fenotipinin nasıl olduğunu anlamada ana hedef olmaktadır. Hücre yüzeyindeki transmembran reseptörler plazma membranından dışarı, direkt hücre iskeletiyle ekstrasellüler matrikste lokalize protein ve reseptörlere ya da komşu hücrelerle köprü oluşturacak şekilde uzanırlar. Hücre adezyon moleküllerinin 4 ana tipi vardır:

- 1) Hücreyi bazal membran ve ekstrasellüler matriks komponentlerine heterodimer bağlantılarla bağlayan integrinler.
- 2) Hücreyi komşu hücrelere homotipik polimerlerle bağlayan cadherinler.
- 3) Hücreyi öncelikle vasküler sistem üzerindeki küçük karbonhidratlara bağlayan selektinler.
- 4) İmmünglobulin süper aile adezyon molekülleri.

Prostattaki bu hücre adezyon moleküllerinin (HAM), en geniş olarak çalışılanları; Prostat epitel hücrelerini birbirine bağlayan E-cadherinler ve cateninler, hücreyi hyaluronik aside bağlayan CD-44, intersellüler adezyon molekülleri (ICAM) (CD-44), ve transferine bağlayan CD-71, diğer birkaç adezyon molekülleridir.

### 2.3.2.1 İntegrinler

İntegrinler, heterodimer transmembran proteinlerdir, hücre dışı matriks ve hücre iskeleti arasındaki boşluğu dolduran, sadece bir yapısal element gibi değil, aynı zamanda bir reseptör gibi çalışırlar.<sup>(42)</sup> Aktif ya da inaktif halde bulunabilen integrinlerin, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) alt üniteleri vardır. Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgülüğünün  $\alpha$  alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İntegrinlerin hücre çoğalmasını, sağkalımını ve farklılaşmasını düzenlediği gösterilmiştir.<sup>(42)</sup> İntegrinlerin işlevinin baskılanması hücrenin hücreye tutunmasını ve apoptozisin kaybına neden olur. Bir çok kanserde integrinlerin ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir. İntegrinler, yapılarında bulundukları  $\beta$  alt ünitelerine göre  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 ve  $\beta$ 7 integrinler olarak adlandırılırlar. Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar. İntegrin adı, bu moleküllerin hücre-dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden (integre etmesi) kaynaklanır. Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün-olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. İntegrinler, insan vücudunda bulunan hemen tüm hücrelerde eksprese olurlar. Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletildiğinde, integrinlerin hücre-dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi

ligandına olan afinitesini arttırır. Bu işleme içeriden- dışa (inside-out) sinyal iletimi denir.<sup>(43,44,45)</sup>

### 2.3.2.2 İmmünglobulin Süper Ailesi

Omurgalıların bağışıklık sisteminde adezyon, tanıma veya bağlanma fonksiyonlarına aracılık eden birçok çözünebilir molekül ve hücre yüzey molekülü vardır. Bu moleküllerin aminoasit dizilerinin bir kısmı ve üçüncül yapıları immünglobulin hafif ve ağır zincirlerinde saptanan bazı yapılarla homoloji gösterirler. Aynı özellikleri taşıyan ve bağışıklık sistemi dışında bulunan moleküller de vardır ve benzer fonksiyonlara sahiptirler. Bu proteinler immünglobulin süper ailesinin üyeleridir. Bu ailenin üyeleri büyük olasılıkla ortak bir prekürsör genden çeşitli evrimler sonucu meydana gelmiştir.<sup>(46)</sup>

### 2.3.2.3 Cadherinler

Komşu hücrelerle hücre-hücre bağı oluşturmak için kalsiyuma ihtiyaç gerektiren homofilik dimerlere cadherinler denir. 4 cadherin tipi klonlanmıştır ve tek bir peptid, 3 tekrarlanan alanlı ekstrasellüler kısım, bir hidrofobik transmembran bölge ve uzun bir sitoplazmik kuyruktan oluşan 723 ve 748 arası aminoasit içerir. Cadherinler, moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından  $Ca^{2+}$ 'a bağımlı transmembran proteinlerdir.<sup>(47)</sup> Cadherinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilmiğin (domain) oluşan ve  $Ca^{2+}$ 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, cadherinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşurlar. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ -catenindir.<sup>(48)</sup> Cadherinler üzerinde buldukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş cadherin grubu vardır.<sup>(49)</sup>

**E-cadherinler:** Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

**P-cadherinler:** Placentada eksprese olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da buldukları bildirilmiştir.

**V-cadherinler:** Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

**N-cadherinler:** Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar.

**H-cadherinler:** Kalp kasında eksprese olurlar.<sup>(48)</sup>



Cadherin / catenin haberleşmesinin cadherinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-cadherin ekspresyonunun fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlayamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi cateninlerle irtibat kurulamaması olabilir.<sup>(50)</sup> Caderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan desmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar. Cadherinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı cadherinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Cadherinlerin bu özelliği yukarıda bahsedilen histogenetik dağılımı sağlar.

Cadherinler embriyoda morfogeneze, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için gereklidir. Cadherinlerin, adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda, yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, cadherin cDNA transfeksiyonu yapılarak, bu hücreler cadherin moleküllerini eksprese etmeye başlamışlar ve sonrasında adeziv özellik kazanmışlardır. Ayrıca, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase gibi bazı moleküllerin de basolateral kısımda birikmeye başlaması cadherinlerin epitele-benzer bir polaritede sağladığını, sinyal iletiminde de rol alabileceğini göstermiştir. Böylece iki cadherinin ilişkisi, bir dizi biyokimyasal olaya neden olarak doğru pozisyon, tanıma ve hücreler arası haberleşmeyi sağlamaktadır.<sup>(47)</sup> Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur.

Cadherinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır.<sup>(51)</sup> İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. Bu tümörlerde E-cadherin, hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olmaktadır. E-cadherin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir.<sup>(51)</sup> Buradan E-cadherinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>(52)</sup> Ayrıca E-cadherinin birçok az diferansiye insan karsinom hücresinde bulunmadığı da tespit edilmiş ve bu

hücrelerin invaziv özelliği E-cadherin cDNA transfeksiyonu ile ortadan kaldırılmıştır.<sup>(53)</sup> Aynı şekilde meme kanserli hastalarda H-cadherin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır.<sup>(51)</sup>

Prostat hücresinde E-Cadherinlerin hücre içine uzanımları, hücre membranını geçerek catenin- $\alpha$ , catenin- $\beta$  ve catenin- $\gamma$  denen üç stoplazmik protein kompleksine bağlanarak düzenleyici bir merkez oluşabilmesinin yanında yüzey membran dışına uzanarak bir homodimer oluşturmak için hücre ile temas kurar. Bu kompleks hücrenin zonula adherens'inde lokalizedir, bağ oluşumu ve hücre iskelet stabilizasyonunda yer alır. Bu kenetleyici matriks sistemi hücre kontağından ve ekstrasellüler matriks etkileşiminden içte hücre iskeleti organizasyonuna ve santralde nükleer matriksle direk temas kurarak doku spesifik DNA organizasyonunu oluşturacak etkileşim kurar.<sup>(41)</sup>

