

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTATA AIT BENIGN GLANDÜLER YAPILAR,  
YÜKSEK DERECELİ PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL  
NEOPLAZI VE ADENOKARSİNOMLARDA IMP-3  
EKSPRESYONUNUN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HÜLYA TOSUN YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR. NILAY ŞEN TÜRK**

**DENİZLİ-2011**

Yrd.Doç.Dr.Nilay ŞEN TÜRK danışmanlığında, Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM tarafından yapılan "Prostata Ait Benign Glandüler Yapılar, Yüksek Dereceli Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi ve Adenokarsinomlarda IMP-3 Ekspresyonunun Belirlenmesi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Nagihan Yalçın

ÜYE Prof.Dr.Neşe ÇALLI DEMİRKAN

ÜYE Yard.Doç.Dr.Nilay ŞEN TÜRK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

20 06 2014  
N. N. N.

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## **TEŞEKKÜR**

Tezim süresince bana yardım eden başta danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nilay Şen Türk olmak üzere Anabilim Dalımızın diğer öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım, laboratuvar teknikerleri ve her zaman yanımda olan sevgili eşim, annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>PROSTAT ANATOMİSİ</b> .....	2
<b>ZONAL ANATOMİ</b> .....	2
<b>PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ</b> .....	3
<b>PROSTAT KANSERİ</b> .....	3
<b>Epidemiyoloji</b> .....	3
<b>Etiyoloji</b> .....	3
<b>Klinik Bulgular ve Tanı</b> .....	4
<b>Makroskopik Bulgular</b> .....	4
<b>Mikroskopik Bulgular</b> .....	6
<b>Tümör Yayılımı ve Evreleme</b> .....	7
<b>Prostat Adenokarsinomunda Derecelendirme</b> .....	9
<b>Tedavi ve Prognostik Faktörler</b> .....	9
<b>Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi</b> .....	10
<b>Patogenez</b> .....	10
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	14
<b>BULGULAR</b> .....	16
<b>TARTIŞMA</b> .....	20
<b>SONUÇLAR</b> .....	28
<b>ÖZET</b> .....	30
<b>YABANCI DİL ÖZETİ</b> .....	31
<b>KAYNAKLAR</b> .....	32

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

<b>Şekil-1</b>	IMP-3 ekspresyonu a) pozitif kontrol; akciğer, nöroendokrin kanser (x20), b) prostat kanserinde iç kontrol (x20), c) Grade 2 prostat adenokarsinomu (x10), d) Grade 3-4 prostat adenokarsinomu (x20), e) Yüksek dereceli PIN (x40) .....	19
----------------	--	----

## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo – 1</b> Prostat kanserlerinin 2004 Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflaması.....	5
<b>Tablo – 2</b> Prostat adenokarsinomlarının mikroskopik değerlendirilmesinde yardımcı tanı kriterleri.....	6
<b>Tablo – 3</b> Prostat adenokarsinomunun mikroskopik ayırıcı tanısı.....	7
<b>Tablo – 4</b> Prostat adenokarsinomlarının TNM evrelendirilmesi.....	8
<b>Tablo – 5</b> Prostat adenokarsinomunda prognostik faktörler .....	10
<b>Tablo – 6</b> Çalışmada yer alan olgulara ait histopatolojik bulgular.....	17
<b>Tablo – 7</b> Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre patolojik evreleri.....	18
<b>Tablo – 8</b> Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre perinöral invazyon durumu.....	18
<b>Tablo – 9</b> Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre yüksek dereceli PIN varlığı.....	18
<b>Tablo – 10</b> Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre cerrahi sınır durumu.....	18
<b>Tablo – 11</b> Farklı dokulardaki IMP-3 ekspresyon durumu.....	24

## KISALTMALAR

<b>PIN</b>	: Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>TNM</b>	: Tümör, lenf nodu, metastaz sistemi
<b>IMP</b>	: <i>İnsulin-like growth factor-II mRNA binding protein</i>
<b>BPH</b>	: Benign Prostat Hiperplazisi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>PSAP</b>	: Prostat Spesifik Asit Fosfataz
<b>AMACR</b>	: <i>α-methylacyl-Coa racemase</i>
<b>YMAS</b>	: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin
<b>GSTP1</b>	: <i>Glutathione S-transferance Class P gene</i>
<b>GST</b>	: Glutatyon S-transferaz
<b>PTEN</b>	: <i>Phosphatase and tensin homolog</i>
<b>PI3K/AKT</b>	: <i>Phosphatidylinositol 3'-kinase/protein kinase B</i>
<b>CDKN1b</b>	: <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B</i>
<b>PSCA</b>	: <i>Prostate stem cell antigen</i>
<b>AR</b>	: Androjen reseptörü
<b>ETS</b>	: <i>E twenty-six</i>
<b>IGF</b>	: <i>İnsulin-like growth factor</i>
<b>DHT</b>	: Dihidrotestesteron

