



**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA ERG VE CERBB2
EKSPRESYONLARININ GLEASON DERECELENDİRMESİ İLE
İLİŞKİSİ**

**Kenan DAĞ
1188209104**

**TÜMÖR BİYOLOJİSİ VE İMMÜNOLOJİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Sevil KARABAĞ

**Tez No:2021/107
2021 TEKİRDAĞ**

T.C.

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA ERG VE CERBB2
EKSPRESYONLARININ GLEASON DERECELENDİRMESİ İLE
İLİŞKİSİ**

**TÜMÖR BİYOLOJİSİ VE İMMÜNOLOJİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Kenan DAĞ

1188209104

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ Sevil KARABAĞ

Tez No:2021/107

NİSAN 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerini paylaşarak desteğini esirgemeyen danışman hocalarım Dr.Öğr. Üyesi Sevil Karabağ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Berna Erdal'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Burhan Turgut, Doc. Dr. Bahadır Batar, Doc. Dr. Tarkan Yetişyigit, Doc. Dr. Dilek Muz, Dr.Öğr. Üyesi Elif Polat'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.



ÖZET

Giriş: Prostat kanseri, erkek genital sisteminin sık görülen malign tümörüdür. ERG, kromozom 21 üzerinde yer alan transkripsiyon faktörüdür. TMPRSS2 geninin, protoonkogen ERG'ye füzyonu prostat karsinomlu hastalarda bildirilmiştir. CerbB2 prostat kanserinde önemli rol oynayan MAPK ve PI3K moleküler sinyal yollarını kullanan ve kanser hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde önemli rol oynayan transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. CerbB2 meme ve over kanserinde kötü prognozla ilişkilidir. Çalışmamızda prostat adenokarsinomlu hastalarda ERG ve cerbB2 ekspresyonunu saptayarak bu proteinlerin tümör gelişimi ve/veya temel prognostik belirteç olan gleason derecelemesi ile aralarındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal&Metod: Bu çalışmaya 59 prostat asiner adenokarsinomlu hastaya ait radikal prostatektomi materyali alındı. Hastanın tümör bloklarına immünohistokimya ile ERG ve cerbB2 uygulandı. Olguların ISUP dereceleri, tümör volümleri ve yaşları ile ERG ve cerbB2 ekspresyonları ilişkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: 59 hastanın yaş ortalaması 68,6'dır. Olguların 23 tanesi ISUP derece 1(gleason 6), diğerleri gleason derece >6 olan tümörlerdir. Olguların %37,3'ü ERG ekspresyonu gösterdi. Olguların hiç birinde cerbB2 ekspresyonu izlenmedi. Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalar arasındaki ERG boyanması karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.602). Tüm ISUP grupları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında ERG ekspresyonunda anlamlı fark saptanmadı(p=0.374).

Tartışma: Çalışmamız Türkiye'de prostat karsinomlu hastalardaki ERG ekspresyon oranını (%37.5) yansıtmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde Türkiye'de prostat karsinomlu hastalarda ERG ekspresyonunu araştıran yayınlanmış ilk çalışmadır. Bulgularımız ERG overekspresyonunun PCa patogenezinde rol aldığını ancak histolojik grade ile ERG ekspresyonun ilişkisiz olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat karsinomu, Gleson skoru, ERG, CerbB2

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is a common malignant tumor of the male genital system. ERG is a transcription factor gene located on chromosome 21. Fusion of the TMPRSS2 gene to ERG, which is a proto-oncogene, has been reported in patients with prostate carcinoma. CerbB2 is a transmembrane tyrosine kinase receptor that uses the MAPK and PI3K molecular signaling pathways, both of which are involved in prostate cancer, and plays an important role in the growth, differentiation and motility of cancer cells. CerbB2 is associated with poor prognosis in breast and ovarian cancers. In this study, we aimed to determine ERG and cerbB2 expression in patients with adenocarcinoma of the prostate and investigate the association of these proteins with tumor growth and/or Gleason scoring, which is the main prognostic marker in these patients.

Material & Method: Radical prostatectomy materials of 59 patients with acinar adenocarcinoma were included in the study. Immunohistochemical analysis for ERG and cerbB2 was performed on the tumor blocks of these patients. The association of ERG and cerbB2 expressions with ISUP grade, tumor volume and patient age was investigated.

Results: The mean age of the 59 patients was 68.6 years. ISUP grade was 1 (equivalent to a Gleason score of 6) in 23 tumors while the rest of the cases were Gleason score >6 tumors. ERG expression was detected in 37.3% of the cases. None of the cases had cerbB2 expression. There was no significant difference in ERG staining between the low-risk (ISUP 1) and high-risk (ISUP >1) groups ($p=0.602$). Evaluation of all ISUP groups with the Kruskal-Wallis test showed no significant difference across the groups in terms of ERG expression ($p=0.374$).

Discussion: The present study reflects the ERG expression rate (37.5%) in patients with carcinoma of the prostate in Turkey. To the best of our knowledge, this is the first published study to investigate ERG expression in patients with prostate cancer in Turkey. Our findings support that ERG overexpression is involved in the pathogenesis but has no association with histological grade in prostate carcinoma.

Key Words: Prostate carcinoma, gleason score, ERG, CerbB2

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	3
2.2. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri.....	4
2.3. Prostat Karsinomu Patolojisi.....	5
2.4. Asiner Prostat Adenokarsinom.....	6
2.5. Gleason Derecelemesi.....	7
2.6. Prostat Adenokarsinomunda İmmünohistokimyasal Özellikler.....	10
2.7. Tedavi.....	11
2.8. Prostat Karsinomunda Moleküler Değişiklikler.....	11
2.9. Prostat Kanserinde Sık Görülen Moleküler Genetik Belirteçler ve Değişiklikler.....	14
2.9.1. TMPRSS2 ve ETS ailesi gen füzyonları.....	14
2.9.2. PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI.....	14
2.9.3. Her-2/neu (cerbB2).....	15
2.9.4. PI3K/PTEN/AKT.....	15
2.9.5. Notch Yolağı.....	15
2.9.6. NKX3.1.....	16
2.9.7. p27.....	16
2.9.8. RB.....	16
2.9.9. Androjen Reseptörü.....	17
2.9.10. PSCA.....	17
2.9.11. MYC.....	17
2.9.12. RAS.....	17
2.9.13. BCL-2.....	17
2.9.14. STAMP-2.....	17
2.10. Somatik Epigenetik Değişiklikler.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR1.GİRİŞ.....	26
7. KAYNAKLAR1.GİRİŞ.....	27
8. ÖZGEÇMİŞ.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PCa: prostat karsinomu

ERG: ETS ilişkili gen

MAPK: mitogen-activated protein kinase

PI3K: Üç fosfatidilinositol 3-kinaz

PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

AR: Androjen Reseptörü

PSMA: prostat spesifik membran antijeni

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu

PAP: prostatik asit fosfataz

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

PSCA: Prostate stem cell antigen

RB: Retinablastoma geni

STAMP-2: six transmembran protein of prostate-2

CDKN1b: Cyclindependent kinase inhibitor 1B

GSTP1: Glutatyon S-Transferaz P1 gendir

RASSF1-alfa: Ras association domain family member 1-alfa

APC: Adenomatous Polyposis Coli

PTGS2: prostaglandin-endoerokside synthase 2

MDR1: multidrug resistance protein 1

GST: Glutatyon S-Transferaz

WHO: world health organisation

RAS: G-Proteini türünde bir proto-onkogen ve bunu kodlayan genin adıdır.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.5. Gleason Derecelemesi.....	7
Şekil 2.5.1. Gleson skor 6(3+3), H&E x100.....	9
Şekil 2.5.2. Gleson skor 6(3+3), H&E x200.....	10
Şekil 2.5.3 Gleson skor 6(3+3), H&E x400.....	10
Şekil 4 ERG pozitif olgu, İmmünohistokimya ERGx100.....	22
Şekil 4.1: ERG negatif olgu, İmmünohistokimya ERGx100.....	22
Şekil 4.2: CerbB2 negatif olgu, İmmünohistokimya ERGx100.....	23

TABLolar DİZİNİ

Tablo-2.1. Prostat karsinomu etiyolojisinde rol alan başlıca faktörler.....	4
Tablo 2.5. 2005 de güncellenen Gleason paternleri.....	8
Tablo 2.8. Normal prostat epitelinden kastrasyona dirençli prostat karsinomuna kadar olan moleküler değişiklikler.....	12
Tablo 4. Olguların ISUP derecelerine göre ERG ekspresyonları.....	20
Tablo 4.1. Hastaların yaş dağılımı ve yaşlara göre ERG boyanmaları.....	21
Tablo 4.2. Hastaların yaş dağılımına göre tümör volümü ortalamaları	21

1.GİRİŞ

Prostat kanseri, erkek genital sisteminin sık görülen malign tümörüdür. Kanser araştırmalarının temel amaçlarında biri, bir tümörün lokal ve uzak metastaz yapacak agresif bir kansere dönüşmesinden sorumlu mutasyonları belirlemektir. Prostat kanserinin nispeten yavaş seyirli ve düşük mortalite oranından dolayı bu mutasyonların belirlenmesi özellikle önem arz etmektedir. ETS ile ilişkili gen (ERG), kromozom 21 üzerinde yer alan Erythroblastosis virüsü E26 onkogen ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür. ETS ailesinin üyelerinin, embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, farklılaşması, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptozda anahtar rol oynadıkları bilinmektedir. ERG, endotelyal dokularda, hematopoietik hücrelerde, böbrek ve ürogenital sistem hücrelerinde eksprese edilir. ERG tarafından kodlanan protein nükleusta yerleşmektedir. Bu protein hematopoez indüksiyonu, megakaryositik hücrelerin olgunlaşması, vasküler hücre remodelingi ve subendotelyuma trombositlerin adezyonu için gereklidir. Yapılan çalışmalarda androjenle indüklenen TMPRSS2 geninin, protoonkogen ERG'ye füzyonu prostat karsinomlu hastaların %50'sinde gösterilmiştir. Bu füzyon sonucu ERG protein ekspresyonu artar. Artan ERG ekspresyonunun, tümör proliferasyonu ve invazyonunda önemli olduğu, bir dizi genin down-regülasyonu için bir transkripsiyon faktörü olarak hareket ettiği için onkojenik olduğu düşünülmektedir. Prostat kanserinde ERG over-ekspresyonunun agresif tümörlerin ve dolayısıyla kötü prognozun bir belirteci olup olmadığı konusunda hala tartışmalar bulunmaktadır. Ayrıca ERG ekspresyonunun, batı ülkelerinde Asya'da olduğundan daha sık izlendiğini, Asya ülkelerinde bu oranın %30'lara kadar düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur.

CerbB2 (Her2/neu) onkogeni, kromozom 17'ye lokalize bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Prostat kanserinde önemli rol oynayan Mitojen aktive eden protein kinaz ve phosphatidylinositol 3' kinaz (MAPK ve PI3K) moleküler sinyal yollarını kullanmakta ve kanser hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde önemli rol oynamaktadır. cerbB2 overekspresyonu meme ve over kanserinde kötü prognozla ilişkili olmakla beraber meme karsinomu tedavisinde Trastuzumab (monoklonal antiHER2 antikoru) kullanımıyla hastalığın daha iyi prognoz gösterdiğini bilmekteyiz. Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, klinik olarak lokalize prostat kanserinde, neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben değişik oranlarda cerbB2 ekspresyonu bildirilmiştir.