Doku matriks etkileşimi büyüme ve diferansiyasyonu içeren birçok DNA olayını düzenler ve bu sistemin çalışması moleküler endokrinolojinin ilk sırasındadır. Bu tip doku-matriks etkileşimleri, stroma ve epitelyel nükleer DNA arasında direkt yapısal bağ ve haberleşmeyi oluşturur. Hücre adezyon moleküllerinin tümör gelişimi ve metastazda major role sahip oldukları gösterilmiştir. Prostat kanserindeki ilginin çoğu, tümör hücre invazyonunu baskılayan ve deneysel tümör modellerinde invazyon ve metastazı baskılayıcı olduğu gösterilen ve yüksek dereceli prostat kanserinde azalan ya da yok olan E-cadherine yoğunlaşmıştır.<sup>(54)</sup>

Bazı olgularda E-cadherin proteinlerinin periferel dokuda azalması ya da tekrar dağılması insan prostat kanser hücrelerindeki  $\alpha$ -catenin geninin mutasyonları ya da delesyonu ile alakalıdır. E-cadherin oluşumunun silikleşmesi ya da azalmasının E-cadherin genindeki promotor bölgedeki CpG adalarında DNA hipermetilasyonu ile olduğu rapor edilmiştir. Stroma ve doku matriks elemanları dokunun geniş şekilde ayrıştırılması ile elde edilebilir ve geride kalan çözülmeyen artık biomatrikstir. Köpek prostat epitel hücreleri plastik üzerinde hızla büyür, stromal elementlere ihtiyaç duymaz. Ancak bu hücreler prostat biomatriksinde büyüdüğünde büyümeleri yavaştır ve invivo şartlardakine daha yakın morfoloji ve salgısal özellikler taşır. Bu gösterir ki, stromal elemanlar büyüme sistemini kırıci, böylece proliferasyonu sınırlayıcı ve fonksiyonel differansiyonu ve sekresyonu sağlayıcı olarak davranır.<sup>(41)</sup>

Stromal epitelyal etkileşiminin olduğu normal prostat ve BPH'da genellikle çok az büyüme vardır ve mitotik büyüme seyrekdir. Hücrelerin plastik üzerine taşınması epitel hücre büyümesini sağlar. BPH ve kanserde bu kırılabilir sistem değişiminin yaygınlaşması, tümör biyoloji çalışmasının gelişen alanıdır. <sup>(41)</sup> Kanser hücreleri prostat dışına göçebilir ve vücutta herhangi bir yerde metastatik lezyon olarak büyüyebilir, diğer dokularda büyümeyi sağlamak için stroma elemanlarını kullanabilir ya da otokrin faktörler nedeniyle hücre stroma engellerinden etkilenmez.

### **2.3.2.4 Selektinler**

Selektinlerin yapısında; hücre-dışı bölümde bulunan bir lektin kısmı, bunun hemen yanında epidermal büyüme (growth) faktörü (EGF)'ne benzer bir kısım ve bunun yanında da kompleman regülatuar proteinlerinde bulunan 60 aminoasitlik tekrarlayan diziler vardır. Bunları mebranı geçen kısım ve sitoplazmik kısım izler. <sup>(55)</sup> Lektin kısmı ligand ile bağlanan bölümdür. EGF'ye benzer bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bölümün çıkartılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldırır. <sup>(56,57)</sup>

### **2.3.2.5 Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri**

Adezyon fonksiyonuna katılan ancak yukarıda bahsedilen dört grup içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleridir.

#### **CD44**

Fonksiyonel olarak HAM olarak klasifiye edilen bir tip adhezyon molekülü de CD44'tür. CD44 bir integral membran glikoproteinidir, hiyaluronik asit reseptörü olarak fonksiyon görür. Hücre-dışı matriks reseptörü III olarak da bilinir. CD44 epitelyal, mezenşimal, lenfoid ve glial hücrelerde eksprese olur. Hücre-hücre ve hücre, hücre-dışı matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücresi üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasına, hücre göçüne ve hematopoietik hücrelerin diferansiyasyonunun uyarılmasına aracılık eder.

CD44 genomik olarak 20 ekzondan oluşur, ilk beş ve son beşi sabittir; diğer 10 ekzonun farklı yerleşimi ile izoformları oluşur (molekül çapları 85-230 kDa arasında değişen en az 20 bilinen izoformu vardır). En küçük CD44 molekülü (85-95 kDa); değişken olan bölgeyi içermez, standard CD44 (CD44s) olarak bilinir.

Değişken bölgenin, son üçünde ekzon içeren CD44 isoformu CD44V8- 10; epitelyal CD44 ya da CD44E olarak bilinir ve tercihen epitelyal hücrelerden salgılanır. En uzun CD44 isoformu, CD44V3-10 olan değişken bölgede ardarda dizilmiş 8 ekzondan oluşur ve keratinositlerde bulunur. Hiyaluronik asit (HA), ekstraselüler matriksin (ECM) önemli kompartmanını oluşturur, CD44'ün başlıca ligandıdır ama tek ligandı değildir. Diğer CD44 ligandları; ECM komponentlerinden kollajen, fibronektin, laminin, ve kondroitin sülfattır.<sup>(58)</sup>

### **CD36**

Platelet glikoprotein VI, GP IIIb olarak da bilinir. Apoptozise giden hücrelerin fagositoz kapasitesi ile ilgili rolü olabilir. Monositlerdeki gen düzenlenmesinin adezyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>(59)</sup>

### **Laminin**

Dokular arasında geniş dimerler oluşturur. Bazal membran mimarisi için önem taşır. Embriyogenez, gelişim ve dokuların yeniden şekillenmesi için gereklidir.

