

بررسی بیان مارکر CD10 و ارتباط آن با درجه بدخیمی گلیسون در آدنوکارسینوم پروستات

امین قاسمی (MD)^۱، محمدرضا جلالی ندوشن (MD)^{۲*}، رضا صداقت (MD)^۲

۱-دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲-گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

دریافت: ۹۸/۶/۱۸، اصلاح: ۹۸/۹/۲۵، پذیرش: ۹۹/۳/۱۲

خلاصه

سابقه و هدف: CD10 یک متالوپروتئیناز وابسته به روی است که با فاکتورهای موثر بر پیش آگهی در برخی سرطان‌ها مرتبط می‌باشد. آدنوکارسینوم پروستات از شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان است که درجه بندی میکروسکوپی گلیسون یک فاکتور مهم موثر بر پیش آگهی آن می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بیان ایمونوهیستوشیمی CD10 با درجه گلیسون به عنوان یک شاخص موثر بر پیش آگهی در آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی ۶۰ بلوک پارافینی از نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مصطفی خمینی تهران طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۶ مورد رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی از نظر مارکر CD10 قرار گرفت. اطلاعات مربوط به درجه گلیسون با مشاهده لام رنگ آمیزی شده به روش هماتوکسیلین و ائوزین به دست آمد. درصد سلول‌های توموری مثبت از نظر CD10 به تفکیک درجه گلیسون اولیه و ثانویه تعیین شد و ارتباط بیان CD10 با درجه گلیسون مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $71 \pm 8/79$ سال بود. درصد بیان مارکر CD10 بین نمونه‌های مختلف از ۵٪ تا ۶۲٪ متغیر بود. متوسط درصد بیان CD10 در سلول‌های توموری در درجات گلیسون اولیه ۲ تا ۵ به ترتیب ۱۰/۷۵٪، ۱۶/۱۶٪، ۳۵/۲۰٪ و ۴۴٪ و در درجات گلیسون ثانویه ۲ تا ۵ به ترتیب ۱۰/۳۸٪، ۱۷/۰۸٪، ۳۸/۱۹٪ و ۵۳/۵٪ بود ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه مارکر ایمونوهیستوشیمی CD10 دارای بیان متغیری در آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد و افزایش بیان آن با افزایش درجه میکروسکوپی گلیسون تومور به عنوان یک فاکتور موثر بر پیش آگهی مرتبط است.

واژه‌های کلیدی: آدنوکارسینوم پروستات، درجه بندی گلیسون، CD10.

مقدمه

آدنوکارسینوم پروستات شایع‌ترین سرطان در مردان و دومین علت مرگ بعد از سرطان ریه در بسیاری از کشورهای دنیا می‌باشد و به تنهایی مسئول حدود ۲۰٪ کل موارد سرطان در مردان در ایالات متحده به حساب می‌آید (۱). درجه بندی سرطان پروستات عامل مهمی در تعیین پیش آگهی و انتخاب درمان مناسب است. از جمله روش‌های بافت شناسی درجه بندی تومور، سیستم درجه بندی گلیسون است. این سیستم بر پایه الگوی تمایز عددی تومور در بزرگنمایی نسبتاً پایین بوده و خصوصیات سلول‌ها نقشی در آن ندارند. دو الگوی اولیه (الگوی که بیشترین نمای تومور را شامل می‌شود) و ثانویه (دومین نمای غالب تومور) مشخص گردیده که هر کدام با یکی از نمرات ۵-۱ مشخص می‌شوند (۲). نمره گلیسون بالا به عنوان یک مارکر رفتار بیولوژیکی تهاجمی‌تر تومور اثبات شده است و یکی از بهترین پیشگویی کننده‌های پیامد بیماری در مبتلایان به سرطان پروستات است که امروزه در دسترس می‌باشد (۳). آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) مهم‌ترین و