Gleason skoru, prostat adenokarsinomunun prognozunu belirlemek için geliştirilmiş önemli bir sınıflamadır ancak International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından

2005'te gleason skorlamasının prognostik gruplara ayrılması önerilmiştir. Buna göre gleason skor 6 olan tümörler prognostik derecesi 1 düşük riskli, gleason skor >6 olan tümörler yüksek riskli tümörler olarak kabul edilmiştir¹⁶.

Biz de çalışmamızda prostat adenokarsinomlu hastalarda ERG ve cerbB2 ekspresyon oranını saptayarak bu proteinlerin tümör gelişimi ile ilişkisini belirlemeyi ayrıca temel prognostik belirteç olan gleason derecesine göre oluşturulan ISUP düşük ve yüksek riskli gruplar arasında ERG ve cerbB2 ekspresyon ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

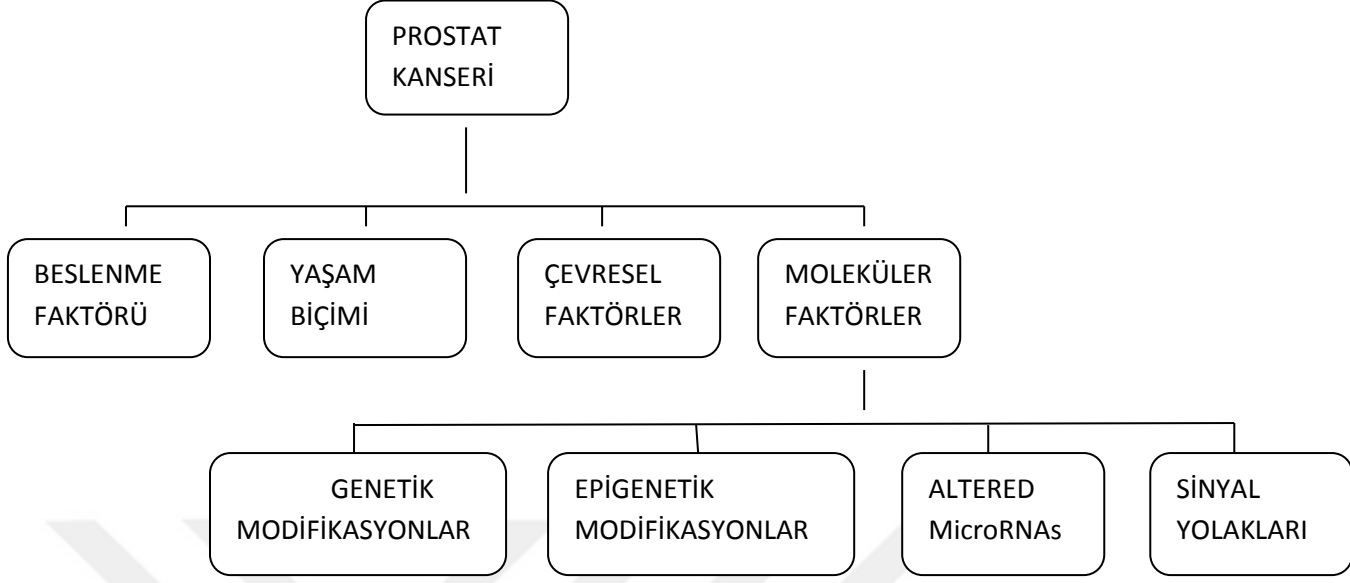


2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Prostat kanseri yaşlı erkeklerin en önemli sağlık sorunlarından biridir. ABD’de 2013 yılında bildirilen prostat kanseri olgu sayısı 238.590 olup, 29.720 olguda prostat kanserine bağlı ölüm saptanmıştır. PCa, insidans ve mortalite oranları popülasyondan popülasyona göre değişmekle birlikte, dünyanın çoğu yerinde erkeklerde en önemli non-kutanöz kanserdir. PCa insidansının dünyanın daha gelişmiş bölgelerinde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durumu kısmen tarama ile birlikte erken teşhis ve tıbbi bakıma erişim oranının daha kolay ve yüksek olması ile açıklayabiliriz. Bununla birlikte, PCa’nun mortalite yüzdelerine bakıldığında, en yüksek mortalitenin Afrika kökenli erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir. Amerikan kanser istatistik merkezinin son verilerine göre 2019 yılında 174.650 kişinin yeni PCa hastasının olduğu ve 2019 yılında tahmini 31.620 kişinin PCa’dan öldüğü saptanmıştır.

PCa riski 50 yaşına kadar düşükken, 50 yaşından sonra yaşla birlikte giderek artmaktadır. Dünya geneline bakıldığında, tüm PCa olgularının yaklaşık dörtte üçü 65 yaş ve üzerinde görülmektedir. Prostat kanseri etiyojisine baktığımızda moleküler faktörler, çevresel faktörler, hormonal faktörler ve yaşam şekli olmak üzere birçok faktör rol almaktadır. Yakın akrabasında prostat kanseri olan kişilerde prostat kanseri riskinin 5-10 kat arttığı bilinmektedir. Prostat kanserinin yağdan ve kırmızı etten zengin diyetle de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Prostat bez epitelyum hücrelerindeki poliferasyondan sorumlu hormonlar olan Testosteron ve DHT’nin benign prostat hiperplazi gelişiminde olduğu gibi PCa gelişiminde de rolü vardır. Ancak bu rol daha çok karsinogenezi başlatmak değil ilerletmek yönündedir. Moleküler faktörler içinde ise genetik modifikasyonlar, epigenetik modifikasyonlar, altered mikroRNA, sinyal yolları bulunmaktadır(Tablo 2.1)

Tablo-2.1:Prostat kansinomu etiolojisinde rol alan başlıca faktörler

2.2. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

Prostat kansinomu sıklıkla klinik bulgu vermez. Nadiren üretral obstrüksiyon, pelvik ağrı ya da kanama gibi bulgular oluşabilir. Eşlik eden BPH nedeniyle yapılan TUR materyallerinde de yaklaşık %10 oranında rastlantısal tümör saptanabilir. Prostat kansinomu ileri yaşlı erkeklerde oldukça sık görülen bir tümör olduğundan, mesane tümörü nedeniyle uygulanan radikal sistoprostatektomi materyallerinde de prostatın tamamının örneklenmesi durumunda görülme sıklığı %70'lere ulaşmaktadır. Bu şekilde tanı alan olgular genellikle erken evrede saptanırlar. İleri evrelerde ise hastalar rektuma yayılan bir kitle ya da metastatik hastalık ile gelebilirler. Örneğin kemik metastazlarının yarattığı yaygın kemik ağrıları, supraklaviküler lenfadenopati, akciğer ya da karaciğer bulguları sonrasında bu organlara yapılacak biyopsilerde tanı verilebilir.

Parmakla rektal muayene ve serum PSA düzeyi bakışı sonrası uygulanan iğne biyopsisi prostat kanserinin standart ardışık tanı yöntemleridir. Prostat adenokarsinomu sıklıkla periferik zon yerleşimli olduğundan parmakla rektal muayene ile prostat bezi sert olarak palpe edilir. Kanda PSA düzeyi ölçümü basit, kolay bakılabilen, non-invaziv ve düşük maliyetli bir test olması nedeniyle prostat kanseri için biyopsi endikasyonu koymada önemli bir göstergedir. Ancak kansinom tanısı koymada yeterli değildir. Prostatın kanser dışı hastalıklarında da yükselebilir. Serum PSA değeri 4 ng/mL'nin üstünde olduğunda biyopsi endikasyonu doğar. PSA'nın %5'i kanda herhangi bir taşıyıcı moleküle bağlı olmadan dolaşır, buna serbest ("free")

PSA adı verilir. Serbest PSA'nın total PSA'ya oranının yüksek olması kanser açısından total PSA düzeyine göre daha değerli bir göstergedir. Serum PSA değeri 4-10 ng/mL arasındaki olgularda gereksiz biyopsi işlemini önlemek amacıyla serbest PSA oranı dikkate alınır.

PSA dışında prostatik asit fosfataz (PAP) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bazı moleküllerin de prostat kanserinde yükseldiği bilinmektedir. Ancak PSA kadar değerli olmadıklarından kullanım yaygınlığı kazanmamışlardır. Prostat kanseri tanısı için, transrektal ultrasonografi eşliğinde sıklıkla 18-gauge iğne ile 10-12 kadrandan kalın iğne biyopsisi uygulanır. Sağ ve soldan ayrı ayrı olmak üzere apeks, apeks lateral, orta, orta lateral, taban, taban lateral alanlarından biyopsiler alınır. 10-12 kadrandan alınan biyopsilerde yanlış negatif sonuç oranı %5'tir. Bazı merkezlerde daha fazla kadrandan yapılan "satürasyon biyopsisi" de uygulanabilmektedir. Satürasyon biyopsisi, çeşitli kaynaklarda 12, 16, 18, 20, 24'den fazla kadrandan ya da her bir alandan 10 adet olmak üzere yapılan biyopsiler için kullanılan bir tanımlamadır. Biyopsi yapılan kadrans sayısı arttıkça, tümör yakalama olasılığı da artacaktır.

Serum PSA düzeyinin kullanıma girmesi ile birlikte PCa hastalarında erken tanı ve tedavi dönemi başlamıştır. Daha sonra erken evrede yakalanan birçok hastanın gereksiz tedavi edildiği fark edilmiştir. Bu nedenle PCa hastalarında erken evre hastalarda aktif izlem başlamıştır. Aktif izlem olarak en yaygın kullanılan kriterler Epstein ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Epstein ve ark.'na göre klinik olarak önemsiz prostat kanserinin tanımlanma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.

- klinik evre olarak hastanın T1c olması,
- PSA dansitesinin 0.15 ng/ml'dan düşük olması,
- Gleason patterninin 4 ya da 5 olmaması,
- biyopsisinde 3'den daha az biyopsi korunda tümör olması,
- tümör izlenen biyopsi korlarında tümörün %50'den daha az olması

2.3. Prostat Karsinomu Patolojisi

Prostat malignitelerine bakıldığında %95'inin adenokarsinomlardan oluştuğu görülmektedir. Mikroskopik incelemede prostat adenokarsinomları, benign glandlara benzer bir görünümünden, anaplastik tümörler benzer görünüme kadar çok geniş bir morfolojide olabilirler. Tanı yapısal arşitektürün ve sitolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur.

PCa'unda mikroskopik derecelendirilmesi ile klinik evre arasında güçlü bir ilişki olup aynı zamanda da güçlü bir prognostik faktördür. 1999 yılından bu yana Gleason derecelendirme

sistemi PCa sınıflanmasında uluslararası standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte 2014 yılında yapılan The International Society of Urological Pathology (ISUP) grade grup sistemi kabul edilmiş olup son edisyon WHO (world health organisation) klasifikasyonunda da ISUP grade grup alınmıştır.

2.4. Asiner Prostat Adenokarsinomu

Prostat kanserlerinin %90-95'inin histolojik tipi klasik asiner adenokarsinom olduğundan prostat kanserinden bahsedildiğinde asiner adenokarsinom anlaşılır. Makroskopik olarak gri-sarı-turuncu renkli ve bazen süngerimsi alanlar olarak görülen ya da görülmeyen bir tümördür. Yaygın olduğu takdirde TUR materyalinde tümörlü parçaları ayırt etmek olası olabilir. Prostat kanserinde nekroz ve kanama sık görülmez.

