



¹ Murat OKTAY

² Aynur ALBAYRAK SÖNMEZ

² Berrak GÜMÜ KAYA ÖCAL

² Nebiyye GENEL

² Sema HÜCÜMENO LU

² Murat ALPER

**Prostat Adenokarsinomlarında Annexin A2, A7 Ve A11
İmmünohistokimyasal Ekspresyonu ve Prognostik Faktörlerle
İlişkisi**

**Annexin A2, A7 and A11 Immunohistochemical Expression in
Prostate Adenocarcinoma and Relationship with Prognostic
Factors**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayan proteinler olan Annexin ailesinin üyelerinden Annexin A2, A7 ve A11'in prostat adenokarsinomu gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki rolü araştırıldı.

Yöntem: 53 adet prostat adenokarsinomu olgusunda çevre normal doku ve karsinom dokularının iyi temsil edildiği kesitlerde immünohistokimyasal olarak Annexin A2, A7 ve A11 ekspresyonu, çevre normal dokudan farkı ve tümör evresi, tümör derecesi ve diğer prognostik kriterler ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hücre homeostasisinde, membran fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve hücre çoğalmasında etkileri olduğu bilinen Annexin A2, A7 ve A11'in normal prostat dokularında güçlü sitoplazmik ekspresyon gösterdiği ancak prostat adenokarsinomlarında, tümörsüz çevre dokuya oranla anlamlı olarak azalmış ekspresyon gösterdiği saptandı (sırası ile p=0,022; 0,028; 0,033). Gleason skor, yaşı, evre, kapsül invazyonu ve perinöral invazyon ile anlamlı ilişkisi bulunmadı.

Sonuç: Prostat adenokarsinom hücrelerinde gözlenen Annexin A2, A7, A11 ekspresyon azalmasının, tümör hücrelerinin diferansiyasyon kaybı ve invazyon yeteneğini kazanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca özellikle Annexin A2'nin prostat adenokarsinomunun normal dokudan ayırıcı tanısında immünohistokimyasal bir yardımcı olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Prostat adenokarsinomu, Annexin A2, Annexin A7, Annexin A11, immünohistokimya, karsinogenez

ABSTRACT

Purpose: The role of calcium dependent phospholipase binding protein family members Annexin A2, A7 and A11 in the development and progression of prostate cancer was explored.

Methods: Protein expressions of Annexin A2, A7 and A11 were examined by immunohistochemistry in 53 clinicopathologically characterized prostate cancer and peritumoral areas. Difference between cancer and normal tissues was evaluated and relationship with prognostic factors was determined.

Results: The expression of Annexin A2, A7 and A11, effect regulation of membrane functions, cellular homeostasis, and proliferation, were down-regulated in prostate cancer compared with adjacent non-cancerous tissues (respectively p=0,022; 0,028; 0,033). Expression of annexin a2, a7 and a11 did not correlate with age, stage, invasion of capsule and perineural tissue.

Conclusion: the decrease of expression of Annexin A2, A7 and A11 protein in prostate adenocarcinoma can associate with acquired capability of invasion and loss of differentiation of tumor cells. Annexin A2 can be used as immunohistochemical helper in differential diagnosis between normal and carcinomatous tissues on biopsy.

Key words: Prostate adenocarcinoma, Annexin A2, Annexin A7, Annexin A11, immunohistochemistry, carcinogenesis.

G R

Prostat asiner adenokarsinomu (Pca) erkeklerde en sık görülen invaziv kanserdir. Pca onkogenезisi ve progresyonunda çok sayıda genin rolü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalara rağmen genetik özellikleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Annexinler Ca⁺⁺ iyonu varlığında fosfolipidleri bağlama kapasitesi olan, fosforilasyon ve defosforilasyona duyarlı ve fosfolipaz A2'yi baskılama kapasitesi olan bir protein ailesidir. Her biri 5 alfa heliksin kısa halkalarla bağlanmasından meydana gelen 70 aminoasit subdomaini

¹ Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Patoloji Ana Bilim
Dalı, Düzce.

² S.B. Dı kapı Y.B. E itim
Araştırma Hastanesi 2.
Patoloji Kliniği, Ankara.