## GİRİŞ

Prostat adenokarsinomu, gelişmiş ülkelerde erkeklerde, kansere bağlı ölümler sıralamasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1, 2). Prostat adenokarsinomunu tanısı alan olguların %75'i 65 yaş ve üstündedir (1, 3, 4). Prostat kanserlerinin etyopatogenezi hala net olarak bilinmemekle birlikte, hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin tümörün patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (4, 5). Ayrıca, yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (PIN)'ler prostat adenokarsinomlarının öncül lezyonu olarak kabul edilmektedir (1-3). Günümüzde prostat karsinomlarında tanımlanan prognostik faktörler içinde preoperatif serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri, tümör, lenf nodu, metastaz sistemi (TNM) esas alınarak evreleme, histopatolojik derece ve cerrahi sınırlar klinik olarak hasta takibinde en önemli ve faydalı parametreleri oluşturmaktadır (1, 4).

Son yıllarda birçok solid organ tümöründe ekspresyon durumu araştırılan *insulin-like growth factor-II mRNA binding protein* (IMP) ailesinin bir üyesi olan IMP-3, malign tümörlerde esas olarak hücrel proliferasyon, adezyon ve invazyondan sorumlu tutulmaktadır (6-9). Bilgilerimize göre literatürde, IMP-3 ekspresyon durumu son yıllarda farklı organ ve dokularda -ürogenital sistemde böbrek ve mesanede- araştırılmasına rağmen, prostat adenokarsinomlarında IMP-3 ekspresyon durumu ile ilgili olarak sadece bir çalışma bulunmaktadır (10-17).

Bu çalışmada amacımız, prostat adenokarsinomlarında ve buna eşlik eden yüksek dereceli PIN alanları ile benign glandüler yapılarda IMP-3 ekspresyon durumunu belirleyerek, prostat adenokarsinomlarının gelişme sürecinde IMP-3 ekspresyonunun malign transformasyondaki rolünü araştırmaktır. Ayrıca, IMP-3 ekspresyon durumunu klinikopatolojik parametrelerle (yaş, preoperatif serum PSA düzeyi, Gleason skoru, histopatolojik derece, perinöral invazyon durumu ve cerrahi sınır) karşılaştırmaktır. Gruplar arasında ekspresyon yönünden anlamlı farklılık bulunduğu takdirde, IMP-3'ün prostat adenokarsinomlarının tanısında rutin uygulamada kullanılacak bir immünohistokimyasal belirleyici olabileceği düşünülmektedir.



## GENEL BİLGİLER

### PROSTAT ANATOMİSİ

Prostat, mesane boynu ile ürogenital diyafram arasında gerçek pelviste yer almaktadır (19). Prostatın ortalama ağırlığı 20 gr (18-40 gr) olup, ters çevrilmiş piramide benzemektedir. Prostatın ağırlığı, diferansiyasyonuna ve testiste sentezlenen androjenik hormonlara bağlıdır (1, 3). Üretranın pars prostatika bölümünün çevresinde yer alan prostat glandının *basis prostatae* adı verilen tabanı yukarıda, mesanenin arka alt yüzü altında; *apex prostatae* adı verilen tepesi aşağıda, diafragma ürogenitalenin üst yüzeyinde yer almaktadır. *Facies anterior*, simfizis pubisin arkasında, *facies posterior* rektumun önünde bulunmaktadır (19).

### ZONAL ANATOMİ

Prostat, en çok kabul gören Mc Neal'in anatomik modeline göre, prostatik üretra ön planda tutularak, dört farklı bölgeye ayrılmaktadır. Glandın ventral yüzeyinde yer alan anterior fibromusküler bölge, %30'luk nonglandüler bölümünü oluşturmaktadır. Bu alanda preprostatik sfinkter, çizgili kastan oluşan sfinkter, anterior fibromusküler stroma ve prostat kapsülü yer almaktadır (20).

Prostatın %70'lik glandüler bölümü santral zon, periferal zon ve transizyonel zonu içermektedir (3, 5, 21). Santral zon, apeksi verumontanumda, tabanı mesane boynunda, ters bir koni şeklinde, ejakülatuar duktusları sarmaktadır. Santral zon kökenli primer tümöral tutulum %1-5 dolayındadır (5, 21). Periferal zon, glandüler prostat dokusunun %70'ini oluşturmaktadır. Prostat bezinin taban kısmında, santral ve transizyonel zonu çevreleyerek, distalde posterior, posterolateral ve lateral yönde uzanarak distal prostatik üretrayı sarmaktadır. Periferal zon, karsinom ve PIN'in en sık görüldüğü bölgedir. Karsinomların %70-75'i bu zondan köken almaktadır. Ayrıca kronik inflamasyon ve atrofi de en sık bu zonda görülmektedir (3, 21). Transizyonel zon, proksimal prostatik üretra etrafında yerleşerek üretraya lateral olan iki küçük lobtan oluşmaktadır. Preprostatik bölgenin en önemli kısmı olan transizyonel zon, benign prostat hiperplazilerinin (BPH) en sık görüldüğü bölgedir. Prostat karsinomlarının yaklaşık %15-20'si transizyonel zondan köken almaktadır (21).