Periferik zon yerleşimli, çok odaklı ve çift taraflı olma eğilimindedirler. Tümörün sınırlarını makroskopik olarak seçmek çoğu zaman mümkün değildir. Özellikle prostat bezinin stromadan ve çizgili kaslardan zengin anterior ve apikal alanlarında tümörü görmek daha da güçtür. Bu nedenle özellikle ekstraprostatik yayılımı ve cerrahi sınır pozitifliğini doğru değerlendirmek amacıyla radikal prostatektomi materyallerinin incelenmesinde tüm prostatın örneklenmesi yaygın kullanılan bir yöntemdir.

Tanı, bezlerin küçük büyütmedeki (4x) yapısal bozukluğuna, sık dizilimli olmasına, infiltratif görünümüne ve çevredeki benign olduğundan emin olunan bezlerden farklı sitolojik özelliklere sahip hücrelerden oluşmasına dayanır.

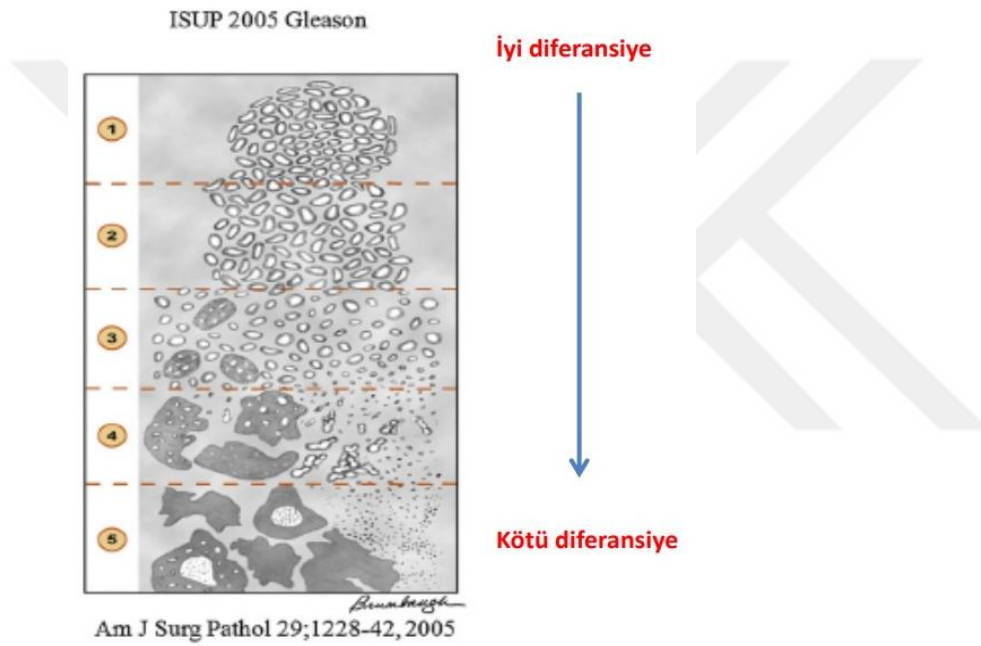
Sıklıkla hiperplastik büyük bezler arasında, küçük boyutlu ve tek sıralı epitele sahip, sık dizilimli, bazal hücre tabakası içermeyen, abortive bez yapıları ile karakterlidir. Neoplastik bezler, hem asidik (eozin gibi) hem bazik boyalarla (hematoksilin gibi) boyandığından "amfofilik" (hafif pembe ya da hafif morumsu) sitoplazmalı, iri, yuvarlak nükleuslu, eozinofilik belirgin nükleollü hücrelerle döşelidir. Nükleol belirginliği neoplastik hücrelerin oldukça önemli tanısal bir özelliğidir. Karakteristik olarak neoplastik prostat bezleri tek sıralı epitel ile döşelidir ve bazal hücre içermezler.

2.5. Gleason Derecelemesi

Prostat adenokarsinomunda tanımlanmış 40'dan fazla histolojik derecelendirme sistemi arasında uygulaması kolay ve en yaygın kullanılanı 1966'da Donald F. Gleason tarafından önerilen sistemdir. Prognozu belirlemede bağımsız bir göstergedir. Klinik bulgular, PSA

düzeyi, lokal nüks, tedaviye yanıt, evre, metastaz ve yaşam süresiyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle de gleason skoru, prostat adenokarsinomunun prognozunu belirlemek için geliştirilmiş nomogramların önemli bir parçasıdır.

Gleason derecelendirme sistemi temel olarak bezlerin birbiriyle olan ilişkileri, boyutları ve şekilleri gibi özelliklerine, kısaca yapısal paterne dayanır. Nükleer değişiklikler dikkate alınmaz. Tanımlanmış paternlere göre 1 ile 5 arasında en sık ve ikinci sık görülen paternler saptanır ve bunların toplamı Gleason skorunu oluşturur. En sık görülen “primer patern”, ikinci sık görülen patern “sekonder patern” olarak adlandırılır. Tümör tek paternden oluşuyorsa görülen patern iki kez toplanarak gleason skoru verilmektedir.



Şekil 2.5. Gleason Derecelemesi

Tablo 2.5. 2005 de güncellenen Gleason paternleri

Paternler	Gleason skorlaması
Patern 1	Sık dizilimli, ayrı ayrı duran, orta büyüklükte (patern 3'ün benzerinden daha büyük), tek düze, yuvarlak ya da oval bezlerden oluşan iyi sınırlı nodül.
Patern 2	Patern 1'e benzer, biraz daha belirsiz sınırlı nodül vardır. Çevre minimal infiltrasyon olabilir. Bezler daha gevşek dizilimlidir ve patern 1'deki kadartek düze değildir.
Patern 3	Ayrı ayrı duran bez yapıları vardır. Tipik olarak patern 1 ve 2'den daha küçük bezlerdir. Bezler arasında belirgin boyut ve şekil farkı vardır. Hatları düzgün küçük kribriform yapılar olabilir.
Patern 4	İyi gelişmemiş lümenli kötü sınırlı, birleşen mikroasiner bezler vardır. Büyük boyutlu ya da düzensiz sınırlı kribriform bezler görülür. Hipernefromatoid patern olabilir.
Patern 5	Temel olarak glandüler diferansiyasyon yoktur. Solid tabakalar, kordonlar ya da tek hücreler şeklindedir. Çevresinde papiller, kribriform ya da solid adaların olduğu santral nekrozlu komedokarsinom alanları olabilir.

Gleason skoru= Primer Gleason paterni + Sekonder Gleason paterni

Buna göre olgular 2-10 arasında bir skor alırlar. Skorlar prognostik olarak çeşitli şekilde gruplandırılmaktadır. En uygun gruplandırma 2-6 düşük dereceli, 7 orta dereceli, 8-10 olarak yapılır. Gleason derecelemesi tanımlandıktan günümüze kadar pek çok değişim geçirmesine karşın temel özellikleri değişmemiştir. Son değişim Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (International Society of Urological Pathology =ISUP) tarafından 2005'te yapılmış, büyük ölçüde sorunlar çözülmüştür(Tablo). Bu toplantıda gleason skorlamasının prognostik gruplara ayrılması önerilmiştir:

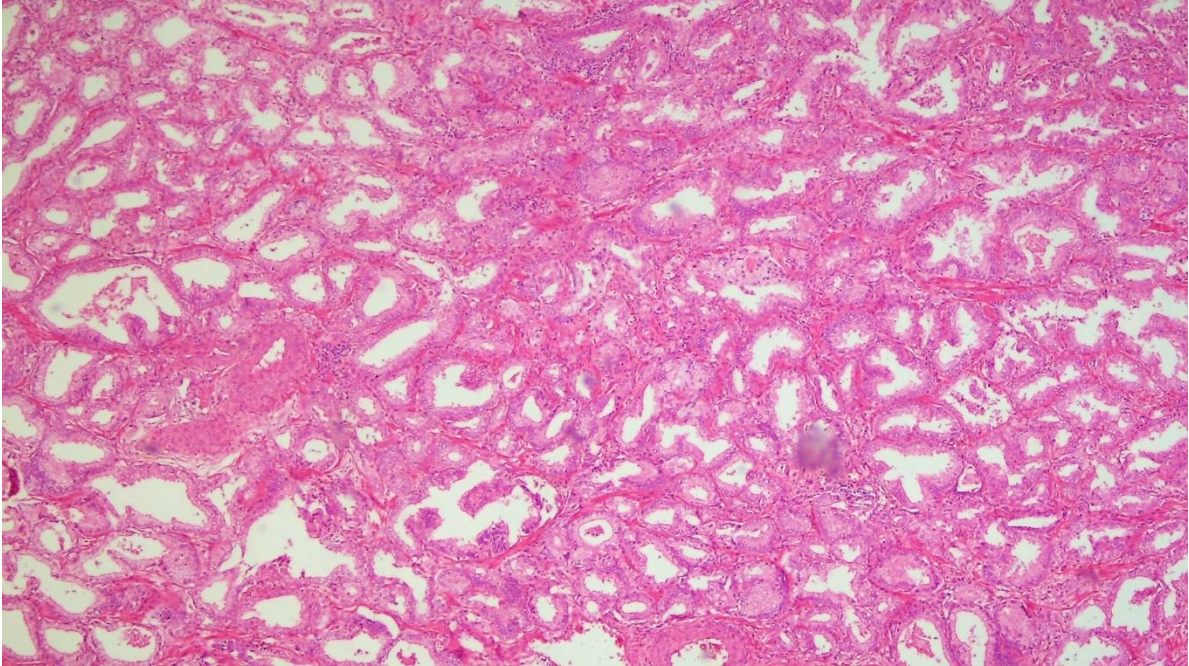
- Gleason skoru (3+3) 6 : Prognostik derece grubu 1
- Gleason skoru (3+4)7 : Prognostik derece grubu 2
- Gleason skoru (4+3) 7 : Prognostik derece grubu 3
- Gleason skoru(4+4) 8 : Prognostik derece grubu 4

- Gleason skoru 9-10 : Prognostik derece grubu 5

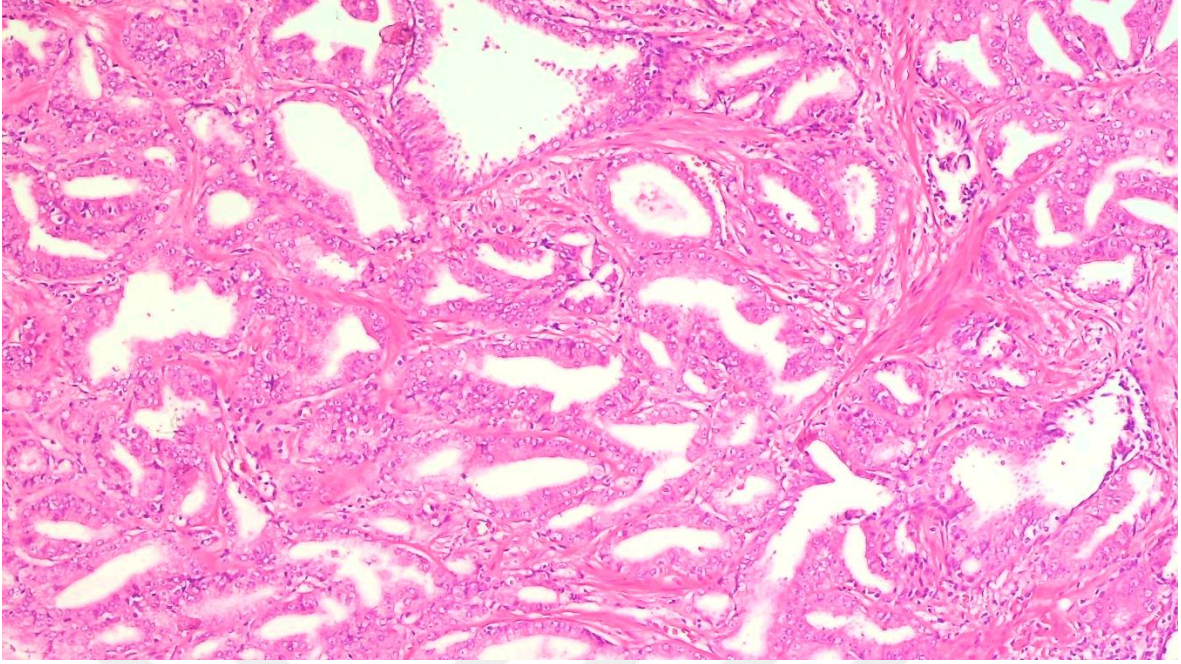
Bu şekilde gruplamanın hastalar ve ürolog açısından değerlendirme kolaylığı sağlayacağı ve yanlış anlaşılmaları düzeltereği düşünülmüştür. Örneğin Gleason skoru 6 olan bir hastada orta dereceli bir prostat kanserine sahip olma korkusu, önerilebilecek tedavisiz aktif izlem seçeneği ile bağdaşmamaktadır. Ayrıca Gleason skoru 7 olan grupta (3+4) ve (4+3) hastalar arasında net bir prognostik farklılık olduğunun belirtilmesinin gerektiği vurgulanmıştır.