### **Fibronektin**

Glikozaminoglikana, jelatine, fibrin, heparin ve hücre yüzey integrinlerine bağlanır. Embriyogenez, anjiyogenez, trombozis, hemostaz, inflamasyon ve yara iyileşmesi sırasında adeziv ve migratuvar olaylara aracılık eder.<sup>(60)</sup>

### **OX40**

Aktif T-hücrelerinin vasküler endotel hücrelerine ligandı olan GP34 aracılığı ile adezyonunda rol alır. T-hücre kostimülasyonuna katılır.<sup>(61)</sup>

## **2.3.3 Adezyon Reseptörleri İle Sinyal İletimi**

Adezyon moleküllerinin sinyal iletebildiklerinin gösterilmesi son 10 yılın temel gelişimlerinden biri sayılmaktadır. Sinyal iletimi, en iyi integrinlerde tanımlanmıştır. İntegrinler, bir grup farklı sinyal iletim repertuarına sahiptir.<sup>(62)</sup> Mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz yolağının ve bir grup protein ve lipid kinazın aktivasyonuna yol açarlar. Bu sinyal yollarının aktivasyonu integrinlerin hücre adezyonu ve morfolojisinin yanı sıra, hücre-siklusunun ilerlemesini, hücrenin yaşamının devamını ve gen ekspresyonunu etkilemesine neden olurlar. Büyüme faktörlerinin tek başına bulunması yeterli değildir, integrin sinyalinin varlığına da ihtiyaç vardır. Bu yardımlaşma her seviyede söz konusudur. Membranın

proksimalinde farklı tipte reseptörler birbirinin aktivasyonunu etkiler. Bunun yanı sıra, ortak yollarda çoklu uyarılar olabilir. Bu iki reseptör grubu, integre bir sistemin parçaları olarak düşünölmelidir. Bu kaynaşma cadherin/  $\beta$ -catenin sisteminde de görölmektedir.<sup>(63)</sup>  $\beta$ -catenin klasik cadherinlerin hücre iskelet bağlayıcısıdır.

Aynı zamanda, Wnt sinyaline cevaben miktarı artan transkripsiyonel aktivatör işlevini görerek sinyal iletiminde temel rol oynar. Hücre-hücre adezyonu ile Wnt sinyal iletim yolu arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve tıpkı integrin ve tirozin kinaz reseptörleri gibi birbirleri üzerinde etkilidirler. Cadherin süper ailesinin diğeri üyeleri de farklı sinyal iletim yollarıyla işlev görebilir.<sup>(64)</sup> İntegrinlerin kendi başlarına sinyal iletmeyip, birtakım yardımcı transmembran moleküller ile birleşerek sinyal kapasitelerinin çeşitliliğini arttırdığı da bildirilmeye başlanmıştır. Bu yardımcı sinyal molekülleri arasında tetraspaninler, CD47, kaveolin ve sindekanlar sayılabilir.<sup>(64)</sup>

Her ne kadar son 10 yılda adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimiz arttıysa da bu konuda halen aydınlatılmayı bekleyen birçok soru vardır. Önümüzdeki yıllarda adezyon moleküllerinin gelişimdeki rolü, ekspresyon paternleri ve fonksiyonları, sinyal iletimindeki rolü ve bunun diferansiyasyona etkisi transjenik hayvanlarda incelenerek daha iyi olarak belirlenecektir. Bu şekilde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun hastalıklarda ve özellikle kanserdeki prognostik değeri klinik ve temel araştırmalarla saptanarak bu moleküllerin diferansiyasyon ve invazyonu engelleyici özelliklerini arttırıcı ilaçlarla tedavi yolları aranacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2001 - Aralık 2006 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalında; TUR(P), açık prostatektomi ve radikal prostatektomi yapılan ve prostat kanser tanısı konulan 90 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak histolojik grade ve patolojik evre yönünden yeniden değerlendirildi. Histolojik evrelemede Gleason skoru, patolojik ve klinik evrelemede TNM sistemi kullanıldı. Çalışmada hastalar Gleason skoruna göre, Gleason skoru  $\geq 7$  olanlar (orta-yüksek gradeli) ve Gleason skoru  $\leq 6$  olanlar (düşük – orta gradeli) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara ait bilgiler, hasta dosyalarına ulaşılarak elde edildi. Preoperatif verilerde fizik muayene, PRM, PSA, direkt üriner sistem grafisi, üriner sistem USG bulguları kaydedildi. Postoperatif takipte PSA, metastaz düşünülen hastalarda kemik sintigrafisi kullanıldı. Çalışmaya daha önceden radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi almayan hastalar dahil edildi.

İmmünohistokimyasal incelemede her bir olgu için prostat adenokarsinomunu iyi gösteren ve komşuluğunda benign prostat dokusu olan bir kesit ve buna uyan parafin blok seçildi. Bu parafin bloklardan 5  $\mu$ m kalınlığında kesitler elde edildi. Daha sonra bunlara, hücre adezyon molekül ailesinden olan E-cadherin (Mouse Monoclonal Antibody, Clone 36 B5; Labvision Corporation Neomarkers; Cat. #MS-1479- R7 ( 7.0 ml ) ), Beta-catenin (Thermo Scientific: Cat. #RB-9035-R7 ( 7.0 ml ) ), CD44 Std. ( Mouse Monoclonal Antibody, Clone 156- 3C 11; Labvision Corporation Neomarkers; Cat. #MS-668- R7 ( 7.0 ml ) ) antikoları ve boyama kiti ‘‘UltraTek HRP Anti- Polyvalent Lab Pack’’ (ScyTek Laboratories,USA) ile avidin-biyotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı.

Eksternal pozitif kontrol için E-cadherin ve CD44’te tonsil dokusu Beta-catenin için daha önceden pozitif olduğu bilinen meme kanseri kesitleri kullanıldı. İnternal pozitif kontrol için E-cadherin ve Beta-cateninde normal prostat glandı, CD44’te lenfositler ve normal prostat glandı kullanıldı. Negatif kontrol olarak primer

antikor yerine phosphate buffer saline ( PBS) kullanılarak diğer basamaklar aynen kullanıldı.

### **Boyama Yöntemi:**

Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 24 °C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı.

1. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 5 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 °C 'de bir gece etüvde bekletildikten sonra 50 °C'de 30 dk. süreyle ksilende deparafinize edildi.

2. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5'er dk. 80°,90° ve 96° lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.

3. Dehidratasyondan sonra 5dk. distile su ve 10dk. PBS solüsyonunda tutulan preparatlar endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırabilmek için 5dk. hidrojen peroksit ile inkübe edildi.

4. PBS solüsyonunda 10dk. tutulduktan sonra, dokudaki antijenleri ortaya çıkarabilmek için kesitler Arçelik marka mutfak tipi, 3 kademeli mikrodalga fırında CD44 için, önce 3. kademede 5dk, sonra 2. kademede 15 dak; E-cadherin ve Beta-catenin için, 35 dk. süreyle 3. kademede ısıda kaynatıldı. Kaynatma solüsyonu olarak CD44 ve E-cadherin için pH 8.4 ve Beta-catenin için pH 8.7 olan EDTA tamponu kullanıldı. Takiben, 20dk. aynı solüsyonlar içerisinde oda ısısında tutularak soğutuldu..