مفیدترین مارکر بیوشیمیایی در تشخیص آدنوکارسینوم پروستات است اما به هر حال سطوح آن در شرایطی مانند پروستاتیت، انفارکتوس، هایپرپلازی و پس از بیوپسی و کولونوسکوپی نیز افزایش می‌یابد که حساسیت و اختصاصیت این تست را کاهش می‌دهد (۴و۵). بنابراین مطالعات برای شناسایی مارکرهای اختصاصی‌تر برای تشخیص زودرس سرطان پروستات می‌تواند بر محدودیت‌های PSA غلبه کند. این مارکرها می‌توانند فرصتی را برای تعریف بهتر گروه‌هایی از مردان که در خطر بالای ایجاد سرطان پروستات هستند فراهم کنند (۶). از جمله ابزارهایی که امروزه در تشخیص و بررسی پیش آگهی در سرطان‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد، مارکرهای ایمونوهیستوشیمیایی می‌باشد. از مارکرهای مورد استفاده در افتراق آدنوکارسینوم پروستات از ضایعات پروستاتی خوش خیم، می‌توان به سیتوکراتین‌ها، AMACR، AGR2، اندوتلین‌ها، سیکلین D1 و P63 اشاره کرد (۴). CD10 یا اندوپپتیداز خنثی نیز یک آنزیم وابسته به روی (Zn) است که در سطح

این مقاله حاصل پایان نامه امین قاسمی دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه شاهد می‌باشد.

*مسئول مقاله؛ دکتر محمدرضا جلالی ندوشن

آدرس: تهران، دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی. تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۶۱۳۱

تا ۸۷ سال قرار داشتند. بیان ایمنووهیستوشیمی مارکر CD10 در تمام نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات با شدت مختلف مشاهده شد. درصد بیان این مارکر بین نمونه‌های مختلف از ۵ تا ۶۲ درصد متغیر بود.

درصد بیان CD10 در هر یک از گریدهای گلیسون اولیه و ثانویه تعیین شد و از توزیع آماری نرمال برخوردار بود. با بررسی ارتباط بین متوسط درصد بیان مارکر CD10 با درجه گلیسون اولیه و ثانویه نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات مشخص شد درصد بیان CD10 با درجه گلیسون اولیه و ثانویه تومور ارتباط آماری معنی داری دارد ($P < 0.001$). به طوریکه با افزایش درجه گلیسون، درصد بیان CD10 در سلول‌های توموری افزایش یافت و از $10/75 \pm 3/86$ در درجه گلیسون اولیه ۲ به $44 \pm 7/03$ در درجه گلیسون اولیه ۵ رسید (جدول ۱). همچنین درصد بیان CD10 از $10/38 \pm 3/62$ در درجه گلیسون ثانویه ۲ به $53/5 \pm 7/28$ در درجه گلیسون ثانویه ۵ افزایش یافت (جدول ۱).

همچنین بررسی ارتباط بین متوسط درصد بیان مارکر CD10 با نمره مجموع گلیسون تومور نشان داد درصد بیان مارکر CD10 در نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات دارای ارتباط معنی داری با نمره گلیسون مجموع این تومور می‌باشد ($P = 0.003$). به طوریکه متوسط درصد بیان CD10 از $8/75 \pm 3/52$ در نمره گلیسون مجموع ۴ به $40 \pm 7/86$ در نمره گلیسون مجموع ۹ رسید (جدول ۱).

جدول ۱. متوسط درصد بیان CD10 در هر یک از درجات گلیسون اولیه، ثانویه و مجموع

انواع گلیسون	درجه	متوسط درصد بیان CD10	p-value
درجه اولیه	۲	$10/75 \pm 3/86$	< 0.001
	۳	$16/19 \pm 6/57$	
	۴	$35/2 \pm 12/86$	
	۵	$44 \pm 9/73$	
	۶	$10/38 \pm 3/62$	
درجه ثانویه	۲	$10/38 \pm 3/62$	< 0.001
	۳	$17/08 \pm 6/37$	
	۴	$38/19 \pm 7/33$	
	۵	$53/5 \pm 6/19$	
	۶	$8/75 \pm 3/52$	
درجه مجموع	۴	$8/75 \pm 3/52$	0.003
	۵	$13/84 \pm 4/02$	
	۶	$20/61 \pm 6/98$	
	۷	$26/15 \pm 6/67$	
	۸	$34/81 \pm 5/57$	
۹	$40 \pm 7/86$		