Gleason skorlamasındaki değişimler sonucunda patern 1'in çok büyük kısmının gerçekte adenozis olduğu kabul edilmektedir. Patern 2 oldukça azalmış, patern 3 olguların önemli bir kısmı ise patern 4'e kaymıştır. Özellikle kribriform paternlerin tamamı artık patern 4'e alındığından Gleason skoru 7 olgularda bir artış görülmektedir. Bu değişikliğin hem prognostik hem de sağaltım ve izlem anlamında hastanın gidişatını etkilediği açıktır.

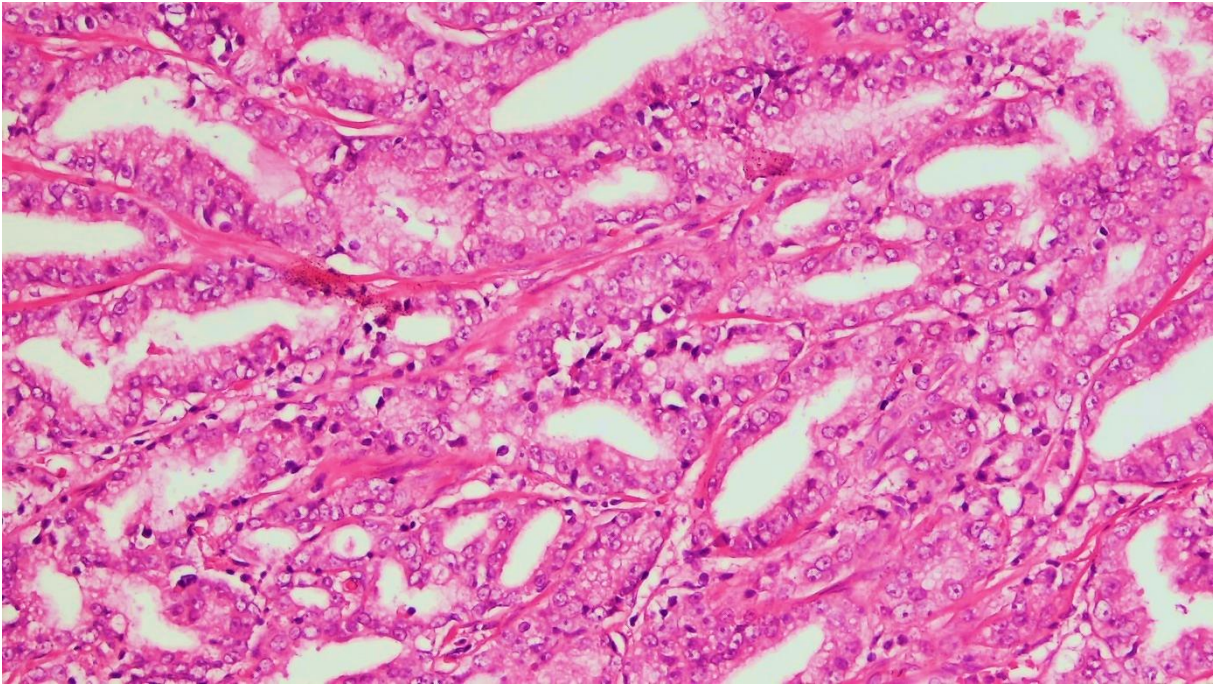
Gleason skoru ile ilgili en önemli tartışmalardan birisi gözlem-içi ve gözlemciler-arası uyumun iyi olup olmadığıdır. Kabul edilebilir sınırlarda bir uyumsuzluk olduğu (yaklaşık %20) bildirilmiştir. Yapılan güncellemelerle uyumun arttığı belirtilmektedir.



Şekil 2.5.1 Gleason skor 6(3+3), H&E x100



Şekil 2.5.2 Gleson skor 6(3+3), H&E x200



Şekil 2.5.3 Gleson skor 6(3+3), H&E x400

2.6. Prostat Adenokarsinomunda İmmünohistokimyasal Özellikler

Prostat bezinde immünokimyasal inceleme temel olarak prostat adenokarsinomu ile karışabilecek prostat kökenli benign ve malign lezyonlarda ayırmada bazen de komşu organ tümörlerinden ayırmada ve uzak metastazlarda prostat kökenini göstermek için kullanılır.

Prostatın diğer lezyonlarından ayırmada bazal hücre belirleyicilerinin (YMAK ve p63) yeri büyüktür.

Prostat adenokarsinomunun immünohistokimyasal olarak PSA ve PSAP ile boyanması, özellikle yakın anatomik ilişki nedeniyle karışabilecek mesane tümörlerinden ayırmada ve metastatik odaklarda yardımcıdır. Ancak kolon, pankreas, meme, mesane, tükürük bezi karsinomları gibi prostat dışı karsinomların, teratomların, penisin Paget hastalığının da PSA ve PSAP ile boyanma gösterebileceği unutulmamalıdır.

2.7. Tedavi

Prostatik adenokarsinomda tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Bu tedavi ile tümörün aktivitesi azaltılsa da çoğu hastada tümör androjen baskılanmasına yanıtız hale gelmekte ve zamanla hormona dirençli prostat kanserine dönüşmektedir. Hormona dirençli prostat kanseri tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılabilir etkin ve kalıcı tedavi yönteminin bulunması bir anlamda bu evredeki hastalıkta ortaya çıkan moleküler değişimlerin tanımlanması ile mümkün olabilecektir. Kanser hücrelerinin hormonal tedavilerle sağlanan androjensiz ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürebilme yeteneklerinde hücrelerde androjen reseptörü ileti sistemi dışındaki alternatif yollardan sinyal üretiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardandır.

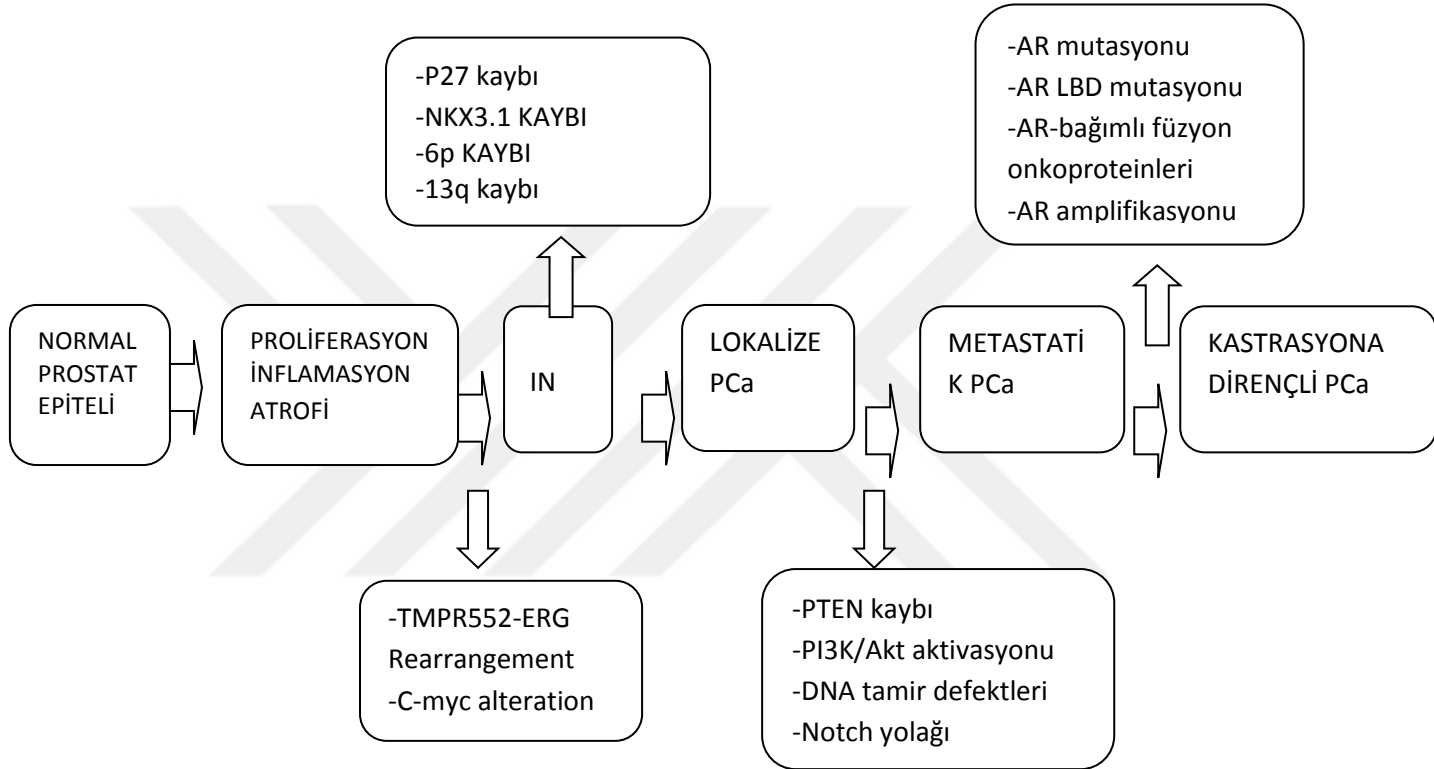
Metastatik PCa hastalarında tedavisinde ise günümüzde androjen baskılama tedavisi uygulanmaktadır. Fakat AR'lerde hızlı bir şekilde genetik aberasyon oluştuğu için tedavide başarı sağlamak oldukça zordur. Genetik aberasyonlar sonucunda 12-30 ay içinde hastaların çoğunda androjen baskılama tedavisine direnç gelişmektedir. Bu sebeple metastatik PCa hastalarında küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. PCa hastaların bir kısmı yavaş ilerlerken bir kısmı ise çok hızlı metastatik evreye ilerlemektedir. Bu durum da tam olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle son yapılan çalışmaların amacı hem PCa'nun karsinogenezini aydınlatmak hem de hedefe yönelik tedavi ile tam olarak küratif bir tedavi yöntemi bulmaktır.