5. PBS solüsyonunda 10dk. bekletilen kesitlere U-V blok ile 20dk. inkübasyon uygulandı.

6. PBS solüsyonundan geçirilen preparatlar kullanıma hazır solüsyonları olan ve hücresel lokalizasyonu hücre membranı olan CD44 (Mouse MAb IgG2a), E-cadherin (Mouse MAb IgG1) ve hücresel lokalizasyonu sitoplazma ve hücre membranı olan Beta-catenin (Epitope Specific Rabbit PAb IgG) antikorları ile 40dk. oda ısısında ve nemli ortamda inkübe edildi.

7. Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20dk. oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10dk. PBS tutuldu.

8. Streptavidin- Peroksidaz (Label) ile 20dk. oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10dk. PBS tutuldu.

9. Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC kromojen ile 2ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 20dk. oda ısısında inkübasyon işlemi yapıldı.

10. Zıt boyama için 1dk. süre ile Mayer'in Hematoksilen'in kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve gliserin jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

### **Değerlendirme:**

CD44 ve E-cadherin'in hücrel lokalizasyonu hücre membranı, Beta-cateninin hücrel lokalizasyonu sitoplazma ve hücre membranıdır. İmmünoreaktivite semikantitatif ve subjektif olarak skorlandı. Boyanma sonuçları tümör grade, evresi, hastalığın prognozu ve hastanın yaşam süresi ile korele edildi.

Semikantitatif pozitif **boyanma oranlarının** dağılımında ;

(-) : **boyanma yok** ,

(+) : **fokal** ( Tümöral hücrelerin % 1-10'unda boyanma) ;

(+ +) : **bölgesel** ( Tümöral hücrelerin % 10 -50' sinde boyanma);

(+ + +) : **diffüz** (Tümöral hücrelerin % 50'sinden çoğunda boyanma); olarak yorumlandı.

CD44 ve E-cadherin için membranöz boyanma patenti pozitif olarak değerlendirilirken Beta-cateninde membranöz ve stoplazmik boyanma pozitif olarak değerlendirildi. Elde edilen çalışma grubuna ait tüm immünohistokimyasal bulguların prognostik faktörlerin her biriyle ilişkisi incelendi. Çalışmamızın verileri SPSS programına yüklenerek verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Fishers's Exact Test, Chi-Square ve iki yüzde arasındaki farklılığın önemlilik testi kullanıldı.

Tüm testlerde,  $p < 0,05$  istatistiksel önemi göstermek için kullanıldı.



## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 90 prostat kanserli hastanın, ortalama yaşı 67.2 (53-87) yılıdır. Hastaların 57'sine (%63.3) TUR (P), 4'üne (%4.5) açık prostatektomi, 29'una (%32.2) radikal prostatektomi operasyonu yapılmıştır. Preop serum tPSA değerleri ortalama 86,6 (3-500) ng/ml olarak ölçüldü

### **Gleason Skoru İle E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 Boyanma Dağılımları Arasındaki İlişki**

PKa'li 90 hastanın, 14'ü (%15,6) düşük dereceli (Gleason skoru  $\leq 6$ ); 76'sı (%84,4) yüksek dereceli ( Gleason skoru  $\geq 7$ ) tümör olarak iki grupta sınıflandırıldı (Tablo 4).

CD44, boyanma oranında azalma, 90 hastanın 83'ünde (%92,2) saptanırken, 7 (%7,8) hastada normal boyanma saptandı. Gleason skoru  $\geq 7$  olan 76 hastanın 72'sinde (%94,8) ve Gleason skoru  $\leq 6$  olan 14 hastanın 11'inde (%78,6) CD44 boyanma oranında azalma saptandı. Yüksek ve düşük Gleason skorları arasında CD44 boyanma oranında azalma yönünden istatistiksel fark saptanamadı ( $p > 0,05$ ).

E-cadherin, boyanma oranında azalma, 90 hastanın 46'sında (%51,1) saptanırken, 44 (%48,9) hastada normal boyanma saptandı. Gleason skoru  $\geq 7$  olan 76 hastanın 38'inde (%50) ve Gleason skoru  $\leq 6$  olan 14 hastanın 8'inde (%57,1) E-cadherin boyanmasında azalma saptandı. Yüksek ve düşük Gleason skorları arasında E-cadherin boyanma oranında azalma yönünden istatistiksel fark saptanamadı ( $p > 0,05$ ).

Beta-catenin, boyanma oranında azalma, 90 hastanın 18'inde (%20) saptanırken, 72 (%80) hastada normal boyanma saptandı. Gleason skoru  $\geq 7$  olan 76 hastanın 12'sinde (% 15.8) ve Gleason skoru  $\leq 6$  olan 14 hastanın 6'sında (%42.9) Beta-catenin boyanma oranında azalma saptandı. Yüksek ve düşük Gleason skorları arasında Beta-catenin boyanma oranında azalma yönünden istatistiksel fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Gleason skoruna göre boyanma oranları tablo 5 'te özetlenmiştir.

Grup 1 (Gleason skoru $\leq 6$ )		Grup 2 (Gleason skoru $\geq 7$ )	
n	%	n	%
Gleason skoru 4	: 1 (%1,1)	Gleason skoru 7	: 25 (%27,8)
Gleason skoru 5	: 2 (%2,2)	Gleason skoru 8	: 15 (%16,7)
Gleason skoru 6	: 11 (%12,2)	Gleason skoru 9	: 28 (%31,1)
		Gleason skoru 10	: 8 (%8,9)

**Tablo 4.** Hastaların Gleason skoruna göre dağılımı

	Boyama özellikleri	Gleason Skoru $\leq 6$		Gleason skoru $\geq 7$		p değeri
		n	%	n	%	
CD44	Boyamanın azalması	11	(%78,6)	72	(%94,8)	p: 0,073 p>0.05
	Normal boyama	3	(%21,4)	4	(% 5,2)	
E-cadherin	Boyamanın azalması	8	(%57,1)	38	(%50)	p: 0,623 p>0.05
	Normal boyama	6	(%42,9)	38	(%50)	
Beta-catenin	Boyamanın azalması	6	(%42,9)	12	(% 15,8)	p: 0,031 p<0.05
	Normal boyama	8	(%57,1)	64	(% 84,2)	

**Tablo 5:** Gleason skoruna göre boyama oranlarının değerlendirilmesi

### **Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalardaki Patolojik Evre İle E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 Boyama Dağılımları Arasındaki İlişki**

Patolojik evreleme (pT), radikal prostatektomi yapılan 29 hastada değerlendirildi. 22 (%75,9) hasta pT2 ve 7 (%24,1) hastada ise pT3 mevcuttu (Tablo 6).

CD44, boyama oranında azalma; pT2 olan 22 hastanın 20'sinde (%90,9) ve pT3 olan 7 hastanın tamamında saptandı.