## **PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ**

Prostatik üretra epiteli, ürogenital sinüs endodermi, ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezenkimal doku, mezonefrik kanal kökenlidir (5, 18).

Prostat epitelyal ve stromal hücrelerden oluşmaktadır. Epitelyal hücreler, prostatik üretraya açılan primer duktuslarla başlayan, asinuslarla sonlanan yapıları döşemektedir. Prostatın epitel hücreleri ürotelyal hücreler, sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücrelerden oluşmaktadır. Stromal hücreler, çizgili ve düz kas hücreleri, fibroblastlar, nöral ve endotelyal hücreleri içermektedir (3, 20).

## **PROSTAT KANSERİ**

### **Epidemiyoloji**

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde erkeklerde, kutanöz maligniteler hariç, en sık görülen malignensidir (1, 2). Prostat kanserinin insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve olguların %75'i, 65 yaş ve üstündedir (1, 4). Çocuk, adolosan ve genç erişkinlerde oldukça nadirdir (1, 2, 5). Prostat kanserlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 Histolojik Sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (4).

Prostat kanserinde insidans ve mortalite açısından coğrafi farklılıklar sık görülmektedir. Dünyada prostat kanser insidans hızının en yüksek olduğu nüfus grubu, ABD'de yaşayan zencilerdir. Prostat kanserine, Uzakdoğu'da nadir rastlanmaktadır (1, 3, 4). Ülkemizde prostat kanser insidansı konusunda net veriler yoktur. Fidaner ve ark'larının 1993-94 yılları arasında yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir'deki insidans hızı yüzde 9,1 olarak bildirilmiştir (22).

### **Etiyoloji**

Prostat kanserinin etyopatogenezi hala net olarak bilinmemekle birlikte, hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin tümörün patogeneziinde rol oynadığı düşünülmektedir. Prostat kanseri gelişmesinde ve büyümesinde erkek seks hormonları en önemli rolü oynamaktadır (1, 4). Ergenlik döneminden önce kastrasyon yapılan erkeklerde ve 5- $\alpha$  redüktaz eksikliği olan erkek psödohermafroditlerde prostat karsinomu gelişmemektedir (1).

Prostat kanserinde etnik gruplar arasındaki belirgin farklılıklar, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine bağlanmaktadır. Genetik faktörler, ırklar arasında gözlemlenen farklılıkları açıklayan esas faktörlerdir. Bunu destekleyen, aile öyküsü olanlarda bu riskin artmış olmasıdır (1, 4). Prostat kanserindeki çevresel risk faktörleri iyi anlaşılmasına rağmen, birçok çalışmada prostat kanseri gelişiminde diyetle alınan kırmızı et ve obezitenin etkili olabileceği bildirilmiştir (2, 4).

### **Klinik Bulgular ve Tanı**

Prostat adenokarsinomları, periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde gelişmesinden dolayı, erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Bu olgular, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum PSA düzeyi ile tespit edilebilmektedir (2). Lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığa bağlı obstrüktif ve irritatif işeme semptomları, pelvik ağrı, rektal kanama ve obstrüksiyon, kemik ağrıları görülebilmektedir (3, 4).

PSA, prostatik duktus ve asinuslarını döşeyen epitelyal hücrelerde üretilerek prostatik duktal sisteme direkt olarak salgılanmaktadır. PSA, prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan yararlı bir biokimyasal belirleyicidir (1, 2). Serum PSA değerleri, hastanın yaşına, ırkına ve diğer faktörlere göre değişkenlik göstermektedir (1, 5).

Prostat adenokarsinomunu saptamada rektal muayene pratik ve güvenilir yöntem olmakla birlikte, tanı için rektal muayene, transrektal ultrasonografi ve serum PSA değerinin ölçümünü içeren üçlü kombinasyon, erken prostat kanserini saptamada değerlidir (1, 2, 4). Ancak, kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir (1).

### **Makroskopik Bulgular**

Prostatektomi materyallerinde tümörün kesit yüzü sert, solid, düzensiz sınırlı, genellikle kirli beyaz veya sarı renklidir. Hemoraji ve nekroz nadirdir (4).