2.8. Prostat Karsinomunda Moleküler Değişiklikler

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasıdır. Hücrelerin bölünebilmesi için bir uyarıya ihtiyaç duymaması, çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık, hücrelerde kontakt inhibisyonun kalkması, apoptosizden kaçabilme, anjiyogenezi uyarabilme ve metastaz yapabilme kanser hücrelerinin karakteristik özelliklerindedir. PCa'inde tüm diğer kanserler gibi epigenetik ve genetik değişimler sonucunda gland epitelinin, ilk önce prostatik

intraepitelyal neoplazi (PİN) daha sonra ise invaziv karsinoma dönüşmesi sonucu gelişmektedir. PCa ve yüksek dereceli PIN'e bakıldığında benzer genetik değişiklikler görülmüştür. Prostat karsinogenezinde de onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerle ilişkili multiple genetik değişiklikler rol oynamaktadır. Normal prostat epitelinden, kastrasyona rezistans PCa gelişimine kadar en sık görülen moleküler değişiklikler Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 2.8 Normal prostat epitelinden kastrasyona dirençli prostat karsinomuna kadar olan moleküler değişiklikler



Karsinogenezde somatik ve epigenetik değişiklikler görülebilmektedir. Bazı somatik değişiklikler genetik olup amplifikasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonları ve translokasyonlar şeklinde görülebilir. Epigenetik değişikliklerden en sık görülenler ise deoksisitidin metilasyon paternlerindeki ve kromatin yapısındaki değişikliklerdir. Protoonkogenler hücrelerin normal büyümesinde ve çoğalmasında rol alırlar. Protoonkogenler mutasyonlar ve delesyonlar gibi genetik değişikliğe uğradıkları durumlarda anormal hücre büyümesine yol açarlar. PCa'da onkogenlerin etkisi ise net olarak açıklanamamıştır. Tümör supresör genler ise normalde tümör hücrelerinin fazla büyümesini engellerler. Tümör supresör genlerin her iki alelinde de mutasyon, delesyon ve DNA metilasyonu gibi normal fonksiyonunun kaybına sebep olabilecek diğer genetik ve epigenetik değişiklikler geliştiği zaman hücre normal fonksiyonunu yitirir ve tümör hücrelerinin çoğalması baskılanamaz. PCa

gelişimine bakıldığında androjen reseptör direncinde ve hastalığın prognozunda etkili çok sayıda tümör supresör gen bulunmuştur.

Epigenetik değişiklikler ise, genotipik değişikliklerden kaynaklanmayan, ama aynı zamanda kalıtsal olan, gen ekspresyonlarındaki farklılıkları inceleyen bilim dalıdır. Yani fenotipik farklılıklar kalıtsal olup aynı zamanda genetik olmayan mekanizmaları araştırmaktadır. Epigenetik değişiklikler genlerin sessizleşmesine(silencing) neden olurlar. Bunun sonucunda da geni inaktive edebilen bir delesyon ve mutasyona eşdeğer özellik gösterir. Epigenetik değişiklikleri genetik değişimlerden ayıran çok önemli iki fark vardır. Birincisi geri dönüşümlü oluşları ve ikincisi DNA'nın baz dizisinde bir değişime neden olmamalarıdır. En sık görülen epigenetik değişiklikler başlıca 4 grupta toplanmaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, RNA ile indüklenen sessizleşme (Kodlanmayan RNA'lar) ve Kromotin yeniden düzenlenmesidir. Bu mekanizmalardan en sık olarak karşılaştığımız DNA metilasyonudur. DNA'nın hipometilasyona uğraması onkogenleri aktive etmekte, DNA'nın hipermetilasyona uğraması ise tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden olmaktadır. Prostat kanserinin kalıtsal özellikleri tüm kanser türleri içinde en yüksek olmasına rağmen, kalıtsal prostat kanseri sendromları tanımlama ve sorumlu genler ile ilgili bilgiler sınırlı kalmıştır. PCa'nun gelişiminde rol oynayan sorumlu genlerin tanımlanması ve aile ile ilgili ilişkilerin incelenmesi Avrupa çalışmalarında daha fazla yer almaktadır. Bu çalışmalar ışığında muhtemelen ilişkili olan genler HPCI (1q24-25), PCAP (1q42-43), HPCX (Xq27-28), CAPB (1q36), HPC20 (20q13) ve HOXB13 olarak tanımlanmıştır. Avrupa dışında yapılmış olan çalışmalara bakıldığında Japon popülasyonunda yapılan ailesel çalışmalarda 12q24, 1q24-25, 2p16 ve 2p21 genleri bulunmuştur. Spesifik olarak tanımlanmış, doğrulanmış veya sinyal tespit edilmiş lokusların çoğunu değerlendiren bu araştırmalar sonucunda, bu bulguların çeşitli etnik ve coğrafi gruplarda da bulunarak ileride ortak bir herediter origin bulunacağı öne sürülmektedir.

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi PCa'nunda da kalıtsal PCa'nu ön görebilmek ve hastalığın potansiyel zararlarından kurtulmak için genetik taramalara dayalı birçok öneri olsa da bu uygulama henüz tamamlanmamış olup klinik olarak uygulamaya geçmek için beklenmektedir. Bunun yanı sıra BRCA-2'nin kalıtsal mutasyonlarının agresif PCa ile ilişkili olduğu bilinmekte ve bu hastalarda tedavi için bazı uygulamalar getirilmektedir. PCa için birden fazla etnik ve ırksal gruptaki bireylerde hem aile ile bağlantılı hem de genom ile ilişkili çalışmalar devam etmektedir.

2.9. Prostat Kanserinde Sık Görülen Moleküler Genetik Belirteçler ve Değişiklikler

2.9.1. TMPRSS2 ve ETS ailesi gen füzyonları

“Erythroblast Transformation-spesifik-related Gene” (ERG) ve “ETS translocation variant 1” (ETV1), ETS transkripsiyon ailesinin iki genidir. Bu genlerin PCa hastalarında hem metastaz yapmamış, hem de metastatik hastalarda aşırı ekspresyonlarının olduğu gözlenmiştir. ERG ve ETV1, prostat spesifik hücre yüzey serin proteaz geni olan TMPRSS2 geni ile aktive olarak androjene yanıt veren onkoprotein yapısında rol alırlar. Yapılan bir çalışmada PCa’larının yaklaşık yarısında androjen duyarlı gen TMPRSS2’nin 5’kodlanmayan bölgesi ile ETS ailesinin DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörleri arasında, tekrarlayan gen füzyonları olduğu gösterilmiştir. Bu füzyonlar ERG, ETV1 ve ETV4’ü içeren ETS transkripsiyon faktör ailesinin üyelerinin aşırı ekspresyonunu desteklemektedir. Ayrıca PCa’leri füzyonlarının %90’ının TMPRSS2-ERG füzyonunu oluşturur. ERG için immünohistokimyasal olarak ERG rearanjmanının yerini tutan güvenilir bir ERG immünohistokimya belirteci mevcuttur. Tomlins ve arkadaşları çalışmalarında tanı anındaki ERG proteini ekspresyonunun, aktif izlem sırasında artmış hastalık progresyon riski olan hastaları saptayabileceğini öne sürmüşlerdir fakat bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar aslında ERG’in bir çok PCa’unda eksprese olduğu ve aktif izleme için kullanılabilecek çok spesifik bir belirteç olmadığını belirlemiştir.

2.9.2. PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI

PI3K/AKT/mTOR sinyal kaskadı; doğrudan ve dolaylı olarak hücre proliferasyonu, hücre büyümesi ve hayatta kalmasında etkilidir. PI3K çok sayıda subuniti ve izoformu olan kompleks bir ailedir. mTOR ise, hücre döngüsü ilerlemesini ve özellikle anjiogenezisde etkili ve bu yolları kontrol eden bir serin/treonin kinazdır.

PI3K aktive olunca plazma membranının iç yüzünde PIP3 üretimi başlar ve AKT’nin PH domaini ile direkt etkileşime girerek AKT’yi stimüle eder. Membranında 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz 1 (PDK1) adlı serin/treonin kinaz bulunduran bir başka PH domaini de AKT’yi fosforiller. Bu fosforilasyon AKT’nin aktive olması için mutlaka gereklidir. AKT aktivasyonu sonucu olarak hücrenin çoğalması ve büyümesi stimüle olur. Ayrıca PI3K ve AKT’nin aktive olan formlarının artışı tümör anjiogenezini uyarmaktadır. Bazı çalışmalarda meme, kolorektal ve mide kanserlerinde, mTOR inhibitörlerinin kanserlerde büyümeyi engelleyici ve anti-anjiogenik özellikleri ile etkili olabileceği gösterilmiştir.

2.9.3. Her-2/neu (cerbB2)

CerbB2 onkogeni, epidermal growth faktör reseptör (epidermal büyüme faktörü reseptörü) (EGFR) ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. CerbB2 onkogeni, kromozom 17'ye lokalizedir. Androjen reseptörü gibi prostat kanserinde önemli rol oynayan moleküler sinyal yollarını (Mitojen aktive eden protein kinaz ve phosphatidylinositol 3' kinaz) (MAPK ve PI3K) kullanmakta ve kanser hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde önemli rol oynamaktadır. Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, benign prostat dokusunda, klinik olarak lokalize prostat kanserinde, neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben ve yüksek riskli prostat kanserinde değişik oranlarda cerbB2 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir. cerbB2 overekspresyonu meme ve over kanserinde kötü prognozla ilişkili olmakla beraber, meme karsinomu tedavisinde Trastuzumab (monoklonal antiHER2 antikoru) kullanımıyla hastalığın daha iyi prognoz gösterdiğini bilmekteyiz.

2.9.4. PI3K/PTEN/AKT

“Phosphatase and tensin homolog” (PTEN) geni kromozom 10q24'te bulunmaktadır. PTEN, PI3K/AKT sinyal yolağını baskılayarak apoptozun regülasyonunda rol almaktadır. PTEN kaybında ise hücre çoğalmasında artış görülür. PCa'unda ve metastatik PCa'da, PI3K/AKT yolağında aktivasyon veya PTEN kaybı çok sık görülmektedir. PTEN kaybı, tümörün başlamasında ve tümörün agresifleşmesinde çok az etkisi olmakla birlikte diğer yollar ile birlikte bulunduğu daha agresif bir etki oluşturabilirler. Tümör supresör etkisi olan P53'teki kayba PTEN kaybı eşlik ederse tümör progresyon hızı artar ve PCa daha agresif seyreder. Metastatik olmayan PCa'larında PTEN kaybı %5-27 oranlarında izlenirken, metastatik PCa'larında bu oranın %30-60'a çıktığı bildirilmiştir. Farelerde PTEN kaybı modelleri ile yapılan çalışmalara baktığımızda, PTEN kaybının PCa'nın başlatılmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

2.9.5. Notch Yolağı

Notch sinyal yolağı ilk defa 1917 yılında Thomas Morgan tarafından, Drosophila melanogaster sineği ile keşfedilmiştir. Daha sonra Notch sinyalizasyonunun özellikle hücre kaderini belirlemede, proliferasyonunda ve hayatta kalma olayında görev aldığı belirlenmiştir. Memelilerde Notch 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere 4 adet Notch geni bulunmaktadır. Notch reseptörü ligandları ise Delta benzeri ve Serrate benzeri ligandlar olarak iki gruba ayrılır. Delta benzeri ligandlar DLL1, DLL3 ve DLL4 olmak üzere 3 çeşittir. Serrate Benzeri ligandlar ise JAG1 ve

JAG2 olmak üzere iki çeşittir. Notch geni 300 kd'luk transmembran bir reseptörü kodlamaktadır.