Submitted/Başvuru tarihi:
17.01.2013

Accepted/Kabul tarihi:
30.03.2013

Registration/Kayıt no:
13 01 271

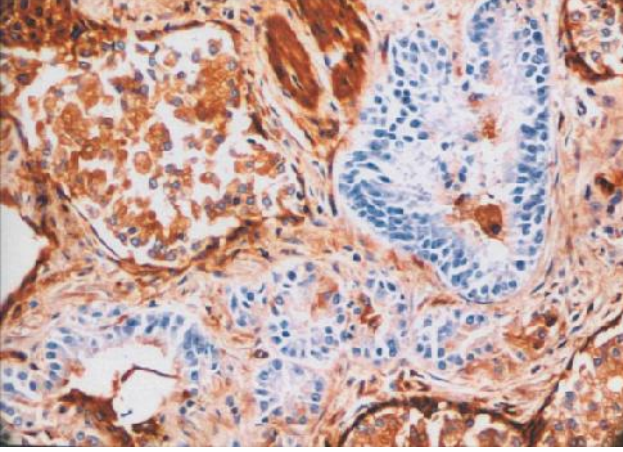
Corresponding Address
/Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Murat OKTAY

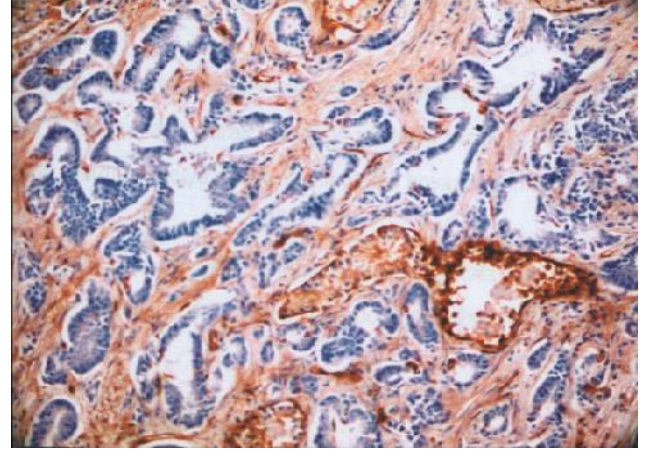
Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Patoloji Ana Bilim
Dalı, Düzce, TÜRK YE.
Mail: drmuratok@gmail.com
Tel: 5053495788

Bu araştırma 20. Ulusal Patoloji
Kongresi'nde poster olarak
sunulmuştur (Eskişehir
Osmangazi Üniversitesi Kongre
Merkezi, Eskişehir) (29 Eylül - 3
Ekim 2010).

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr



Resim 1: Normal prostat glandlarında ve zemindeki kas dokusunda ANX A2 ile kuvvetli sitoplazmik reaksiyon gözlenirken tümörde negatif reaksiyon izlenmektedir (x100).



Resim 2: Normal prostat glandlarında ve üstte sinir dokusunda ANX A2 ile kuvvetli sitoplazmik, tümöral yapılarda negatif reaksiyon izlenmektedir (x200).

'anneksin'i' oluşur. ANX protein ailesinin her üyesinin 4 'anneksin tekrarı' içermesi karakteristiktir. Diğer proteinler ile ilişkileri ve sinyal iletimindeki rolleri sayesinde hücre iskeletinin korunması ve bu iskeletin ekstrasellüler matriksle etkileşimi, büyüme ve doku diferansiyasyonu, inflamasyon ve pıhtılaşma gibi hücresel olaylarda yer alırlar. Çeşitli anneksinlerin; hücre dizilerinin transformasyonu, tümör progresyonu ve metastaz gibi karsinogenez amalarında rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu çalışmada ANX A2, ANX A7, ANX A11'in immünohistokimyasal ekspresyonlarının prostat adenokarsinomlarının karsinogenezinde rollerini araştırmak hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

S.B. Dışkapı Y.B. Etilim Araştırma Hastanesi 2. Patoloji Kliniğinde incelenen 53 radikal prostatektomi materyalinde 63 karsinom alanı çalışmaya alındı. Karsinom ve tümörsüz çevre dokunun iyi izlendiği kesitler seçildi. Annexin A2, Annexin A7 ve Annexin A11 immünohistokimyasal boyamaları tam kesit uygulanıp, immünohistokimyasal çalışmalarda pozitif kontrol olarak Anx A2 için oral mukoza, Anx A7 için adrenal bez ve Anx A11 için epididimis doku kesitleri kullanıldı. Kontrol dokularında Anx A2 için membranöz; Anx A7 ve Anx A11 için membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Her bir doku örneği immünohistokimyasal olarak pozitif boyanmanın yaygınlığı yüzde olarak ve iddeti açısından dört basamaklı skala (0,1,2,3) ile değerlendirilip final skorları aşağıdaki gibi hesaplandı.