**Tablo-1:** Prostat kanserlerinin 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Epiteliyal tümörler	Mezenkimal tümörler
Glandüler neoplazmlar	Leiomyosarkom
Asiner adenokarsinom	Rabdomyosarkom
Asiner adenokarsinom	Kondrosarkom
Pseudohiperplastik	Anjiosarkom
Foamy	Malign fibröz histiyositom
Kolloid	Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Signet ring	Hemanjiom
Onkositik	Kondrom
Lenfoepiteliyoma benzeri	Leiomyom
Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom	Granüler hücreli tümör
Prostatik intraepiteliyal neoplazi (PIN)	Hemanjioperistom
Prostatik intraepiteliyal neoplazi (PIN III)	Soliter fibröz tümör
Duktal adenokarsinom	Hematolenfoid tümörler
Kribriform	Lenfoma
Papiller	Lösemi
Solid	Değişik tümörler
Ürotelyal tümör	Kistadenom
Ürotelyal karsinom	Nöroblastom ( <i>Willm's</i> tümörü)
Skvamöz tümörler	Rabdoid tümör
Adenoskvamöz karsinom	Germ hücreli tümör
Skvamöz hücreli karsinom	Yolk salk
Bazal hücreli tümörler	Seminom
Bazal hücreli adenom	Embriyonel karsinom&teratom
Bazal hücreli karsinom	Koryokarsinom
Nöroendokrin tümörler	Berrak hücreli adenokarsinom
Endokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	Melanom
Karsinoid tümörler	Metastatik tümörler
Küçük hücreli karsinom	
Paraganglioma	
Nöroblastoma	
Prostatik stromal tümör	
Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör	
Stromal sarkom	

## Mikroskopik Bulgular

Prostat adenokarsinomları histogenetik olarak periferik (sekonder) duktus ve asinilerin adenokarsinomu ve büyük (primer) duktusların adenokarsinomu olmak üzere iki büyük gruba ayrılmaktadır. Tümörlerin çoğu birinci grupta olmasına rağmen, bu iki grup sıklıkla birlikte görülmektedir (1).

Biyopsi materyalinde adenokarsinomların çoğu histolojik olarak iyi sınırlı, kolaylıkla seçilebilen glandüler yapılar şeklindedir. Neoplastik glandlar, tipik olarak benign glandlardan daha küçüktür, tek sıralı, amfofilik sitoplazmalı, küboidal veya kolumnar hücrelerle döşelidirler. Ayrıca, neoplastik glandlarda bazal hücre tabakası görülmemektedir. Nükleus büyüktür ve eozinofilik nükleolus içermektedir (1-3, 5). Prostat adenokarsinomlarının mikroskopik değerlendirilmesinde yardımcı tanı kriterleri Tablo 2’te özetlenmiştir (2, 3).

**Tablo-2:** Prostat adenokarsinomlarının mikroskopik değerlendirilmesinde yardımcı tanı kriterleri

---

İntalüminal müsin sekresyonu
Pembe amorf sekresyon
İntralüminal kristaloidler
Kollajenöz mikronodüller
Perinöral invazyon
Lenfovasküler invazyon
Adipo dokuda tümör

---

Prostat adenokarsinomları için orta çaplı glandlar, küçük glandlar, diffüz tek hücre infiltrasyonu ve kribriform yapı şeklinde dört mikroskopik patern tanımlanmıştır (1, 2). Önemli olan, ister tek bir patern, isterse de kombine paterne sahip tümörlerde Gleason skorumun uygulanmasıdır (1, 2, 4, 5). Prostat adenokarsinomunun mikroskopik ayırıcı tanısında yer alan antiteler Tablo 3’te yer almaktadır (1, 3, 5).

Tanı amaçlı kullanılacak immunohistokimyasal antikorlar, PSA, Prostat Spesifik Asit Fosfataz (PSAP), *α-methylacyl-Coa racemase* (AMACR), Yüksek Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin (YMAS) ve p63’tür (1, 4). PSA, prostat

adenokarsinomunu saptamada yararlı bir belirleyicidir. Bazal hücreler, seminal vezikül ve ejakülatuar duktus glandüler hücrelerinde ve ürotelyal hücrelerde ekspresyonu izlenmemektedir. PSAP'ın kullanımı PSA ile benzer olup, primer olarak PSA negatif, şüpheli prostat adenokarsinomları için kullanılması önerilmektedir (4). AMACR, sıklıkla prostat kanserinde glandüler hücrelerde sitoplazmik eksprese edilen bir belirleyicidir. AMACR, prostat kanserine spesifik olmayıp, prostat kanserinden şüphelenilen durumlarda bazal hücre belirleyicisi ile kombine kullanılmalıdır (4, 23). Bazal hücrelere spesifik belirleyici olan YMAS ve p63, prostat adenokarsinomunda bazal hücre yokluğunu göstermek için yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Fakat p63, YMAS'a göre daha sensitif ve daha spesifiktir (4, 5).