Thomas Morganın Notch sinyal yolağı keşfinden sonra yolağın karsinogenezisdeki etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda Notch sinyal yolağının, T hücreli akut lenfoblastik lösemide, CADASIL sendromu ve Alagille sendromu ile ilişkisi gösterilmiştir. Notch sinyal yolağı normal prostat dokusunda embriyonik ve postnatal prostat büyüme ve gelişimi için, prostat içerisinde hücrelerin olması gereken bölgede özelleşmesinin sağlanması için gereklidir. Notch sinyal yolağının prostat kanseri gelişiminde hücre proliferasyonunu arttırdığı, apoptozu engellediği, migrasyonu ve invazyonu arttırdığı ve metastaz sürecinde etkili olduğu bilinmektedir. Prostat kanser dokularında progresyon arttıkça Notch yolağı üyelerinin ekspresyonlarının da arttığı gözlenmiştir. Prostat kanseri sıklıkla kemiğe, lenf düğümlerine ve beyne metastaz yapmaktadır. Metastatik prostatik karsinom hücre hatlarında Notch yolağı üyelerinin ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir.

2.9.6 NKX3.1

PCa oluşmasında ve AR direncinde rol oynayan genlerden birçoğu kromozom 8p üzerinde yer almaktadır. Bu genler arasında 8p21.2 lokasyonuunda olan “prostat spesifik homebox gene” (NKX3.1) bulunmaktadır. NKX3.1 androjen duyarlı hücrelerde bulunur ve normal prostat dokusunun gelişiminde rol almaktadır. NKX3.1 gen ürünü DNA'ya bağlanır ve PSA gen ekspresyonunu baskılamaktadır. NKX3.1 geninin kaybı ise PCa'da görülen yüksek PSA düzeyini açıklamaktadır.

2.9.7. p27

p27 PCa'da etkili olan ve kromozom 12p12-3'te yer alan bir tümör supresör genidir. Ayrıca p27 “Cyclindependent kinase inhibitor 1B” (CDKN1b)'yi kodlamaktadır. p27 düzeyi kötü prognozlu ve agresif seyreden PCa hastalarında düşüktür. Bununla birlikte p27: NKX3.1, PTEN ve CDKN1b ile birlikte korele çalışmaktadır.

2.9.8. RB

Retinablastoma geni (RB) 13q kromozomda yer alan, apoptozu düzenleyen genlerden biridir. RB geninin PCa hastalarında da etkili olduğu bildirilmiştir. p15, p16 ve p21 RB genine benzer şekilde siklin bağımlı kinaz inhibitör proteinlerdendir. p15, p16 ve p21 aynı RB geni gibi tümör supresyonu yapıp hücre döngüsünde düzenleyici olarak çalışmaktadırlar. Ayrıca primer PCa'dan daha çok ileri evre prostat kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır.

2.9.9. Androjen Reseptörü

Fonksiyonel androjen reseptörü ve androjen hormonları hem normal prostat gelişimi için hem de sekretuar fonksiyonlar ve luminal hücre yaşamı için çok önemlidir. Androjen reseptörü klasik bir onkogen değildir. Normal prostat epitelyum hücrelerinin tümör hücrelerine dönüşümü sırasında meydana gelen tüm epigenetik ve genetik değişikliklerde (anjiogenezisin stimülasyonu, büyümede uyarıcı etki ve apoptozisde inhibisyon gibi) etki gösterirler. Tüm bu olaylar AR sinyalizasyonu üzerinde gerçekleşmektedir. Ayrıca AR sinyali olmadan bu onkojenik değişikliklerin olması imkansızdır.

2.9.10. PSCA

“Prostate stem cell antigen” (PSCA), PCa hastalarında %80’inde ve HPİN’lerde eksprese edilen bir proteindir. PSCA seviyeleri yüksekliğinin androjen tedavisine direnç, yüksek Gleason skoru ve ileri hastalık evresi ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.9.11. MYC

Myc amplifikasyonu PCa hastalarında %0-40 arasında saptanmıştır ve artmış gen kopya sayısı ile ilişkilidir. Ayrıca myc amplifikasyonu metastatik PCa’larında %30 oranında saptanmış olup artmış ekspresyonu kötü prognozla ve yüksek Gleason skoru ile korele bulunmuştur.

2.9.12. RAS

RAS geni, kromozom 12’nin kısa kolu üzerinde bulunmaktadır. Ras geni normal hücrelerde hayatta kalma, çoğalma ve farklılaşma için önem taşımaktadır. Ayrıca ras geni tüm kanserlerde en fazla mutasyona uğrayan onkogen olup, çeşitli kanserlerde farklı Ras tipleri saptanmıştır. PCa’da ise ras mutasyonu oranı oldukça değişken olup batı toplumlarında %5 civarında görülürken, Japon toplumunda ras mutasyonu oranı %26’lara kadar çıkmaktadır.

2.9.13. BCL-2

Bcl-2 antiapoptotik ve androjen bağımsız bir proteindir. Normal prostat dokusunda bulunmamakla birlikte bcl-2’nin PCa’larının yaklaşık yarısında eksprese edildiği gösterilmiştir.

2.9.14. STAMP-2

STAMP-2 (six transmembran protein of prostate-2) ekspresyonunun PCa’larında aşırı ekspresyonu olduğu bulunmuştur. STAMP-2’nin androjen reseptörü pozitif olan PCa hücrelerinde androjen ile düzenlendiği fakat androjen reseptörü negatif PCa hücrelerinde ise ekspresyonunun olmadığı bulunmuştur.

2.10. Somatik Epigenetik Değişiklikler

PCa için epigenetik değişiklikler arasında moleküler bir belirteç olarak kullanılacak çok fazla gen bildirilmiştir. Bu genlerin arasında PCa'nın %90'ından fazlasında saptanmış olan "Glutatyon S-Transferaz P1" (GSTP1) genidir. GSTP1 geni "Glutatyon S-Transferaz" (GST) enzimlerini kodlamaktadır. GST ler oksidan olan maddelerin detoksifikasyonunun yapan bir enzim ailesidir. GSTP1 fonksiyonu GSTP1'in Sitozin-Guanin adasının hipermetilasyonu ile kaybedilir. Bu kayıp prostat epitelinin karsinogeneze karşı daha duyarlı olmasına sebep olur. PCa'de bu genin dışında hipermetilasyona neden olan başka genler de vardır. Bu genlerden bazıları "Adenomatous Polyposis Coli" (APC), "Ras association domain family member 1-alfa" (RASSF1-alfa), "prostaglandin-endoerokside synthase 2" (PTGS2) ve "multidrug resistance protein 1" (MDR1)'dir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı almış 59 prostat kansinömlü hastaya ait radikal prostatektomi materyali alındı. Hastaların yaşı, gleason skoru(ISUP derecesi), tümör yüzdeleri, histopatolojik sonuçları ve lenf nodu metastazı sonuçları kaydedildi. 59 radikal prostatektomi materyali arşivden çıkartılarak uygun tümör dokuları seçildi ve bu parafin bloklara immünohistokimya ile ERG ve cerbB2 çalışıldı. İmmünohistokimya çalışabilmek için 59 adet formaline fikse parafine gömülü dokudan 4 mikronluk kesitler yapıldı ve dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. BenchMark XT marka makineye yerleştirildi. Antikorlar ERG(cell marque, RTU) ve cerbB2(cell marque, RTU) uygulanarak boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preperatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. cerbB2 boyalı camlarda her vakada 5 farklı alanda 100 hücre sayıldı ve bu hücrelerin %25'ine kadar inkomplet membranöz boyanma olanlar skor 1, %25-50'si komplet membranöz boyananlar skor 2, >%50 komplet membranöz olanlar skor 3 olarak değerlendirildi. CerbB2 için meme dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Endotel hücrelerinde ERG antikorunun nükleer reaktivitesi iç kontrol olarak kullanıldı. Boyama değerlendirilirken 4 aşamalı sistem kullanıldı. 0 (negatif), 1+ zayıf, 2 orta, 3 kuvvetli pozitif. Bir hasta 2+ ila 3+ (orta ila yoğun) boyama göstermişse ERG pozitif olarak kabul ettik. ERGsonucu negatif (0) veya zayıfsa (1+), sonucu negatif olarak değerlendirdik. Sonuçlar Olympus Bx46 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz:

Yapılan uygulamalar sonrası elde edilecek olan veriler ve hastalara ait demografik bilgilerin bilgisayara aktarılmasında ve analizlerinde PASW Statistics 18 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler frekans, yüzde, ortalama (Aritmetik ortalama, medyan), standart sapma (min-maks), tablo ve grafik ile ifade edildi. Gruplarda yer alan hastalara ilişkin değişkenler karşılaştırılırken Chi- Square, 4 grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı.

İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Radikal prostatektomi yapılmış 59 hastanın yaş ortalaması 68,6'dır(min:54-max:80). Bu olguların 23 tanesi gleason derece 6(3+3) prognostik derecesi (ISUP) 1 olan tümörler, diğerleri gleason derece >6(yüksek riskli) olan tümörlerdir. 59 hastadan 41'ine lenf nodu diseksiyonu yapılmış diğerlerine PSMA PET-CT'de metastaz saptanmadığı için lenf nodu rezeksiyonu yapılmamıştır. Bu hastalardan beşinde lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Olguların 22'sinde (%37,3) ERG ekspresyonu izlenmiş olup, bunların 3'ü 2++, 19'u 3+++ olarak saptanmıştır. Gleason gradeleme sistemine göre oluşturulan ISUP değerlendirme sistemine göre hastaların dağılımı; ISUP 1 olan 25 hasta, ISUP 2 14 hasta, ISUP 3 15 hasta, ISUP 4-5 beş hasta mevcuttur. ISUP grade 4 ve 5 olan hasta sayısı az olduğundan iki grup birlikte değerlendirilmiştir. Olguların ISUP derecelerine göre ERG ekspresyonları Tablo 4'dedir. ERG pozitif ve negatif olguların resimleri Resim 4 ve 5'dedir.

Tablo 4: Olguların ISUP derecelerine göre ERG ekspresyonları

	ERG		Toplam
	negatif	pozitif	
ISUP 1	14	11	25
ISUP 2	10	4	14
ISUP 3	7	8	15
ISUP 4-5	2	3	5
Toplam	33	26	59

ISUP gradelemesine göre gruplar ISUP 1(25 hasta) olanlar düşük gradeli, ISUP 2,3,4,5 (34 hasta) olanlar yüksek gradeli tümörler olarak sınıflandırıldı. Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalar arasındaki ERG boyanması karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.602). Tüm ISUP grupları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında ERG ekspresyonunda anlamlı fark saptanmadı(p=0.374).

CerbB2 İHK boyanması kontrol dokusunda pozitif iken hastaların hiç birinde tümör hücrelerinde boyanma saptanmadı. CerbB2 negatif bir olgunun resmi Resim 6'dadır.

Hastalar yaşlarına göre sınıflandırılmış olup, her dekadaki hasta sayısı ve bu hastaların ERG ekspresyonları Tablo 5’dedir. Hastaların yaşları ile ERG ekspresyonları arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,165$).