Boyanma iddeti:

0, boyanma yok

1, açık sarı granüller

2, açık sarı-kahverengi granüller

3, koyu sarı-kahverengi yoğun granüller

Zayıf skor (I): iddet 1 <%40 veya iddet 2 <%20

Orta skor (II): iddet 1 >%40 veya iddet 2 >%20-%90 veya iddet 3 <%40

Kuvvetli skor (III): iddet 2 >%90 veya iddet 3 >%40

Tüm değerlendirilmeler tek patolog tarafından ve vakanın klinik evre, PSA ve seyri bilinmeden yapıldı.

Bu çalışmada Bakanlık Dışkapı Yıldırım Beyazıt Etilim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden izin alınarak, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

statistik Analiz

Sonuçlar SPSS 15.0 istatistik programı ile değerlendirildi. Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri ile elde edilen sonuçlar için p değeri 0,05'den küçük sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

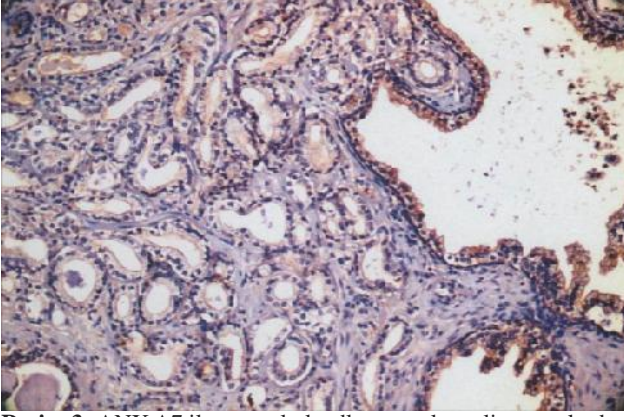
Grubun yaş ortalaması 64,37, en küçük yaş 48, en büyük yaş 80'dir. Olguların Gleason paternlerine göre dağılımı: 2 olguda skor 5 (%3,8), 19 olguda skor 6 (%35,8), 26 olguda skor 7 (%49,1), 2 olguda skor 8 (%3,8), 4 olguda skor 9 (%7,5) şeklindedir. Olguların evrelerine göre dağılımı ise; 19 olgu evre 2 (%35,8), 33 olgu evre 3 (%62,3), 1 olgu evre 4 (%1,9) şeklindedir. Vakaların patolojik T evresi ile Gleason skorları karşılaştırıldığında skor artışı ile evre artışı arasında anlamlı ilişki saptandı (p: ,048).

ANX A2 ile paternlerin 24 ü (%38,1) skor 1, 32'si (%50,8) skor 2, 7'si (%11,1) skor 3 olarak reaksiyon gösterdi. Bu sonuçlarla, normal dokuya göre anlamlı olarak boyanmanın azaldığı saptandı (p: 0,022) (Resim 1 ve 2).

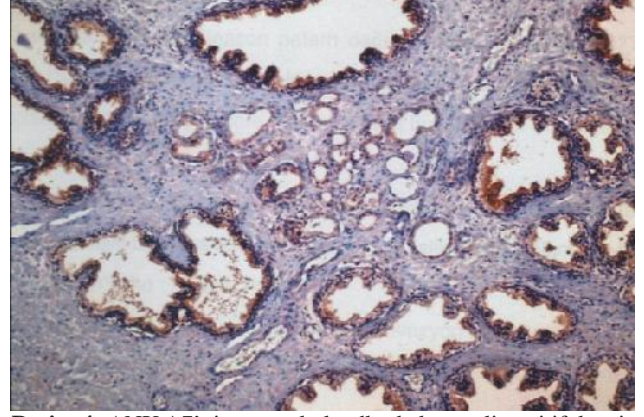
ANX A7 ile paternlerin 34 ü (%51,5) skor 2, 32'si (%48,5) skor 3 olarak reaksiyon gösterdi. Hiç skor 1 boyanma izlenmedi. Bu