**Tablo – 3:** Prostat adenokarsinomunun mikroskopik ayırıcı tanısı

---

Lobüler atrofi (postatrofik hiperplazi)
Kolesterol yüklü makrofajlar
Radyasyona atipisi
Bazal hücre hiperplazisi
Transizyonel hücre hiperplazisi
Skumöz metaplazi
Kribriform hiperplazi
Nefrojenik adenom
Sklerozan adenozis
Vezikula seminalis, ejakülatuar duktus dokusu, <i>Cowper</i> glandları ve paraganglia
Atipik adenomatöz hiperplazi (Adenozis)

---

### **Tümör Yayılımı ve Evreleme**

Lokal ekstraprostatik yayılım, periferal zonda yerleşen karsinomlarda posterolateral bölgeye, transizyonel zonda yerleşen karsinomlarda glandın anterior kısmına doğru görülmektedir (4). Prostat adenokarsinomu, metastazını en sık obturator ve hipogastrik bölgesel lenf düğümlerine, pelvis kemiklerine, aksial iskelet sistemine yapmaktadır. Visseral metastazlar, akciğer ve karaciğerdir (1, 4).

Prostat adenokarsinomunu evrelemedeki amaç, prognozu tayin etmek ve uygun tedaviyi belirlemektir. Prostat adenokarsinomunun klinik ve patolojik evrenmesinde ise tercih edilen TNM evreleme sistemidir (Tablo 4) (2, 4).

**Tablo-4:** Prostat adenokarsinomlarının TNM evrelendirilmesi

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: Palpe edilmeyen, klinik ve görüntülemeye görülmeyen tümör

T1a: Rezeke edilen dokuların %5'inden azında insidental tümör

T1b: Rezeke edilen dokuların %5'inden çoğunda insidental tümör

T1c: İğne biyopsisinde tanı konan tümör (PSA yüksekliği nedeniyle)

T2: Prostata sınırlı tümör

T2a: Bir lobun yarısını veya daha azını kaplayan tümör

T2b: Sadece bir lobun yarısından fazlasını kaplayan tümör

T2c: Her iki lobta yer alan tümör

T3: Prostat dışına yayılan tümör

T3a: Ekstrakapsüler yayılım ( unilaterale veya bilateral)

T3b: Vezikula seminalis (ler) invazyonu

T4: Vezikula seminalis dışı komşu yapılara invaze veya fiske etmiş tümör (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve pelvik duvar)

Lenf nodu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodülleri

M1b: Kemik (ler)

M1c: Diğer bölgeler

G: Histopatolojik Değerlendirme

Gx: Grade değerlendirilememiştir

G1: İyi diferansiye (Gleason Skor 2-4)

G2: Orta diferansiye (Gleason Skor 5-6)

G3-4: Kötü diferansiye (Gleason Skor 7-10)

Evrelendirme

Evre 1: T1a-N0-M0-G1

Evre 2: T1a-N0-M0-G2,3-4

T1b,c-N0-M0-Herhangi bir G

T1,T2-N0-M0-Herhangi bir G

Evre III: T3-N0-M0-Herhangi bir G

Evre IV: T4-N0-M0-Herhangi bir G

Herhangi bir T-N1-M0-Herhangi bir G

Herhangi bir T-Herhangi bir N-M1-Herhangi bir G

## **Prostat Adenokarsinomunda Derecelendirme**

Prostat adenokarsinomunun değerlendirilmesinde en çok kabul gören Gleason skorlama sistemi, prostat kanserinin kuvvetli prognostik faktörlerinden birisini oluşturmaktadır (2, 4). Gleason skorlama sistemi, tümörün küçük büyütmeye tespit edilen, glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin, stroma ile ilişkisine dayanmaktadır. Sitolojik özellikler, tümör derecelendirmesinde rol oynamamaktadır (2-5). Tümör, glandüler diferansiyasyon ve büyüme paternine göre 1'den 5'e kadar skorlanmaktadır. 1 en iyi diferansiyasyonu, 5 en kötü diferansiyasyonu göstermektedir. En sık görülen primer ve ikinci en sıklıkta görülen sekonder yapısal paternlerin toplamı ile Gleason skoru elde edilmektedir (2-5).

## **Tedavi ve Prognostik Faktörler**

Lokalize prostat karsinomlarında tedavi seçenekleri radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi, hormonal tedavi ve herhangi bir tedavi vermeden izlem - ertelenmiş tedavi- şeklindedir. Transüretral rezeksiyon materyallerinde insidental olarak saptanan karsinom ile tümör miktarı düşük ve iyi diferansiye olgularda genellikle ek tedaviye gerek görülmemektedir (1, 4). Hormonal tedavi seçenekleri estrogen, LH analogları, RH analogları ve antiandrojen tedaviler ile bilateral orşiektomidir (1, 2, 4).