Tablo 4.1: Hastaların yaş dağılımı ve yaşlara göre ERG boyanmaları

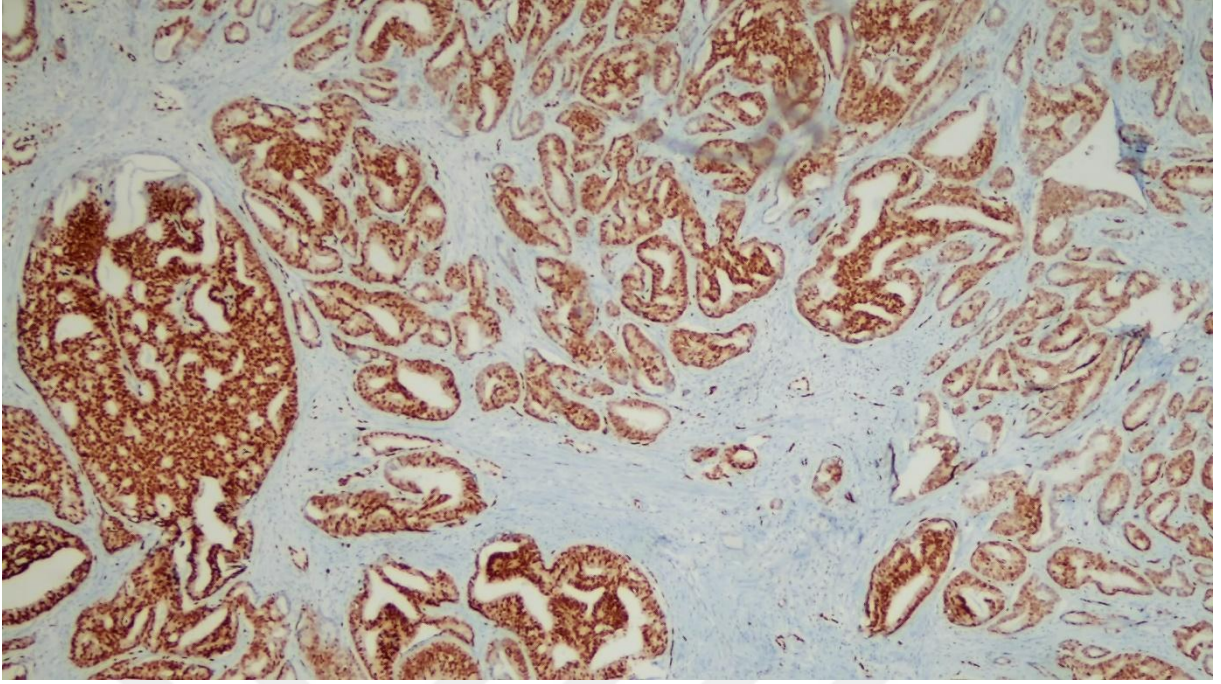
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Total	Pozitif oranı %
50-59	3	1	0	0	4	0
60-69	13	3	1	13	30	48
70-79	15	0	2	6	23	35
80-89	2	0	0	0	2	0
Total	33	4	3	19	59	37,5

Olguların tümör volümü ortalaması $22,25 \pm 19$ (min:1-max:80) dir. ERG negatif 37 hastanın tümör volümü ortalaması $18,6 \pm 2,4$, ERG pozitif 22 hastanın tümör volümü ortalaması $28,3 \pm 5$ dir. ERG pozitif ve negatif hastalar arasında tümör volümü arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,06$). Hastaların yaş dağılımına göre tümör volümü ortalamaları Tablo 6’dedir. Hastaların yaşları ile tümör volümleri arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,1$).

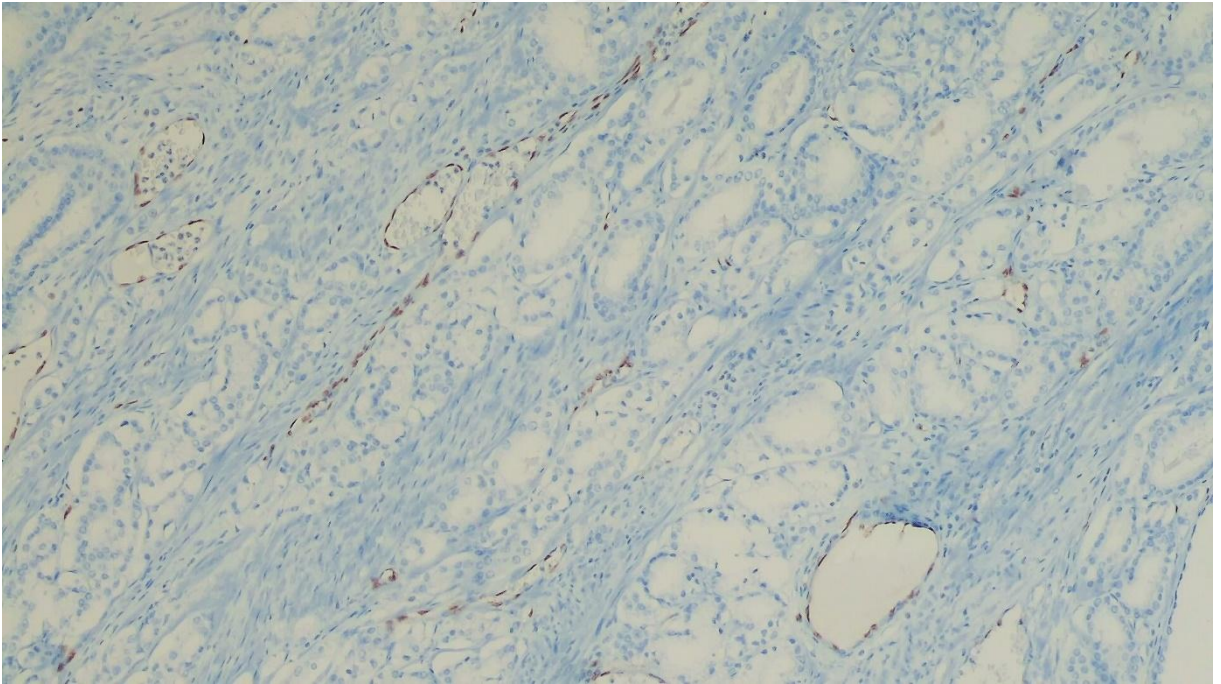
Lenf nodu metastazı saptanan 5 hastanın üçünde ERG ekspresyonu mevcut iken, iki hastada ERG ekspresyonu görülmedi.

Tablo 4.2: Hastaların yaş dağılımına göre tümör volümü ortalamaları

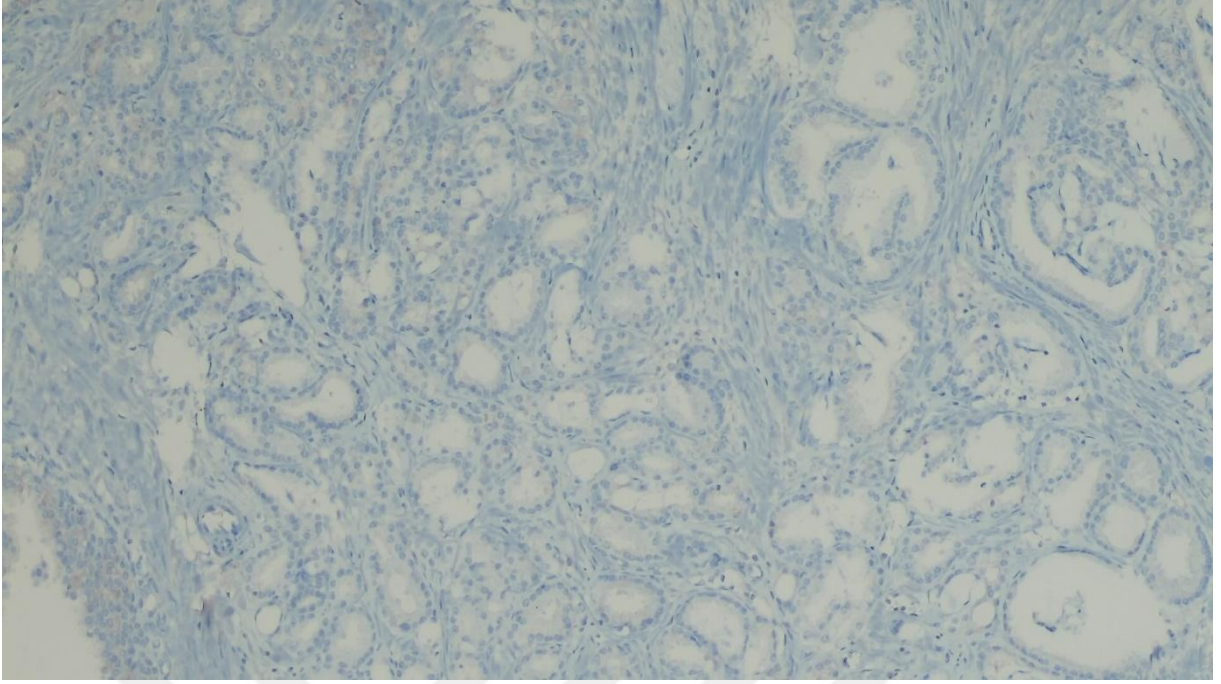
	Tümör volümü
50-59	20,7
60-69	28,1
70-79	15,9
80-89	10
Mean	22,25



Şekil 4 ERG pozitif olgu, İmmünohistokimya ERGx100



Şekil 4.1: ERG negatif olgu, İmmünohistokimya ERGx100



Şekil 4.2: CerbB2 negatif olgu, İmmünohistokimya ERGx100

5.TARTIŞMA

PCa tanılı hastaların % 37,3'ünde ERG pozitifliği saptadık. Bu oran Amerika ve Asya ülkeleri PCa ortalaması ile uyumludur. Ancak düşük ve yüksek gradeli PCa ları arasında ERG boyanmasında anlamlı fark saptamadık. Çalışmamız ülkemiz ortalamasını yansıtmak için düşük vaka sayısı içermesine rağmen mevcut haliyle Türkiye'de PCa ERG ekspresyonu Asya ve Avrupa toplumlarının ortalaması kadardır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla literatürde Türkiye'de prostat kansinömlü hastalarda ERG ekspresyonunu araştıran yayınlanmış ilk çalışmadır. Bulgularımız ERG overekspresyonunun PCa patogeneğinde rol aldığını ancak histolojik grade ile ERG ekspresyonun ilişkisiz olduğunu desteklemektedir. Olgularımızın hiç birinde cerbB2 ekspresyonu saptamadık.

Tomlins ve ark. PCa'daki TMPRSS2- ERG füzyonunu 2005 yılında tanımladıktan sonra, farklı popülasyonlarda ve etnik gruplarda ERG ekspresyon sıklığını ve prognoz üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Batı PCa popülasyonunda ERG ekspresyon prevalansı %50-70 arasında değişmekte, iken Asya toplumlarında bu oran %30 kadardır.

Tan ve ark Malezya'da 80 PCa'da ihc ile ERG ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında olguların %46 sında ERG ekspresyonu saptamışlardır. ERG ekspresyonu ile tümör grade ve stage arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak bu çalışmada genç hastalarda(<60 yaş) ERG ekspresyonunu daha yüksek saptamışlardır(p=0,01). Aynı zamanda Hintli hastalarda %69 oran ile ERG ekspresyonunun Malezya'ya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Aldaoud ve ark Arap popülasyonunda ERG ekspresyonunu %33.2 olarak saptamışlar, ERG ekspresyonunun PSA düzeyi ile ilişkili olduğunu, histolojik grade ve hasta yaşı ile ilişkisiz olduğunu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda yaş ile ERG ekspresyonu arasında anlamlı fark saptamadık(p=0,165).

Nie ve ark nın tek merkez Çin den 633 vakayla yaptıkları en geniş seride ERG ekspresyon oranını %16,3 saptamışlar, ISUP grade 1 olgularda yüksek ERG ekspresyonu tespit etmiş, hastaların yaşı ile anlamlı ilişki saptamamışlardır.