Tablo 1: ANX A2, ANX A7 ve ANXA11 skorları ile normal doku, evre, Gleason skor, yaş, kapsül invazyonu ve perinöral invazyon bulgularının ki-kare testi p değeri sonuçları

P skoru	Normal doku	Evre	Gleason skor	Yaş	Kapsül invazyonu	Perinöral invazyon
Annexin A2	0,022	,382	,411	,151	,828	,252
Annexin A7	0,028	,527	,106	,777	,148	,412
Annexin A11	0,031	,860	,836	,337	,669	,436



Resim 3: ANX A7 ile normal glandlara oranla malign yapılarda azalmış reaksiyon (x100).



Resim 4: ANX A7'nin normal glandlarda kuvvetli pozitif, karsinomda zayıf (+1) reaksiyonu (x40).

sonuçlarla, normal dokuya göre anlamlı olarak boyanmanın azaldığı saptandı ($p: 0,028$) (Resim 3 ve 4).

ANX A11 ile paternlerin 17'si (%26,2) skor 2, 48'i (%73,8) skor 3 olarak reaksiyon gösterdi. Hiç skor 1 boyanma izlenmedi. Bu sonuçlarla, normal dokuya göre anlamlı olarak boyanmanın azaldığı saptandı ($p: 0,031$) (Resim 5 ve 6).

ANX A2, ANX A7 ve ANXA11 ile Gleason skor ile boyanma skoru arasında negatif ilişki izlendi, ancak istatistik olarak anlamlı düzeyde değildir. Aynı şekilde ya da evre ve kapsül invazyonu ve perinöral invazyon ile de hafif bir negatif ilişki olsa da anlamlı bulunmadı.

TARTI MA

Erkeklerde en sık görülen kanser olan Pca'nın moleküler patogenezinin aydınlatılması amacıyla yapılan birçok moleküler onkolojik araştırmalar yanı sıra ANX A2, ANX A7, ANX A11'in immünohistokimyasal ekspresyonlarının normal prostat epiteli ve Pca'da farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılık söz konusu proteinlerin, Pca karsinogenezinde rolleri olabileceğini göstermektedir.

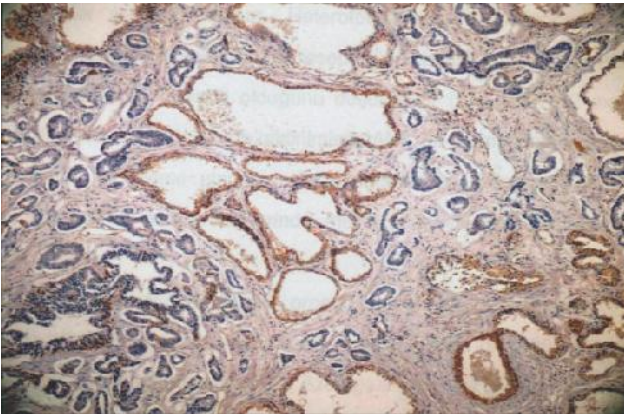
ANX A2 34-36 kDa ağırlığında, hücre proliferasyonu ve membran fizyolojisi gibi olaylarla ilişkili multi fonksiyonel bir proteindir. ANX A2 hücrede sitoplazmada monomer halinde ya da membranda s100a10 ile kompleks oluşturmuş heterotetramerler halinde bulunur. Heterotetramerler, plasminogen, tissue-type plasminogen aktivator ve tenascin C reseptörü gibi etki eder. Bu da extrasellüler matris degradasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). ANX A2 ekspresyonunun bozulması de

tiplerinde bildirilmiştir. ANX A2 normal hepatosit, pankreatik ekzokrin sistem ve meme glandlarında gözlenmezken, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri ve meme kanserinde membranöz ve veya sitoplazmik olarak gözlenir (2,3,4).