Amerikan Patoloji Topluluğu tarafından prognostik faktörler 3 kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 5). Preoperatif serum PSA düzeyi, prostat kanserini hem saptamada, hem de izleminde önemli rol oynamaktadır (1, 2, 4). Gleason skorlaması ile elde edilen histopatolojik derece, klinik ve patolojik evreyle direkt ilişkili olup, cerrahi tedavi sonrası progresyonu göstermede güçlü belirteçlerden birini oluşturmaktadır (1, 2, 5). TNM evresi, prognozla ilişkili en önemli prognostik faktör olup, evreleme yaparken tümör volumü, prostat kapsülü, seminal veziküllerin durumu ve lenf nodülleri de değerlendirilmektedir (1, 2, 4). Tümörün rekürrensiyle tümörün volumü, prostatik kapsül invazyon durumu ve derecesi arasında güçlü ilişki bulunmaktadır (1, 2). Yapılan çok sayıda araştırmada, özellikle cerrahi sınır pozitifliği ile tümörün progresyonu arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir (1, 4).



**Tablo-5:** Prostat adenokarsinomunda prognostik faktörler

	<b>Tanım</b>	<b>Prognostik faktörler</b>
<b>Kategori 1</b>	Prognostik önemi ve klinik hasta izleminde faydalı olduğu ispatlanmış faktörler	Preoperatif serum PSA düzeyi Gleason skoru (histopatolojik derece) TNM evresi Cerrahi sınırlar
<b>Kategori 2</b>	Biyolojik ve klinik olarak yoğun şekilde çalışılmış fakat istatistiksel olarak güçlü çalışmalarla önemi ispatlanamamış faktörler	Tümör volumu Histolojik tipi DNA ploidi
<b>Kategori 3</b>	Prognostik değerini ortaya koymak için yeterli çalışma yapılmamış faktörler	Perinöral invazyon Nöroendokrin diferansiyasyon Mikrodamar dansitesi Ploidi dışındaki nükleer özellikler Onkogenler Tümör süpresör genler

### **Prostatik İntraepitelyal Neoplazi**

PIN, yapısal olarak benign ancak, sitolojik olarak atipik hücrelerle döşeli büyük duktus ve asinulardan oluşmaktadır (5). Hücreler kalabalıklaşma ve sıralanma artışı, nükleer büyüme, pleomorfizm ve nükleolus varlığı esas alınarak düşük dereceli ve yüksek dereceli PIN olarak iki gruba ayrılmaktadır. Yüksek dereceli PIN’da nükleol belirginliği esas alınmaktadır (1, 3, 5). Yüksek dereceli PIN, sıklıkla periferik zonda multifokal odaklar şeklinde görülmekte ve yaşla birlikte görülme insidansı artmaktadır (2, 3). Yüksek dereceli PIN, prostat adenokarsinomlarının öncül lezyonu olarak kabul edilmekte ve çoğu prostat adenokarsinomuna eşlik etmektedir (2-5).

### **Patogenez**

Yüksek Dereceli PIN ve prostat kanserinde benzer genetik değişiklikler görülmektedir (2). Her ikisinde de diğer kanserlerdekine benzer şekilde, birçok somatik genomik değişiklik mevcuttur. Bazı somatik değişiklikler genetik olup, nokta mutasyonları, delesyonlar, amplifikasyonlar ve translokasyonlar şeklindedir. Diğer değişiklikler epigenetik olup, en önemlileri DNA metilasyonu ve histon modifikasyonundaki değişikliklerdir (24-26).

## **Somatik Epigenetik Değişiklikler**

Yegnasubramanian ve ark.'ları polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle yaptıkları çalışmada, prostat kanserlerinde normal prostat dokusuna kıyasla, GSTP1, APC, RASSF1a, PTGS2 ve MDR1 genlerinde daha dikkat çekici olmak üzere, 16 farklı gende hipermetilasyon görüldüğünü belirtmişlerdir (27).

**Glutathione S-transferance Class P gene (GSTP1):** Prostat kanserlerinde oldukça sık rastlanan somatik epigenetik değişiklik olup, *Glutathione S-transferance* (GST) genlerinin kodladığı GST enzimleri, oksidan maddelerin detoksifikasyonundan sorumludurlar. GSTP1 eksikliği veya yokluğu prostat kanserinde ve PIN'da erken saptanan genetik değişikliklerden birisini oluşturmaktadır (24-26).

## **Somatik Genetik Değişiklikler**

Prostat kanserlerinde kromozomal ve subkromozomal düzeyde genetik değişiklikler görülmektedir. Bu kromozomal değişiklikler 8p, 10q, 13q, 16q kromozomlarında kayıp, 22q kromozomunda yeniden düzenlenme ve 7p, 7q, 8q ve Xq'da rekürren gen kazanımları şeklindedir (25, 26).

**Telomer kısalması:** Telomerler kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizileri olup, kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlamaktadır. Telomer kısalması, erken prostat kanserinde görülen ve hastalığın ilerlemesine yol açan kromozomal instabiliteyi sağlayan bir özellik gibi gözükmemektedir (25, 28).

**Tümör supresör gen ve heterozigozite kaybı:** 8p21.2 kromozomunda yerleşen birçok genden biri olan NKX3.1 proteini, prostata spesifik olup normal prostat gelişimi için gereklidir. 8p kromozomu delesyonu sonucu NKX3.1 protein ekspresyonu azalarak yüksek dereceli PIN ve prostat kanseri gelişmektedir (24, 25).