Chaux ve ark'nın Amerikada ERG ekspresyonunu, ERG füzyon ve ihc ile karşılaştırarak yaptıkları çalışmalarında PCa vakalarının % 45,7 'sında FISH ile TMPRSS2-ERG füzyonları, %45.0'inde ihc ile ERG ekspresyonu tespit etmişlerdir. Bu çalışma literatüre benzer şekilde

ERG ihc'nın TMPRSS2-ERG yeniden düzenlemesi için iyi bir vekil belirteç olduğunu göstermektedir.

Literatüre bakıldığında ERG ekspresyonunun toplumlar arasında değiştiğini görmekteyiz. Bizim çalışmamız Türk popülasyonunda yapılmış olup, pozitiflik oranımız Malezya, Arap ülkeleri ve Amerika ile benzerlik göstermektedir. Avrupa ve Hint toplumlarında bu oran daha yüksek saptanmıştır. Literatür ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da gleason skor ve yaş ile ERG ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Bansal ve arkının farklı histolojik grade ve tipteki 41 prostat karsinomlu hastada ihc ile cerbB2 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında; olguların % 14.6' ünde skor 3 cerbB2 ekspresyonu saptanmış, % 80.5 vakada negatif tespit edilmiş, olguların % 4.9 ünde ise skor 2(FISH yöntemi ile doğrulanması gereken) cerbB2 ekspresyonu tespit edilmiştir.

Literatürdeki diğer çalışmalarda PCa larda ihc ile cerbB2 ekspresyonu % 62²⁴- % 29²⁵ - %10²⁶ ve % 37²⁷ gibi değişik oranlarda bildirilmiştir.

Mutlu ve arkının Türkiye'de 80 prostat adenokarsinom ve 20 benign prostat dokusunda cerbB2, AR ve CD117 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında prostat karsinomlu olguların 15(%18.75) inde cerbB2 ekspresyonu saptamışlardır. Metastatik grupta bu oranı %35 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 59 prostat karsinomlu olgunun hiç birinde CerbB2 ekspresyonu saptamadık. Olguların hepsi iç kontrol kullanılarak çalışıldı ve normal prostat dokusu ve tümör hücrelerinde ekspresyon izlemedik. Bu durumun kullandığımız klon ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Cerbb2 ekspresyonu saptanan olgular tıpkı meme karsinomunda olduğu gibi terapötik hedef tedaviler oluşturulabilir.

6. SONUÇLAR

1. 59 hastanın yaş ortalaması 68,6'dır(min:54-max:80).
2. Olguların 23 tanesi gleason derece 6(3+3) prognostik derecesi (ISUP) 1 olan tümörler, 36 tanesi gleason derece >6(yüksek riskli) olan tümörlerdir.
3. Olguların 22'sinde (%37,3) ERG ekspresyonu izlenmiştir.
4. ISUP 1 olan 25 hasta, ISUP 2 14 hasta, ISUP 3 15 hasta, ISUP 4-5 beş hasta mevcuttur.
5. Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalar arasındaki ERG boyanması karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.602).
6. Tüm ISUP grupları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında ERG ekspresyonunda anlamlı fark saptanmadı(p=0.374).
7. CerbB2 İHK boyanması kontrol dokusunda pozitif iken olguların hiç birinde tümör hücrelerinde boyanma saptanmadı.
8. Hastaların yaşları ile ERG ekspresyonları arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0,165).
9. Olguların tümör volümü ortalaması %22,25±19 (min:1-max:80) dir.
10. ERG negatif 37 hastanın tümör volümü ortalaması %18,6±2,4 dir.
11. ERG pozitif 22 hastanın tümör volümü ortalaması %28,3±5 dir.
12. ERG pozitif ve negatif hastalar arasında tümör volümü arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0,06).
13. Hastaların yaşları ile tümör volümleri arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0,1).
14. Lenf nodu metastazı saptanan 5 hastanın üçünde ERG ekspresyonu mevcut iken, iki hastada ERG ekspresyonu görülmedi.

7. KAYNAKLAR

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61(2):69–90. doi:10.3322/caac.20107
- Gronberg H (2003) Prostate cancer epidemiology. *Lancet (London, England)* 361(9360):859–864. doi:10.1016/s0140-6736(03)12713-4
- Alghamidi IG, Hussain II, Alghamdi MS, El-Sheemy MA (2014) The incidence rate of prostate cancer in Saudi Arabia: an observational descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Cancer Registry 2001–2008. *Hematology/oncology and stem cell therapy* 7(1):18–26. doi:10.1016/j.hemonc.2013.10.001
- Hilal L, Shahait M, Mukherji D, Charafeddine M, Farhat Z, Temraz S, Khauli R, Shamseddine A (2015) Prostate cancer in the Arab world: a view from the inside. *Clinical genitourinary cancer* 13(6): 505–511. doi:10.1016/j.clgc.2015.05.010
- Mao X, Yu Y, Boyd LK, Ren G, Lin D, Chaplin T, Kudahetti SC, Stankiewicz E, Xue L, Beltran L, Gupta M, Oliver RT, Lemoine NR, Berney DM, Young BD, Lu YJ (2010) Distinct genomic alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis. *Cancer Res* 70(13):5207–5212. doi:10.1158/0008-5472.can-09-4074
- Lee K, Chae JY, Kwak C, Ku JH, Moon KC (2010) TMPRSS2- ERG gene fusion and clinicopathologic characteristics of Korean prostate cancer patients. *Urology* 76(5):1268.e1267-1213. doi:10.1016/j.urology.2010.06.010
- Statistics and indicators (2012) Ministry of Health <http://www.moh.gov.jo/Pages/viewpage.aspx?pageID=177>
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM (2005) Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science (New York, NY)* 310(5748):644–648. doi:10.1126/science.1117679
- Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, Simmerman K, LaFargue C, Esgueva R, Klein E, Rubin MA, Zhou M (2011) TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients. *Prostate* 71(5):489–497. doi:10.1002/pros.21265
- Clark J, Merson S, Jhavar S, Flohr P, Edwards S, Foster CS, Eeles R, Martin FL, Phillips DH, Crundwell M, Christmas T, Thompson A, Fisher C, Kovacs G, Cooper CS (2007) Diversity of TMPRSS2- ERG fusion transcripts in the human prostate. *Oncogene* 26(18): 2667–2673. doi:10.1038/sj.onc.1210070
- Myers RB, Srivastava S, Oelschlager DK, et al. Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1140-1145.

- Montironi R, Mazzucchelli R, Barbisan F, et al. HER2 expression and gene amplification in pT2a Gleason score 6 prostate cancer incidentally detected in cystoprostatectomies: Comparison with clinically detected androgen-dependent and androgen-independent cancer. *Hum Pathol* 2006;37:1137-1144.
- Signoretti S, Montironi R, Manola J, et al. Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1918-1925.
- Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, et al. Her-2/NEU expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 2001;166:1514-1519.
- Reese DM, Small EJ, Magrane G, et al. HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2001;116:234-239.
- Osman I, Sher HI, Drobnyak M, et al. Her-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2643-2647.
- Calvo BF, Levine AM, Marcos M, et al. Human epidermal receptor-2 expression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1087-1097.
- Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000;55:323-327.
- Zhao F, Chen Y, Wu Q, et al. Prognostic value of CD117 in cancer: metaanalysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:1012-1021.
- Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento FP, et al. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:987-992.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
- Tan JSJ, Ong KC, Ong DB, Razack A, Lim J, Yunus R, Sundram M and Rhodes A. Heterogenous expression of ERG oncoprotein in Malaysian men with adenocarcinoma of the prostate. *Malaysian J Pathol* 2018; 40(2) : 103 – 110.
- Rao VN, Papas TS, Reddy ES. ERG a human ets-related gene on chromosome 21: alternative splicing, polyadenylation, and translation. *Science* 1987;237:635-9.
- Oikawa T, Yamada T. Molecular biology of the Ets family of transcription factors. *Gene* 2003;303:11-34.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310:644–8.
- Hagen RM, Adamo P, Karamat S, et al. Quantitative analysis of ERG expression and its splice isoforms in formalin-fixed, paraffin-embedded prostate cancer samples: association with seminal vesicle invasion and biochemical recurrence. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142: 533-40.

- Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, et al. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35: 432-41.
- Spencer ES, Johnston RB, Gordon RR, et al. Prognostic value of ERG oncoprotein in prostate cancer recurrence and cause-specific mortality. *Prostate*. 2013; 73: 905-12.
- Leinonen KA, Saramäki OR, Furusato B, et al. Loss of PTEN Is Associated with Aggressive Behavior in ERG-Positive Prostate Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013; 22: 2333-44.
- Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular targeted therapy. *Clin Sci* 2009;117:209-228.
- Kumar V. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia: Elseviersaunders; 2013.
- Bansal S, Pant H, Agrawal T, et al. Study to Evaluate HER2-neu Expression in Different Histopathological Grades of Prostatic Carcinoma in a Tertiary Care Center, Bareilly. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2020 Dec, Vol-14(12): EC09-EC13
- Montironi R, Mazzucchelli R, Barbisan F, et al. HER2 expression and gene amplification in pT2a Gleason score 6 prostate cancer incidentally detected in cystoprostatectomies: Comparison with clinically detected androgen-dependent and androgen-independent cancer. *Hum Pathol* 2006;37:1137-1144.
- Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, et al. Her-2/NEU expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 2001;166:1514-1519.
- Reese DM, Small EJ, Magrane G, et al. HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2001;116:234-239.
- Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42.
- Wolff CA, Hammond HE, Hicks DG, et al. Recommendation for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:241-256.
- Mutlu HS, Aydın O, Barış S, Canbaz S, Karagöz F. The Expression Frequency of Androgen Receptor, c-erbB2 and CD117 in Acinar Adenocarcinoma of Prostate and Normal Prostate Tissue and It's Clinical Importance. *Bulletin of Urooncology* 2015;14:245-250
- Aldaoud N, Abdo N, Bashir SA, et al. Prostate cancer in Jordanian-Arab population: ERG status and relationship with clinicopathologic characteristics. *Virchows Arch (2017)* 471:753–759
- Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class

are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients. *Prostate* 2011; 71(5):489–497.

Clark J, Merson S, Jhavar S, et al. Diversity of TMPRSS2- ERG fusion transcripts in the human prostate. *Oncogene* 2007; 26(18): 2667–2673.

Nie L, Pan X, Zhang M, et al. The expression profile and heterogeneity analysis of ERG in 633 consecutive prostate cancers from a single center. *The Prostate*. 2019;79:819-825.

Chaux A, Albadine R, Toubaji A, et al. Immunohistochemistry for ERG Expression as a Surrogate for TMPRSS2-ERG Fusion Detection in Prostatic Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(7): 1014–1020

Gu K, Mes-Masson AM, Gauthier J, Saad F. Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia. *Cancer Letters*. 1996; 99:185-89.

Ross JS, Sheehan CE, Hayner-Buchan AM, et al. Prognostic significance of HER-2/neu gene amplification status by fluorescence in situ hybridization of prostate carcinoma. *American Cancer Society*. 1997;79:2162-70.

Zahir ST, Tafti HF, Rahmani K. Overexpression of her-2/neu in patients with prostatic adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6425-28.

Musalam A, Andarawi M, Osman M, et al. Alterations of COX-2, HER-2/neu and E-Cadherin protein expression in the prostatic adenocarcinoma: Preliminary findings. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1653-67.