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد درصد بیان CD10 در نمونه‌های توموری آدنوکارسینوم پروستات با درجه گلیسون تومور ارتباط دارد. به طوریکه تومورهای دارای درجات گلیسون بالاتر، درصد بالاتر بیان مارکر CD10 را نشان دادند. همچنین بیان ایمنووهیستوشیمی مارکر CD10 یا نوروپیتیداز خنثی در تمام موارد آدنوکارسینوم پروستات و با شدت متغیر مشاهده می‌شود. بیان CD10 در نمونه‌های سرطان پروستات مورد مطالعه ما بین ۵ تا ۶۲ درصد بود. در مطالعات قبلی مشخص شده که درجه بندی میکروسکوپی گلیسون در آدنوکارسینوم پروستات با سطح PSA، مرحله بندی بالینی و پاتولوژیک، بروز متاستاز غده لنفی و استخوان، میزان بقا و پاسخ به درمان مرتبط است (۱۲). بنابراین با توجه به نقش مهم درجه بندی گلیسون در پیش آگهی آدنوکارسینوم پروستات، نتایج مطالعه ما

سلول قرار گرفته و عملکرد اصلی آن غیر فعال کردن تعدادی از پپتیدهای پیام رسان می‌باشد (۷). مطالعات اخیر نشان داده‌اند CD10 ممکن است یک فاکتور پیشگویی کننده مهم و مستقل برای تهاجم تومور، پاسخ به درمان و بقای کلی در سرطان‌های مختلف باشد (۸). فقدان بیان CD10 یک رویداد اولیه شایع در سرطان پروستات انسان است و در بدخیمی‌های با درجات گلیسون پایین‌تر دیده می‌شود (۶). چند مطالعه نشان دادند که تومورها، در مراحل اولیه کاهش بیان CD10 را نشان می‌دهند و افزایش بیان CD10 در همراهی با نمرات گلیسون بالاتر دیده می‌شود که با افزایش عود و درگیری غده لنفاوی در این بیماران بود (۳ و ۹). در مطالعه دیگری ارتباط بین عدم بیان CD10 و پیامدهای درمانی بدتر و افزایش احتمال عود نشان داده شد (۱۰). یک مطالعه نشان داد فقدان بیان CD10 با افزایش گرید تومور مرتبط می‌باشد (۱۱).

با توجه به نتایج متناقض و اهمیت بیان CD10 به عنوان یک مارکر موثر بر پیش آگهی در سرطان‌های مختلف و کاربرد آن برای درمان هدفمند سرطان پروستات، هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی بیان مارکر CD10 و ارتباط آن با درجه گلیسون در مبتلایان به آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی مشاهده‌ای با تایید کمیته اخلاق دانشگاه شاهد (IR.SHAHED.REC.1397.042) تعداد ۶۰ نمونه بایگانی شده شامل بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران از سال ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۶ که با تشخیص نهایی آدنوکارسینوم پروستات بستری و تحت رادیكال پروستاتکتومی قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند. نمونه‌ها شامل بلوک‌های پارافینی و لام‌های رنگ آمیزی شده با روش هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) بود. اطلاعات مربوط به مشخصات و سن بیماران نیز از پرونده آن‌ها استخراج شد. در مرحله بعد لام‌های رنگ آمیزی شده با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین از نظر تشخیص نوع تومور و درجه گلیسون مجدداً توسط پاتولوژیست به وسیله میکروسکوپ نوری مورد بررسی و تایید قرار گرفت. سپس بلوک‌های پارافینی مناسب جهت رنگ آمیزی ایمنووهیستوشیمی که دارای بافت توموری کافی و حداقل نکرز بودند برای هر نمونه انتخاب شدند. سپس توسط دستگاه میکروتوم یک برش به ضخامت ۳ میکرون جهت بررسی بیان CD10 به روش ایمنووهیستوشیمی (DAKO، آلمان) از هر بلوک پارافینی مربوط به هر یک از تومورها تهیه و رنگ آمیزی گردید. در پایان لام حاصل از رنگ آمیزی، در بزرگ نمایی X40 توسط یک پاتولوژیست از نظر بیان مارکر CD10 در سلول‌های توموری بررسی شدند. تعداد ۱۰۰۰ سلول توموری شمارش شده و تعداد سلول‌های CD10 مثبت و درصد آن در هر یک از گریدهای گلیسون تعیین شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ و آزمون آماری Anova تجزیه و تحلیل شدند و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات مورد بررسی در این مطالعه $71 \pm 8/79$ سال و با میانه ۷۲/۵ سال بود که در محدوده سنی بین ۵۳

(۱۶). با توجه به بیان هتروژن CD10 در اغلب نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات، یکی از علل تفاوت‌های مشاهده شده بین مطالعات مختلف می‌تواند مربوط به تفاوت در نمونه گیری و انتخاب نمونه توموری برای انجام ایمونوهیستوشیمی و تفسیر متفاوت نتایج ایمونوهیستوشیمی باشد. ما در این مطالعه بیان CD10 برای هر تومور را در هر یک از اجزای گلیسون به صورت مستقل مورد ارزیابی قرار دادیم و درصد بیان این مارکر را در هر جزء گلیسون گزارش کردیم.