**Phosphatase and tensin homolog (PTEN) geni:** Kromozom 10q23'te lokalize tümör baskılayıcı gen PTEN, *Phosphatidylinositol 3'-kinase/protein kinase*

*B* (PI3K/AKT) sinyal yolağını inhibe ederek hücre siklus progresyonunda ve survisinde rol oynamaktadır (25).

**p27:** Prostat kanserinde p27'nin eksikliğinde, hücre siklusunda arrest gelişmektedir. *Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B* (CDKN1b) geninin kodladığı p27<sup>Kip1</sup> seviyesi, prostat kanserinde ve yüksek dereceli PIN'da düşmektedir (25).

### **Kromozomal Kazanım Bölgelerinde Gen Hedefleri**

**c-myc:** c-myc proteini, nükleer transkripsiyon faktörü olup hücre siklus progresyonu, protein sentezi ve mitokondriyal fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Özellikle metastatik ve yüksek histolojik dereceli prostat kanserlerinde, c-myc geninin lokalize olduğu 8q24 kromozomunda amplifikasyon görülmektedir (25).

***Prostate stemm cell antigen (PSCA):*** 8q kromozomunda lokalize PSCA proteini, benign prostat dokusunda bulunmakta ve prostat kanserinde amplifikasyon göstermektedir (24).

### **Onkogenler/ Büyüme Destekleyen Genler**

**Androjen reseptörü (AR):** Prostatın normal büyüme ve gelişim sürecinde androjenik hormonların kritik önemi bulunmaktadır (1, 4). Androjen sinyali, ligand-bağımlı bir transkripsiyon faktörü olan AR aracılığıyla olmaktadır. Yüksek dereceli PIN ve adenokarsinomlarda tümörü oluşturan hücrelerde, AR daha yüksek oranlarda eksprese edilmektedir (25).

**Prostat kanserinde gen füzyonu:** Androjen regüle transmembran serin proteaz füzyon geni olan TMRSS2 ve onkojen transkripsiyon faktör *E twenty-six* (ETS ailesi) füzyonu prostat kanserlerinde sıklıkla görülmektedir (29). ETS ailesi tarafından kodlanan bu transkripsiyon faktörlerinin, aşırı ekspresyonu, özellikle agresif gelişim gösteren prostat kanserlerinde gösterilmiştir (30).

**AMACR:** Mitokondriyal ve peroksizomal bir protein olup, dallanmış zincir yağ asidi türevlerinin  $\beta$  oksidasyonu ve safra asidi biosentezinde görevlidir. AMACR'nin kanser hücrelerinde aşırı ekspresyonu görülmektedir (4).

**Hepsin:** Ekstrasellüler ve hücre yüzey proteazı olup normal dokunun hemostazında ve gelişmesinde görev almaktadır (31). Benign prostat ve BPH ile kıyaslandığında *Hepsin*, lokalize ve metastatik prostat kanserlerinde aşırı ekspresyon göstermektedir. Ayrıca, yüksek dereceli PIN olgularında da aşırı ekspresyonu gösterilmiş, erken evre prostat kanser gelişiminde *Hepsin* disregülasyonu bildirilmiştir (4).

**İnsülin:** İnsülinin hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozisi etkileyerek kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişiminde insülin, sempatik uyarıcı etki, seks hormon metabolizması, *Insulin-like growth factor* (IGF) yolağı, sinyal iletim yolağı, dislipidemi ve inflamasyon üzerinden çeşitli mekanizmalarla etki göstermektedir (32). Hammarsten ve ark.'ları BPH tanılı prostat materyallerinde yaptıkları çalışmada, hiperinsülineminin katekolamin seviyesini yükselttiğini ve bunun prostat hücrelerinin büyümesi üzerine trofik etki oluşturarak, apoptoz sürecini yavaşlatabileceğini öne sürmüşlerdir (33). İnsülinin karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin sentezini baskılaması, prostat hücrelerine etki eden testosteronun biyoaktif serbest kısmının seviyesinin artışı ile sonuçlanmaktadır (34, 35). IGF ailesi, prostatın hem fizyolojik hem de patolojik büyümesinin düzenlenmesinde yer alan molekülleri içermektedir. IGF ailesi, normal gelişim ve malign büyüme sırasında hücrel metabolizma, diferansiyasyon, proliferasyon, transformasyon ve apoptoziste anahtar rol oynamaktadır. Prostat kanserinin kemik metastazı ve anjiogenezisi ile androjen bağımsız progresyonunda IGF ailesi gerekli gözükmemektedir (36). İnsülin, prostat hücrelerindeki insülin reseptörüne bağlanarak, tirozin kinazı aktive etmektedir. Bu aktivasyon, c-AMP üretimi arttırmaktadır. Bunun sonucunda artmış c-AMP, mitojenik ve anti-apoptotik etki göstermektedir (37). Düşük HDL kolesterol seviyesi, LDL kolesterol üretimini arttırmakta ve LDL partikülleri oksidatif modifikasyona uğramaktadır. Ayrıca okside LDL, prostatta sinyal iletim yolağı mekanizmasına benzer şekilde, anormal hücrel proliferasyonu indüklemektedir (38). Özellikle insülin rezistansı, kandaki inflamatuvar mediatörlerin düzeyini arttırmaktadır. İnflamatuvar mediatörler, özellikle sitokinler, hücrel ve genomik değişiklikler ile hücre replikasyonunu ve anjiogenezisi arttırarak prostat tümör hücrelerinin büyüme ve progresyonuna etki etmektedirler (39).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2005 - Aralık 2010 tarihleri arasında prostat adenokarsinomu tanısı alan 70 radikal prostatektomi olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 70 adet olgunun %10 formaldehit solüsyonunda tespit edilmiş parafine gömülü doku örnekleri, Gleason skoru, histopatolojik derecelendirme, yüksek dereceli PIN, perinöral invazyon ve cerrahi sınır açısından tekrar değerlendirildi. Ayrıca, olguların tümü DSÖ 2004 sınıflamasına göre yeniden değerlendirilerek patolojik T evrelemesi yapıldı. Olgulara ait yaş, cinsiyet ve preoperatif serum PSA değerlerini içeren klinik bilgiler, patoloji raporlarından elde edildi.