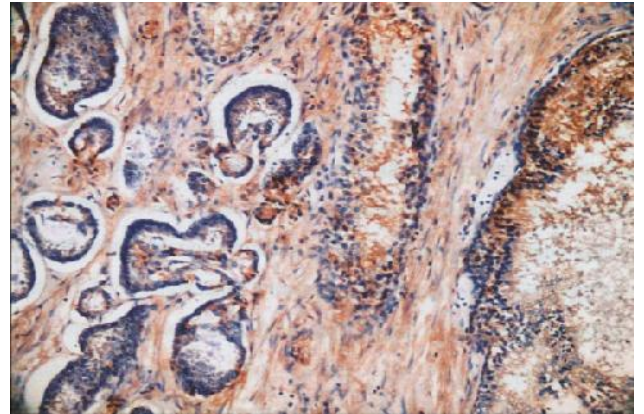
ANX A2 normal görünümülü prostat glandında sitoplazmik ve plazma membranda güçlü ekspresyon olurken prostat karsinomunda düşük düzeyde saptanmıştır (5,6,7). Benzer durum osteosarkom, özofageal skuamöz hücreli karsinom ve baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında da bildirilmiştir (8,9,10). Bu farklılık belki de, ANX A2'nin ekspresyonu u tümörün histolojik orijini, hücredeki lokalizasyonu ve tümör hücresinde atfedilen görevleri nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda ANX A2 ekspresyonunun Pca'da normal glandüler epitele oranla anlamlı olarak azaldığı izlendi. Bu azalma daha önceki yayımlanan sonuçları destekler nitelikte idi. Buda bize Pca tanısında yardımcı bulgu olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak biz ANX A2 immünohistokimyasal çalışmasında Gleason paternleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Bir çalışmada ise ANX A2'nin düşük Gleason skorlu alanlarda ekspresyonunda azalma izlenirken, yüksek Gleason skorlu alanlarda reekspresyon gösterdiği bildirilmiştir (11). ANX A2 muhtemelen hücreler arası etkileşim ve tight-junction formasyonunda rol alır, ekspresyonunun azalması da diskohezyona neden olup, diferansiyasyon kaybı ile ilişkilidir.

ANX A7 kalsiyum bağlayıcı fosfolipid bağlayan proteinler olan Annexin ailesinin üyesidir. Lipid veziküllerini bir araya getirme ve birleştirme yeteneğine sahiptir ve sellüler ekzositozu düzenler (12,13,14). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ekzositozun



Resim 5: ANX A11 ile normal glandlar arasında infiltratör olan tümörde zayıf sitoplazmik boyanma gözlenmektedir (x40).



Resim 6: ANX A11 ile normal glandlarda güçlü membranöz, malign glandlarda zayıf sitoplazmik reaksiyon izlenmektedir (x200).

tümörigenez ile ili kili oldu unu göstermi tir (15). ANX A7 geni insan 10q21 kromozomu üzerinde yerle imlidir. ANX A7 geninin kanser ile spesifik ili kisi Strivastava ve ark. ANX A7 geni alınımı (knockout) farede artımı tümör sıklı nı göstermeleri ile anla ılmı tir (16). Embriyonik homoziğot ANX A7 (-/-) kaybı hayatla ba da maz, heteroziğot fenotipli ANX A7 (+/-) ise kalsiyum sinyalizasyon eksikli i ve gigantizm veya organomegali gibi büyüme bozukluklarına yola açabilir. Ek olarak ANX A7 (+/-) genotip, di er bazı tümör süpresör genlerin, DNA onarım genleri ve apoptozis ili kili genlerin belirgin olarak dü üklü üne e lik eder (17). Mide kanserleri üzerine yapılan bir çalı mada mide ta lı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz adenokarsinomlarda ANX A7 ekspresyonunda kayıp olurken glandüler veya nodüler mide karsinomlarında ekspresyonun korundu u bildirilmi tir (18). Ekspresyon kaybı izledikleri tümörler midenin en az diferansiyasyon tümörleri veya infiltratif tip tümörleridir. Daha önceki bir yayında, azalmı ANX A7 ekspresyonunun tümörlerde yüksek invaziv potansiyelle ili kili oldu unu göstermi tir (19). Çalı mamızda ANX A7 ile Pca'da normal glandüler epitele oranla anlamlı olarak azalma belirlenmi tir. Bu sonuç önceki çalı maları destekler nitelikte idi (20). Pca'da ANX A7 ekspresyonunun azalması ile Gleason skor arasında anlamlı ili ki saptamadık. Ancak literatürde Srivastava ve arkadaş larının çalı masında ANX A7'nin kaybının metastatik ve hormon refrakter tümörlerde primer tümörlere kıyasla daha fazla oldu u ve homoziğot delesyonunun LOH ile gösterdi i saptanıp tümör süpresör gen olarak rol alabilece i bildirilmi tir (20). 2003 yılında Xin ve arkadaş larının yaptı ı derlemede ANX A1,2,4,7,11'in hormon dirençli Pca'da hormon duyarlı Pca'dan daha fazla azald ını göstermi tir. Sonuç olarak çe itli Annexinlerin ölümcül Pca fenotipi geli mesinde rol oynayabilece ini öne sürmü tür (24). Bu bulguların direk Gleason skorla ili kili olmasa da sekonder olarak metastatik ve hormon refrakter tümörlerin yüksek skorlu tümörler olabilece i dü ünülürse, bizim sonuçlarımız ile uyumsuz gibi görünmektedir. Ancak bu uyumsuzluk kısmen vaka sayısının azlı ı, kısmen de vakaların yakın tarihte opere olan hastalar olmasından dolayı olabilir.