E-cadherin, boyama oranında azalma; pT2 olan 22 hastanın 10'unda (%45,4) ve pT3 olan 7 hastanın 3'ünde (%42,8) saptandı.

Beta-catenin, boyanma oranında azalma; pT2 olan 22 hastanın 2'sinde (%9,1) ve pT3 olan 7 hastanın 1'inde ( %14,3 ) saptandı.

Radikal prostatektomi yapılan hastalardaki pT2 ile pT3 evreler arasında E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranında azalma yönünden fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Radikal prostatektomi yapılan hastalarda, patolojik evre ile E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranları arasındaki ilişki Tablo 7'de özetlenmiştir.

Patolojik evre	pT 2		pT 3	
	n	%	n	%
Radikal prostatektomi	22	75,9	7	24,1

**Tablo 6.** Radikal prostatektomi yapılan hastalarda patolojik evre dağılımı

	Boyanma özellikleri	pT2		pT3		p değeri
		n	%	n	%	
CD44	Boyanmanın azalması	20	% 90,9	7	% 100	p:1,000 p>0.05
	Normal boyanma	2	% 9,1	0		
E-cadherin	Boyanmanın azalması	10	% 45,5	3	%42,9	p: 1,000 p>0.05
	Normal boyanma	12	% 54,5	4	% 57,1	
Beta-catenin	Boyanmanın azalması	2	% 9,1	1	% 14,3	p: 1,000 p>0.05
	Normal boyanma	20	%90,9	6	% 85,7	

**Tablo 7 :** Radikal prostatektomi yapılan hastalarda, Patolojik evre ile E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranları arasındaki ilişki.

### **Klinik Evre İle E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 Boyanma Dağılımları Arasındaki İlişki**

Hastaların, TNM sistemine göre klinik evreleri: T1; 33 (%36,7) hasta, T2; 29 (%32,2) hasta, T4; 28 (%31,1) hasta olarak saptandı (Tablo 9).

CD44, boyanma oranında azalma; T1 olan 33 hastanın 29'unda (%87,9), T2 olan 29 hastanın 27'sinde (%93,1) ve T4 olan 28 hastanın 27'sinde (%96,4) saptandı.

E-cadherin, boyanma oranında azalma; T1 olan 33 hastanın 14'ünde (%42,4), T2 olan 29 hastanın 16'sında (%55,2) ve T4 olan 28 hastanın 16'sında (%57,1) saptandı.

Beta-catenin, boyanma oranında azalma; T1 olan 33 hastanın 7'sinde (%21,2), T2 olan 29 hastanın 5'inde (%17,2) ve T4 olan 28 hastanın 6'sında (%24,1) saptandı.

T1-T2-T4 klinik evreler arasında E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranında azalma yönünden fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Klinik evre ile E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranları arasındaki ilişki Tablo 8'de özetlenmiştir.

	Boyanma özellikleri	T 1		T 2		T 4		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
CD44	Boyanmanın azalması	29	%87,9	27	% 93,1	27	%96,4	p:0,442
	Normal boyanma	4	%12,1	2	% 6,9	1	%3,6	p>0.05
E-cadherin	Boyanmanın azalması	14	%42,4	16	%55,2	16	%57,1	p: 0,450
	Normal boyanma	19	%57,6	13	%44,8	12	%42,9	p>0.05
Beta-catenin	Boyanmanın azalması	7	%21,2	5	%17,2	6	%24,1	p:0,903
	Normal boyanma	26	%78,8	24	%82,8	22	%78,6	p>0.05

**Tablo 8.** Klinik evre ile E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranları arasındaki ilişki

Klinik Evre	T 1		T 2		T 4	
	n	%	n	%	n	%
TUR (P)	15	26,3	14	24,6	28	49,1
Radikal prostatektomi	16	55,2	13	44,8		
Açık prostatektomi	2	50	2	50		

**Tablo.9** . Hastaların TNM sistemine göre klinik evre dağılımı

### **Kemik Metastazı Olan Hastalarda, E-cadherin, Beta-catenin ve CD44' ün Boyanma Dağılımları Arasındaki İlişki**

Postoperatif takipte, PSA yüksekliği veya kemik ağrısı nedeniyle yapılan kemik sintigrafilerinde; 24 (%26,7) hastada multipl kemik metastazı saptandı. Bunların hepsinde Gleason skoru  $\geq 7$  idi. Kemik metastazı saptanan hastaların Gleason skoru 7, 8, 9, 10'a göre dağılımları sırasıyla 1, 3, 13, 7 hastaydı.

CD44 boyanma oranında azalma 24 hastanın 23'ünde (%95,8) görülürken, 1 hastada (%4,2) de normal boyanma izlendi.

E-cadherin boyanma oranında azalma 24 hastanın 15'inde (%62,5) görülürken, 9 hastada (%37,5) de normal boyanma izlendi.

Beta-catenin boyanma oranında azalma 24 hastanın 5'inde (%20,8) görülürken, 19 hastada (%79,2) de normal boyanma izlendi.

Kemik metastazı olan PKa'li hastalarda, CD44 ve Beta-catenin boyanma oranında azalma ile normal boyanma arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0,05$ ). E-cadherin boyanma oranında azalma ile normal boyanma arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P > 0,05$ ). Kemik metastazı olan hastaların boyanma oranlarının değerlendirilmesi Tablo10'da gösterilmiştir.

Boyanma özellikleri	CD44		E-cadherin		Beta-catenin	
	n	%	n	%	n	%
Boyanmanın azalması	23	% 95,8	15	%62,5	5	%20,8
Normal boyanma	1	% 4,2	9	%37,5	19	%79,2
p değeri	t : 4,69 p<0,05 p: 0,000		t : 1,77 p>0,05 p: 0,699		t: 3,12 p <0,05 p:0,000	

**Tablo 10.** Kemik metastazı olan hastaların boyanma oranlarının değerlendirilmesi

## TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık ölüm nedeni malign tümörlerdir.<sup>(65)</sup> Kansere bağlı ölümlerden sorumlu tümörler arasında ikinci sırada gelen prostat kanseri erkeklerde en sık saptanan malign tümördür.<sup>(66,67,69,70-72)</sup> Otopsi serilerinde 80-89 yaş arasındaki kişilerde %71 oranında prostat kanseri belirlenmektedir.<sup>(69)</sup> Halen prostat kanserinin değerlendirilmesi ve taramasında PSA ile PRM kullanılmaktadır. Fakat bu belirleyicilerin sensitivitesi ve spesifisitesi düşüktür. Prostat kanserinin prognozunu değerlendirmede kullanılan mevcut metodlar; Klinik evreleme, nomogramlar (Kattan, Partin), histopatolojik değerlendirme ve hücre kinetik çalışmalarıdır.<sup>(4)</sup> Prostat karsinomunda patolojik evre iyi bir prognoz göstergesi olmasına karşın, operasyon öncesi tam olarak belirlenememektedir.<sup>(69,73,74,75)</sup> Özellikle ekstraprostatik yayılım, ileri görüntüleme yöntemlerine rağmen ancak radikal prostatektomi materyalinde patolojik olarak belirlenebilmektedir.<sup>(72,73)</sup>