برخی مطالعات بیان CD10 را به صورت مثبت یا منفی گزارش کرده‌اند اما تعریف مثبت یا منفی با توجه به بیان هتروژن CD10 و عدم وجود نقطه برش مشخص برای این مارکر در نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات ممکن است سبب خطا در نتیجه گیری در این زمینه شود. در مطالعه Osman و همکاران بیان CD10 به صورت مثبت، منفی و بیان هتروژن (فوکال) طبقه‌بندی شد (۱۰) که متفاوت با مطالعه ما می‌باشد و می‌تواند در نتایج متفاوت آن‌ها در مقایسه با مطالعه ما تاثیرگذار باشد. برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که بیان CD10 در سلول‌های سرطانی می‌تواند در تکثیر و آپوپتوز نقش داشته باشد. به علاوه بیان این مارکر با شاخص آپوپتوتیک بالاتر نیز همراهی دارد (۱۷).

بیان CD10 در تومورهایی مانند پستان، پانکراس، سرطان‌های کولورکتال و تیروئید با پیش آگهی ضعیف همراه بوده است و با قدرت تهاجمی و متاستاز بیشتری همراهی دارد (۱۸ و ۱۹). همچنین برخی مطالعات نشان دادند در نمونه‌های مثبت از نظر بیان ژن CD10 پاسخ درمانی ضعیفی به داروهای شیمی‌درمانی دیده شده که این موضوع نیز می‌تواند با تغییر مسیر پیام رسانی CD10 قابل توجیه باشد. زیرا اختلال این مسیر سبب کاهش روند آپوپتوز و در نتیجه ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی می‌گردد (۲۰).

در مجموع، نتایج به دست آمده نشان دهنده بیان هتروژن مارکر ایمونوهیستوشیمی CD10 در نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد. افزایش درصد بیان CD10 در این تومور با افزایش درجه میکروسکوپی گلیسون به عنوان یک فاکتور مهم موثر بر پیش آگهی همراهی دارد. با توجه به مطالعاتی که در این زمینه انجام گرفته است به نظر می‌رسد بیان مارکر CD10 یک فاکتور موثر بر پیش آگهی در آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد تهران به جهت تصویب و حمایت مالی از تحقیق و همچنین از زحمات پرسنل آزمایشگاه پاتوبیولوژی لشگرک به جهت انجام تست ایمونوهیستوشیمی، تقدیر و تشکر می‌گردد.

مطرح کننده اثر نامطلوب بیان مارکر CD10 در پیش آگهی نمونه‌های آدنوکارسینوم پروستات است. در مطالعه انجام شده توسط Dall'Erà و همکاران هم نشان داده شد که افزایش بیان CD10 در درجات گلیسون بالاتر و با پیش آگهی ضعیف‌تر و پاسخ به درمان کمتر همراه است و در بیمارانی که بیان بالای CD10 را در تومور اولیه نشان می‌دادند، متاستاز به غدد لنفاوی و عود بیشتر دیده شد (۳). نتایج مطالعه Suresh و همکاران نیز نشان‌دهنده یک ارتباط قوی بین بیان CD10 با پیامد بالینی در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات بود. در این مطالعه نیز با افزایش درجه گلیسون، میزان بیان CD10 در نمونه‌های توموری افزایش یافت (۱۳).

مطالعه کوهورت Fleischmann و همکارانش نیز بیان CD10 را به عنوان یک فاکتور خطر نامطلوب مستقل در آدنوکارسینوم پروستات معرفی کرد که میزان بیان آن با افزایش درجه گلیسون افزایش یافت. در این مطالعه بیان CD10 در ۶۲٪ نمونه‌ها مشاهده شد که اندکی از مطالعه ما پایین‌تر است (۱۴). در مطالعه Singh و همکاران نیز با افزایش درجه گلیسون با افزایش بیان CD10 و سطح PSA سرم همراه بود (۴). فقدان بیان CD10 می‌تواند به دلیل هایپرمتیلاسیون پروموتور مربوط به این ژن باشد که منجر به عدم ساخت CD10 و در نتیجه کاهش یا فقدان بیان آن در تومورهای گرید پایین می‌شود (۱۵).