ANX A11, 56 kDa a ırında, kalsiyum ba ımlı fosfolipid ba layan proteinler olan Annexin ailesinin, calyclin-associated annexin 50 (CAP-50) olarak da adlandırılan üyesidir (22). Glisin, prolin ve tirozinden zengin uzun bir NH2 bölgesi ile kalsiyum varlı ında, kalsiklin (s100a6) ve apoptoz ba lantılı protein ALG-2 ile ba lan proteinlerdir. Kalsiklin hücre siklusu boyunca de i ken ekspresyon gösterir. ANX A11, hücre döngüsünün sonraki a amalarında profazdan sitokinesise kadar iyi düzenlenmi bir lokalizasyon paterni sergilemektedir. Bu sitokinezisin terminal fazında ANX A11'in önemli bir rolü oldu unu göstermektedir (21,22). Over karsinomunda yapılan bir ara tırmada ANX A11'in immünhistokimyasal ekspresyonunun azalması, rekürrensle ve cisplatin tedavisine dirençle negatif ili kisi bildirilmi tir (23). ANX A11'in Pca'da durumu ile ilgili olarak Xin ve arkadaş larının yaptı ı çalı mada, benign prostat dokusunda ve klinik olarak lokalize Pca'larda kuvvetli olarak eksprese oldu u, ileri evre olgularda ise ekspresyonun dü tü ü bildirilmi tir (24). Ancak bizim çalı mamızda lokalize Pca'da da normal dokuya oranla anlamlı olarak azalmı olarak saptandı.

SONUÇ

ANX A2, ANX A7 ve ANX A11 prostat dokusunda normal luminal epitel hücrelerinde eksprese olurken, Pca'da ekspresyon azalması göstermesi; tümör hücrelerinin diferansiyasyon kaybı ve invazyon yetene i kazanmasında bir basamak oldu unu dü ündürmektedir. Mekanizmanın anla ılması için daha ileri ara tırmalar ile desteklenmesi gereklidir. Ayrıca, özellikle Annexin A2'nin prostat adenokarsinomunun normal dokudan ayırıcı tanısında immünhistokimyasal bir yardımcı olarak kullanılabilce i belirlenmi tir.

TE EKKÜR

Bu çalı ma Sa lık Bakanlı ı Dı kapı Yıldırım Beyazıt E itim ve Ara tırma Hastanesi Bilimsel Çalı maları Destekleme Komisyonu tarafından finanse edilmi tir.