Hücre adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar. Hücre-hücre ve ekstrasellüler matriks etkileşimleri, hücre düzenleme fenotipinin nasıl olduğunu anlamada ana hedef olmaktadır. Hücre-hücre adezyonunun azalması sonucu histolojik yapı değiştiğinden ve hücre polaritesi bozulduğundan bu olay malign tümörlerin morfolojisi hakkında bilgi verir. Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Adezyon moleküllerinin sinyal iletebildiklerinin gösterilmesi son 10 yılın temel gelişimlerinden biri sayılmaktadır. Cadherin/ Beta-catenin sistemi de bunlardan biridir. Beta-catenin klasik cadherinlerin hücre iskelet bağlayıcısıdır.<sup>(41)</sup> İntegrinlerin hücre çoğalmasını, sağkalımını ve farklılaşmasını düzenlediği gösterilmiştir. İntegrinlerin işlevinin baskılanması hücrenin hücreye tutunmasını ve apoptozisin kaybına neden olur. Birçok kanserde integrinlerin ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir.<sup>(42)</sup>

Cadherinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin

hale gelmeye başlamıştır. İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-cadherin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir. Buradan E-cadherinin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. E-cadherin bir tümör supressör gen ürünü olarak hücre-hücre arasında bağlantı sağlayan elemanlar içerisinde yer alır. <sup>(51,52)</sup>

Bussemakers MJG ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, prostat kanserindeki ilginin, tümör hücre invazyonunu baskılayan ve deneysel tümör modellerinde invazyon ve metastazı baskılayıcı olduğu gösterilen ve yüksek dereceli prostat kanserinde azalan ya da yok olan E-cadherine yoğunlaşması gerektiğini vurgulanmıştır. <sup>(54)</sup> Yagi T ve arkadaşları E-cadherinin anormal ekspresyonunun çeşitli kanserlerde hastalığın evresi, grade, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. <sup>(76)</sup> Meena Jaggi ve arkadaşları, PKA'inde E-cadherin ve  $\beta$ -catenin ekspresyonlarının azaldığını, Gleason grade  $\geq 7$  olan hastalar ile Gleason grade  $\leq 6$  olanları karşılaştırdıklarında, her iki grup arasında istatiki fark saptadıklarını, patolojik evreler arasında ise ( $\leq T2$ ;  $\geq T3$ ) bir fark olmadığını göstermişlerdir. <sup>(77)</sup> De Marzo ve arkadaşları metastatik prostat kanserli vakalarda E-cadherinin boyanmasının azaldığını göstermişler, bununla birlikte benign dokularda uniform pozitif bir boyanma saptamışlardır. <sup>(78)</sup> Umbas R ve arkadaşları da E-cadherinin boyanma oranındaki azalmanın prostat kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. <sup>(79)</sup> Serdar A ve arkadaşları radikal prostatektomi yapılan 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, E-cadherin boyanmasında azalmanın hastaların %79,5'inde olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada Gleason skoru  $\leq 6$  ile Gleason skoru  $\geq 7$  arasında ve pT2 ile pT3 evreler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. <sup>(80)</sup> Rhodes DR ve arkadaşları radikal prostatektomi yapılan hastalarda PSA rekürrensi ile E-cadherin ekspresyonundaki azalmanın önemli korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. <sup>(81)</sup>

Çalışmamızda tüm hastalarımızın %51,1'inde ve kemik metastazı olanların %62,5'inde E-cadherin boyanma oranında azalma saptandı. Beta-catenin boyanma oranında azalma ise hastaların %20'sinde saptandı.

CD44 bir integral membran glikoproteinidir, hiyaluronik asit reseptörü olarak fonksiyon görür. Hücre dışı matriks reseptörü III olarak da bilinir. CD44

epitelyal, mezenşimal, lenfoid ve glial hücrelerde eksprese olur. Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücresi üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasına, hücre göçüne ve hematopoetik hücrelerin diferansiyasyonunun uyarılmasına aracılık eder.<sup>(58)</sup> Satoru T ve arkadaşları CD44 izoformlarının, prostat kanserinde tümör grade ile korelasyon gösterdiklerini fakat klinik evre ile bu korelasyonu göstermediklerini belirtmişlerdir.<sup>(82)</sup>

Çalışmamızda da CD44 boyanma oranında azalma, tüm hastaların %92,2'sinde ve kemik metastazları olanların %95,8'inde gösterildi.

Iczkowski ve arkadaşları ise CD44H, v6 ve v9, izoformlarının tümör farklılaşmasıyla ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir.<sup>(83)</sup> Bhaskar VS ve arkadaşları E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 ün hücre-hücre adezyonunda önemli rol oynadıkları ve yüksek gradeli prostat kanserinde bu molekülerin ekspresyonlarının azaldığı ve bununla prostat kanserinin progresyonunda ve prognozunda önemli rol oynadığı saptamışlardır.<sup>(84)</sup>

Çalışmamızda, CD44 ve E-cadherin moleküllerinin prostat kanserinde azaldığı, Beta-cateninin ise etkilenmediği saptandı. CD44 ve E-cadherin boyanma oranında azalma metastatik ve Gleason skoru  $\geq 7$  olan hastalarda daha belirgindi.

Sonuç olarak, prostat kanserli hastaların patolojik örneklerinde CD44 ve E-cadherin boyanmasında azalma veya kaybolma kanserin daha agresif davranabileceğinin göstergesi olabilir.



## SONUÇLAR

1. Çalışmamızda CD44 boyanma oranında azalma, tüm hastaların %92,2'sinde ve kemik metastazları olanın %95,8'inde; E-cadherin boyanma oranındaki azalma tüm hastalarımızın %51,1'inde ve kemik metastazı olanların %62,5'inde; Beta-catenin boyanma oranında azalma ise tüm hastalarımızın %20'sinde ve kemik metastazı olanların %20,8'inde saptandı.

2. CD44 ve E-cadherin boyanma oranlarında azalma yönünden yüksek ve düşük Gleason skorları arasında istatistiksel fark saptanamadı ( $p>0,05$ ). Beta-catenin boyanma oranında azalma hastaların % 20 görülmesine rağmen, yüksek ve düşük Gleason skorları arasında istatistiksel fark saptandı ( $p <0,05$ ).

3. Radikal prostatektomi yapılan hastalardaki patolojik evreler arasında E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranlarındaki azalma yönünden fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

4. Klinik evreler arasında E-cadherin, Beta-catenin ve CD44 boyanma oranlarındaki azalma yönünden fark bulunamadı ( $p >0,05$ ).