بر خلاف مطالعات فوق که مانند مطالعه ما افزایش بیان مارکر CD10 را به عنوان یک فاکتور نامطلوب در پیش آگهی بیمار معرفی کرده‌اند، چند مطالعه نیز بیان CD10 در نمونه‌های توموری را یک فاکتور مطلوب یا یک فاکتور بی‌تاثیر در پیش آگهی آدنوکارسینوم پروستات دانسته‌اند. البته قابلیت مقایسه این مطالعات محدود است زیرا اغلب به صورت مطالعات کوهورتی است که بین جمعیت‌های متفاوتی انجام شده است. برای مثال در مطالعه Osman و همکارانش بر خلاف مطالعه ما بیان CD10 بین بیماران با نمره گلیسون بالاتر از ۷ و بیماران با نمره گلیسون کمتر از ۷ تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. این مطالعه نشان داد فقدان کامل بیان CD10 با افزایش احتمال عود و پیشرفت سرطان لوکالیزه‌ی پروستات ارتباط دارد. به هر حال این مطالعه بر روی ۲۲۳ بیمار با نژاد آفریقایی-آمریکایی انجام شد و تفاوت‌های نژادی قطعاً بر نتایج آن موثر است (۱۰).

در مطالعات Kaur و همکاران و Freedland و همکاران نیز فقدان بیان CD10 به نظر با افزایش گرید تومور در کارسینوم پروستات مرتبط بود (۹ و ۱۱). در مطالعه Zellweger و همکاران مانند مطالعه ما، بیان CD10 در تمام موارد آدنوکارسینوم پروستات مشاهده شد اما اگرچه تعداد موارد دارای بیان CD10 مثبت با افزایش درجه گلیسون افزایش یافت اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.

Evaluation of CD10 Expression and Its Relationship with Gleason Score in Prostatic Adenocarcinoma

A. Ghasemi (MD)¹, M. Jalali Nadoushan (MD)^{*2}, R. Sedaghat (MD)²

1.Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, I.R.Iran

2.Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 60-64

Received: Sep 9th 2019, Revised: Dec 16th 2019, Accepted: Jun 1st 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: CD10 is a zinc-dependent metalloproteinase that is associated with factors influencing the prognosis of some cancers. Prostatic adenocarcinoma is one of the most common cancers in men and Gleason grading is an important factor in its prognosis. The present study was conducted to investigate the relationship between immunohistochemical expression of CD10 and Gleason score as an indicator of prognosis in prostatic adenocarcinoma.

METHODS: In this cross-sectional study, 60 paraffin blocks of prostatic adenocarcinoma samples from patients referred to Shahid Mostafa Khomeini Hospital in Tehran from 2013 to 2017 were immunohistochemically stained according to CD10 marker. Information about Gleason score was obtained by observing stained slides by hematoxylin and eosin staining method. The percentage of CD10 positive tumor cells was determined by primary and secondary Gleason score and the relationship between CD10 expression and Gleason score was evaluated.

FINDINGS: The mean age of patients was 71±8.79 years. The percentage of CD10 expression varied from 5% to 62% in different samples. The mean percentages of CD10 expression in tumor cells in primary Gleason scores 2 to 5 were 10.75%, 16.16%, 35.20% and 44%, respectively and in secondary Gleason scores 2 to 5 were 10.38%, 17.08%, 38.19% and 53.5%, respectively (p<0.001).

CONCLUSION: According to the results of this study, the immunohistochemical marker CD10 has a variable expression in prostatic adenocarcinoma and its increased expression is associated with an increase in the microscopic Gleason score of tumor as a factor influencing the prognosis.

KEY WORDS: *Prostatic Adenocarcinoma, Gleason Grading System, CD10.*

Please cite this article as follows:

Ghasemi A, Jalali Nadoushan M, Sedaghat R. Evaluation of CD10 Expression and Its Relationship with Gleason Score in Prostatic Adenocarcinoma. J Babol Univ Med Sci. 2021;23:60-4.