KAYNAKLAR

- Gerke V, Creutz CE, Moss SE. Annexins: linking Ca²⁺ signalling to membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(6): 449-461.
- Frohlich M, Motte P, Galvin K, Takahashi H, Wands J, Ozturk M. Enhanced expression of the protein kinase substrate p36 in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biol* 1990; 10(6): 3216-3223.
- Dreier R, Schmid KW, Gerke V, Riehemann K. Differential expression of annexins I, II and IV in human tissues: an immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 1998; 110(2): 137-148.
- Massey-Harroche D, Mayran N, Maroux S. Polarized localizations of annexins I, II, VI and XIII in epithelial cells of intestinal, hepatic and pancreatic tissues. *J Cell Sci* 1998; 111(Part 20): 3007- 3015.
- Chetcuti A, Margan SH, Russell P, Mann S, Millar DS, Clark SJ, Rogers J, Handelsman DJ, Dong Q. Loss of annexin II heavy and light chains in prostate cancer and its precursors. *Cancer Res* 2001; 61(17): 6331- 6334.
- Banerjee AG, Liu J, Yuan Y, Gopalakrishnan VK, Johansson SL, Dinda AK, Gupta NP, Trevino L, Vishwanatha JK. Expression of biomarkers modulating prostate cancer angiogenesis: differential expression of annexin II in prostate carcinomas from India and USA. *Mol Cancer* 2003; 2: 34.
- Liu JW, Shen JJ, Tanzillo-Swarts A, et al. Annexin II expression is reduced or lost in prostate cancer cells and its re-expression inhibits prostate cancer cell migration. *Oncogene* 2003; 22(10): 1475-1485.
- Gillette JM, Chan DC, Nielsen-Preiss SM. Annexin 2 expression is reduced in human osteosarcoma metastases. *J Cell Biochem* 2004; 92(4): 820-832
- Zhi H, Zhang J, Hu G, Lu J, Wang X, Zhou C, Wu M, Liu Z. The deregulation of arachidonic acid metabolism-related genes in human esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 106(3): 327-333
- Pena-Alonso E, Rodrigo JP, Parra IC, et al. Annexin A2 localizes to the basal epithelial layer and is down-regulated in dysplasia and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2008, 263(1): 89-98.
- Yee D, Narula N, Ramzy I et al. Ornstein, MD. Reduced Annexin II Protein Expression in High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131, 902-908.
- Raynal P, Pollard HB: Annexins: The problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium- and phospholipid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1994, 1197:63-93.
- Nir S, Stutzin A, Pollard HB: Effect of synexin on aggregation and fusion of chromaffin granule ghosts at pH 6. *Biochim Biophys Acta* 1987, 903:309-318.
- Pollard HB, Rojas E, Burns AL: Synexin (ANXA7) and membrane fusion during the process of exocytotic secretion. *Prog Brain Res* 1992, 92:247-255.
- Palmer RE, Lee SB, Wong JC, et al.: Induction of BAIAP3 by the EWS-WT1 chimeric fusion implicates regulated exocytosis in tumorigenesis. *Cancer Cell* 2002, 2:497-505.
- Strivastava M, Atwater I, Glasman M, et al. Defects in inositol 1,4,5-triphosphate receptor expression, Ca²⁺ signaling, and insulin secretion in the ANX A7 (+/-)knockout mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:13783-13788.

17. Srivastava M, Montagna C, Leighton X, et al. Haploinsufficiency of ANXA7 tumor suppressor gene and consequent genomic instability promotes tumorigenesis in the ANXA7(+/-) mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:14287–14292.
18. Ping-i H, Ming-Shyan H, The significance of ANX A7 expression and its correlation with poor cellular differentiation and enhanced metastatic potential of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008, 97:609-614.
19. Srivasta M, Torosyan Y, Raffeld M, et al. ANX a7 expression represents hormone-relevant tumor suppression in different cancers. *Int J Cancer*; 121:2628-2636. 2007
20. Srivastava M, Bubendorf L, Srikantan V, et al. ANX7, a candidate tumor suppressor gene for prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 98(8):4575-80. 2001
21. Tomas A, Moss SE, Calcium and cell cycle dependent association of annexin 11 with the nuclear envelope. *J Biol Chem* 2003, 278:20210-20216.
22. Tomas A, Clare F, Moss SE, Annexin 11 is required for midbody formation and completion of the terminal phase of cytokinesis. *J Cell Biol* 2004, 165:813-822.
23. Song J, Shih IeM, Salani R, Chan DW, Zhang Z. Annexin XI is associated with cisplatin resistance and related to tumor recurrence in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007, 13:6842-9.
24. Xin W, Rhodes DR, Ingold C, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Dysregulation of the annexin family protein family is associated with prostate cancer progression. *Am. J. Pathol* 2003, 162:255-61.