Çalışmamızda, CD44 ve E-cadherin moleküllerinin prostat kanserinde azaldığı, Beta-cateninin ise etkilenmediği saptandı. CD44 ve E-cadherin boyanma oranında azalma metastatik ve Gleason skoru  $\geq 7$  olan hastalarda daha belirgindi.

Sonuç olarak, prostat kanserli hastaların patolojik örneklerinde CD44 ve E-cadherin boyanmasında azalma veya kaybolma kanserin daha agresif davranabileceğinin göstergesi olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Epstein J. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company. 2005. 1023-1058.
2. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 2004. Volume 1: 1361-1411.
3. Epstein J. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. Stenberg's diagnostic surgical pathology, Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2004. Volume 2: 2083-2132.
4. Raymond W, Leong A, Bolt J, Milios J, Jose J. Growth fractions in human prostatic carcinoma determined by Ki-67 immunostaining. J Pathol. 1988. 156: 161-167.
5. McLoughlin J, Foster C, Price P, Williams G, Abel P. Evaluation of Ki-67 monoclonal antibody as prognostic indicator for prostatic carcinoma. British J of Urol. 1993. 72: 92-97.
6. Dikson J, Gosling J. Macro-anatomy of the prostate. Kirby R, McConnell J, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P. Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia. Oxford. Synthelabo. 1996. 1-10.
7. Snell R. The Pelvis: Part II The Pelvic cavity. Clinical Anatomy for Medical Students. Third ed. Boston, Toronto. Little, Brown and Company. 1986. 331-71,
8. Williams P, Warwick R. Splanchnology. Gray's Anatomy, Edinburgh, London, Melbourne and New York. Churchill Livingstone. 1980. 1228-1465.
9. McNeal J. Prostate. Stenberg S. Histology for Pathologists. Second ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1997. 997-1018,.
10. Burak T, Bülent S. Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Çeviri Editörleri: Kadri A, M. Önder Y: Campbell Üroloji. 2005. Sekizinci Baskı Cilt 1: 41-70 .
11. Oyen R, Van de Vorde W, Van Poppel H, Brys P, Emeye F, et al. Benign hyperplastic nodules that originate in the peripheral zone of the prostate gland. Radiology. 1993. 189: 707-711.

12. McNeal J. The zonal anatomy of the prostate (abstract). *Prostate*. 1981. 2(1): 35-49.
13. Yörükoğlu K. Prostat kanseri patolojisi. *Prostat Kanseri Tanı ve Tedavi. Üroonkoloji Derneği Yayınları-2*. 2004. 7-34.
14. Epstein J. The Normal and Hyperplastic Prostate. *Prostate Biopsy İnterpretation*. Second ed. Philadelphia, New York. Lippincott-Raven Publishers. 1995. 1-13.
15. Başaklar C. Ürogenital sistem. *Langman's Medikal Embriyoloji*. Palme Yayıncılık. 1993. 246-282.
16. Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. *İnsan Embriyolojisi*. 2002. 303-348.
17. Hekimgil M. Prostatın zonal anatomi ve histolojisi. *Prostat Patolojisi Kursu*, Adana. 2004. 10-14.
18. Epstein J. Neuroendocrine Differentiation in the Benign and Malignant Prostate. *Prostate Biopsy İnterpretation*. Second ed. Philadelphia, New York. Lippincott-Raven Publishers. 1995. 179-185.
19. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet*. 2003. 361: 859-64.
20. American Cancer Society: *Cancer facts and figures*. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2005.
21. Hankey B, Feuer E, Clegg L, Hayes R, Legler J, et al. Cancer Surveillance Series: İnterpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999. 91(12): 1017- 1024.
22. Reiter R, Kernion J. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's Urology*. 2002. Volume 4: 3003-3024.
23. Van Brussel L, Mickisch G. Prognostic factors in prostate and testis cancer. *BJU International*. 1999. 83: 910-917.
24. Ross J, Sheehan C, Dolen E, Kallakury B. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2002. 9(2): 115-128.

25. Pins M, Betlej T, Dysico G, Spitz D. Male Genitourinary System. In: Haber M, Gattusu P, Spitz D, David O. Differential Diagnosis in Surgery Pathology. 2002. 519-90.
26. Thompson I. The prostate cancer prevention trial : status update . 2006. 38
27. Bostwick D, Amin M. Prostate and seminal vasicles. In: Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 1996. Volume 2: 2197- 2230.
28. Hekimgil M. İğne biyopside prostat adenokarsinomu tanı kriterleri. Prostat Patolojisi Kursu, Adana, 2004: 17-25.
29. Montironi R, Bostwick D, Bonkhoff H, Cockett A, Helpap B, et al. Workgroup 1: Origins of prostate cancer. Cancer. 1996. 78(2): 362-5.
30. Carter H. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A (eds). Campbell's Urology. 2002. Volume 4. 3055-3079.
31. Aus G., Abbou C., Bolla M., Heidenreich A., van Poppel H., Schimid H., Wolff J, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer, EAU Guidelines. 2005. 1 – 106.
32. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Arch Pathol Lab Med. 1995. 119: 1122-1126.
33. Epstein J. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein AJ (eds). Campbell's Urology. 2002. Volume 4: 3025-3037,.
34. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. Hum Pathol 1992. 23: 273-279.
35. Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinomas. Prostate Biopsy Interpretation. Second ed. Philadelphia, New York. Lippincott-Raven Publishers . 1995. 65-85.
36. Montie J. Current prognostic factors for prostate carcinoma. Cancer. 1996. 78: 341- 4.
37. Matsuno F, Haruta Y, Kondo M, Tsai H, Barcos M, et al. Induction of lasting complete regression of preformed distinct solid tumors by targeting the tumor vasculature using two new anti-endoglin monoclonal antibodies. Clin Can Res. 1999. 5: 371-82.
38. Peterson R. Prostate and seminal vasicles. In: Urologic Pathology. 1992.575-648.