*Corresponding Author: M. Jalali Nadoushan (MD)

Address: Department of Pathology, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, I.R.Iran

Tel: +98 21 88966131

E-mail: jalali@shahed.ac.ir

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
2. Lattouf J-B, Saad F. Gleason score on biopsy: Is it reliable for predicting the final grade on pathology?. *BJU Int.* 2002;90(7):694-8.
3. Dall'Era MA, True LD, Siegel AF, Porter MP, Sherertz TM, Liu AY. Differential expression of CD10 in prostate cancer and its clinical implication. *BMC Urol.* 2007;7:3.
4. Singh L, Marwah N, Bhutani N, Pawar D, Kapil R, Sen R. Study the expression of CD10 in prostate carcinoma and its correlation with various clinicopathological parameters. *Iran J Pathol.* 2019;14(2):135-45.
5. Sirousbakht S, Rezakhaniha B. Effect of colonoscopy on prostate specific antigen; New words about an old subject. *Int J Cancer Manag.* 2018;11(7):e68919.
6. Cheetan PJ. Markers in prostate cancer. In: Tiwari AK, Whelan P, Graham JD, editors. *Prostate cancer: Diagnosis and clinical management*, 1st ed. Wiley-Blackwell; 2014.p. 49-71.
7. Wlodek J. Clinical significance of CD10 expression in cancer. *Int Clin Pathol J.* 2017;5(1):192-4.
8. Mishra D, Singh S, Narayan G. Role of B cell development marker CD10 in cancer progression and prognosis. *Mol Biol Int.* 2016;2016:4328697.
9. Freedland SJ, Seligson DB, Liu AY, Pantuck AJ, Paik SH, Horvath S, et al. Loss of CD10 (neutral endopeptidase) is a frequent and early event in human prostate cancer. *Prostate.* 2003;55(1):71-80.
10. Osman I, Yee H, Taneja SS, Levinson B, Zeleniuch-Jacquotte A, Chang C, et al. Neutral endopeptidase protein expression and prognosis in localized prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(12 Pt 1):4096-100.
11. Kaur M, Verma S, Gupta R, Pant L, Singh S. CD10 expression pattern in prostatic adenocarcinoma: Elucidation of differences between Gleason's grades. *Malays J Pathol.* 2018;40(1):57-60.
12. McKenney JK. Prostate and seminal vesicles. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. *Rosai and Ackerman surgical pathology*, 11st ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.p. 1104-19.
13. Suresh MJ, Saranya D. Analysis of immunohistochemical expression of CD10 in the malignant lesions of prostate. *IOSR J Dent Med Sci.* 2017;16(7):78-82.
14. Fleischmann A, Schlomm T, Huland H, Kollermann J, Simon P, Mirlacher M, et al. Distinct subcellular expression patterns of neutral endopeptidase (CD10) in prostate cancer predict diverging clinical courses in surgically treated patients. *Clin Cancer Res.* 2008;14(23):7838-42.
15. Albrecht M, Mittler A, Wilhelm B, Lundwall Å, Lilja H, Aumüller G, et al. Expression and immunolocalization of neutral endopeptidase in prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44(4):415-22.
16. Zellweger T, Ninck Ch, Bloch M, Mirlacher M, Koivisto PA, Helin HJ, et al. Expression patterns of potential therapeutic targets in prostate cancer. *Int J Cancer.* 2005;113(4):619-28.
17. Bilalovic N, Sandstad B, Golouh R, Nesland JM, Selak I, Torlakovic EE. CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression. *Mod Pathol.* 2004;17(10):1251-8.
18. Erhuma M, Kobel M, Mustafa T, Wulfänger J, Dralle H, Hoang-Vu C, et al. Expression of neutral endopeptidase (NEP/CD10) on pancreatic tumor cell lines, pancreatitis and pancreatic tumor tissues. *Int J Cancer.* 2007;120(11):2393-400.
19. Taghizadeh-Kermani A, Jafarian AH, Ashabyamin R, Seilanian-Toosi M, Pourali L, Asadi M, et al. The stromal overexpression of CD10 in invasive breast cancer and its association with clinicopathologic factors. *Iran J Cancer Prev.* 2014;7(1):17-21.
20. Jana SH, Jha BM, Patel C, Jana D, Agarwal A. CD10-a new prognostic stromal marker in breast carcinoma, its utility, limitations and role in breast cancer pathogenesis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(4):530-6.