- 39.** Partin A, Kattan M, Subong E et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer, *JAMA*. 1997. 277: 1445-51
- 40.** İrfan O ve ark.: Prostat ve veziküla seminalisin moleküler biyolojisi, endokrolojisi ve fizyolojisi. Çeviri Editörleri: M. Kadri A, M. Önder Y. Campbell Üroloji Sekizinci Baskı. 2005. Cilt 2: 1240-1251.
- 41.** İrfan O ve ark.: Prostat ve veziküla seminalisin moleküler biyolojisi, endokrolojisi ve fizyolojisi. Çeviri Editörleri: M. Kadri A, M. Önder Y. Campbell Üroloji Sekizinci Baskı. 2005. Cilt 2: 1263-1265.
- 42.** Osman İ. Moleküler Genetik ve Kanser Biyolojisi. Çeviri Editörleri: M. Kadri A, M. Önder Y: Campbell Üroloji Sekizinci Baskı 2005. Cilt 4: 2650- 2651 .
- 43.** Frenette P, Wagner D. Adhesion molecules-part I. *N Engl J Med*. 1996. 334:1 527- 9.
- 44.** Werle-Haller B, Imhof B. Integrin-dependent pathologies. *J Pathol*. 2003. 200: 481-7.
- 45.** Evans R, Perkins V,. A tumor associated  $\beta 1$  integrin mutation that abrogates epithelial differentiation control. *J Cell Biol* . 2003. 169: 589-96.
- 46.** Abbas A, Lichtman AH. Maturation, activation and regulation of lymphocytes. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 2003. 127- 241.
- 47.** Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and supressors of invasion. *Acta Anat (Basel)*. 1994. 149: 165- 9.
- 48.** Kemler R. Classical cadherins. *Stem Cell Biol*. 1992. 3:149-55.
- 49.** Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M. Cadherins. *Methods Mol Biol*. 2002. 172: 199- 210.
- 50.** Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorilin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990. 87: 4246 - 50.
- 51.** Lee SW. H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer. *Nature Med*. 1996. 2: 776-82.
- 52.** Behrens J, Mareel M, Van Roy F, Brichmeir W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol*. 1998. 108: 2435 - 3447.

53. Frixen U, Behrens J, Sachs M ve ark. E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevent invasiveness of human carcinoma cell lines. *J Cell Biol.* 1991 111: 173-85.
54. Bussemakers M, G roldi L, Van Bokhoven A, Schalken J: Transcriptional regulation of the human E-cadherin gene human prostate cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.*1994. 203: 1284 -1290
55. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990. 346: 425-34.
56. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996. 88: 3259-87.
57. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol.* 1999. 162: 6755 - 62.
58. Galluzzo E, Albi N, Fiorucci S. Involvement of CD44 variant isoform in hyaluronate adhesion by human activated T cells. *Eur J Immunol.* 1995. 25: 2932- 9.
59. Ren Y, Silverstein R, Allen T, Savill J. CD36 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *J Exp Med.* 1995. 181: 1857-62.
60. French-Constant J. Alternative splicing of fibronectin, many different proteins but few different functions. *Exp Cell Res.* 1995. 2221: 261-71.
61. Imura A, Hori T, Imada K. The human OX40/gp34system directly mediates adhesion of activated T cells to vascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1996. 183: 2185 - 95.
62. Schwartz M ve ark. Integrins: emerging paradigms of signal transduction. *Ann Rev Cell Dev Biol.*1995. 11: 549-99.
63. Barth A, Nathke I, Nelson W. Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes in signalling pathways. *Curr Opin Cell Biol.* 1997. 9: 683-90.
64. Hynes R. Cell adhesion old and new questions. *Trends Cell Biol.* 1999. 9: 33-7.
65. Saraydaroğlu Ö, Özuysal S, Bilgin T. İnvaziv serviks karsinomlarında anjiogenezin prognostik faktörler üzerine etkisi. *Türk Patoloji Dergisi.* 2004. 20(1-2): 14-17.
66. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet.* 2003. 361: 859-64.
67. American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2005.

- 68.** Spires S, Banks E, Davey D, Jennings C, Wood D Jr, Cibull M. Proliferating cell nuclear antigen in prostatic adenocarcinoma: correlation with established prognostic indicators. *Urology*. 1994. 43(5): 660-666.
- 69.** Weidner N, Carrol P, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol*. 1993. 143: 401-409.
- 70.** Lissbrant I, Stattin P, Damber J, Bergh A. Vascular density is a predictor of cancer-specific survival in prostatic carcinoma. *The Prostate*. 1997. 33: 38-45.
- 71.** Strohmeier D, Rössing C, Strauss F, Bauerfeind A, Kauffman O, et al. Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2/pT3 prostate cancer. *Prostate*. 2000. 42: 26-33.
- 72.** Yörükoglu K, Sağol O, Özkara E, Mungan U, Kırkalı Z. Comparison of microvascularization in diagnostic needle biopsies and radical prostatectomies in prostate carcinoma. *Eur Urol*. 1999. 35: 109-112.
- 73.** Brawer M, Deering R, Brown M, Preston S, Bigler S. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma (the role of neovascularity). *Cancer*. 1994. 73: 678-87.
- 74.** Rubin M, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, et al. Microvessel density in prostate cancer: Lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. *Urology*. 1999. 53: 542-7.
- 75.** Bostwick D, Wheeler T, Blute M, Barret D, MacLennan G, et al. Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies. *Urology*. 1996. 48: 47-57.
- 76.** Yagi T and Takeichi M. Cadherin superfamily genes: Functions, genomic organization, and neurologic diversity. *Genes Dev*. 2000. 14: 1169–1180,
- 77.** Meena Jaggi P., Sonny L. Johansson M., Ph.D., John J. Baker M., Lynette M. Smith M., AntonGalich M. Aberrant expression of E-cadherin and beta-catenin in human prostate cancer *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2005. 23: 402- 406
- 78.** DeMarzo A, Knudsen B, Chan-Tack and Epstein J. E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed redical prostatectomy specimens. *Urology*. 1999. 53: 707–713.

- 79.** Umbas R, Isaacs W, Bringuier P, Xue Y, Debruyne F and Schalken J. Relation between aberrant a-katenin expression and loss of E-cadherin function in prostate cancer. *Int J Cancer*. 1997. 74: 374–377.
- 80.** Serdar A, Cem Sönmez, E-cadherin immunohistochemistry for prostate cancer early diagnosis and monitoring of illness. *Journal of Cell and Molecular Biology* 3: 2004. 89-93,
- 81.** Rhodes D, Sanda M, Otte A, et al. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003. 95: 661– 8.
- 82.** Satoru T, Naoya Kimoto, Shin-ichiro Orita, Lin Cui, Michihisa Sakakibara, Tomoyuki Shirai. Relationship between CD44 expression and differentiation of human prostate adenocarcinomas. *Cancer Letters* .1998. 97–102
- 83.** Iczkowski K, Pantazis C, Collins J, The loss of expression of CD44 standard and variant isoforms is related to prostatic carcinoma development and tumor progression, *J Urol Pathol* 6. 1997. 119–129.
- 84.** Bhaskar V, Kallakury M, Christine E, Sheehan B, and Jeffrey S. Co-Downregulation of Cell Adhesion Proteins  $\alpha$ - and  $\beta$ -Catenins, p120CTN, E-Cadherin, and CD44 in Prostatic Adenocarcinomas; *Hum Pathol*. 2001. 32: 849-855.