Her olgudan tümörle birlikte yüksek dereceli PIN, perinöral invazyon ve benign glandüler yapıları en iyi içeren blok veya blokları seçildi. Seçilen parafin bloklardan IMP-3 immunohistokimyasal incelemesi için 4-5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Poli-L-lizinli lamlara alınan doku örnekleri ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece 56-60<sup>0</sup>C etüvde bekletildi. Daha sonra kesitlerin immünohistokimyasal olarak boyanması, antijen retrieval dahil tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA Bechmark/LT, Ventana Medical Systems, USA) gerçekleştirildi. Kesitlere primer antikor olarak IMP3 monoklonal antikorunu (dilüsyon: 1/50, Klon: 69.1, Kod: L523S, Dako SA, Glostrup, Denmark) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Kesitler artan oranlarda alkol solüsyonlarından geçirilerek rehidrate edildi. Kesitlerin zıt boyaması Harris Hematoksilen ile yapıldı. Havada kurutulan kesitler 15 dakika ksilende tutulup entellan ile kapatıldı. IMP-3 için nöroendokrin akciğer karsinomunda tümör hücrelerinde izlenen sitoplazmik boyanma, pozitif kontrol olarak kullanıldı. IMP-3 ekspresyonu değerlendirilirken kullanılan pozitif kontrol her boyama serisinde lam gruplarının yanına eklenmiştir

İmmünohistokimyasal olarak boyanan kesitlerde normal prostata ait benign glandüler yapılar, yüksek dereceli PIN ve tümör dokusunda IMP-3 protein ekspresyonunun varlığı değerlendirildi. IMP-3 antikorunu için immünohistokimyasal

boyanma değerlendirilirken her olguda kesitin tamamı mikroskopun (NİKON Eclipse E200) x10'luk büyütmesinde taranarak, pozitif boyanmanın olup olmadığına bakıldı. IMP-3 için pozitif boyanma, küçük büyütmede ( $\leq 40x$ ) kolaylıkla görülebilen, epitelyal hücrelerde koyu kahverengi sitoplazmik boyanma durumunda kabul edildi. Küçük büyütmede ( $\leq 40x$ ) görülemeyen, epitelyal hücrelerdeki zayıf, ince granüler zemin boyanma ya da hiç boyanmama durumunda negatif kabul edildi.

Işık mikroskobunda, x40 büyütmede immünopozitif hücreleri içeren en az 10 alan sayıldı. İmmünopozitif hücrelerin sayısı, sayılan toplam hücrelerin sayısına bölünerek ekspresyon düzeyi yüzde olarak hesaplandı ve semikantitatif olarak değerlendirildi: Negatif,  $< \%10$ ,  $\%10-50$ ,  $> \%50$ .

Tüm analizler, SPSS programı (version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak  $\chi^2$  testi ile yapıldı. Elde edilen sonuçlar için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların yaşları 51-74 yıl arasında (ort. yaş 61,94±5,16 yıl), preoperatif serum PSA değerleri 2.0-46,2 ng/ml arasında (ortalama PSA değeri 10,64±8,03 ng/ml) değişmekteydi.

Gleason skorumla sistemine göre, Gleason skor 6 grubunda 20 olgu (%28,6), Gleason skor 7 grubunda 44 olgu (%62,9), Gleason skor 8 grubunda 1 olgu (%1,4) ve Gleason skor 9 grubunda 5 olgu (%7,1) yer almaktaydı. Olguların histopatolojik derecelendirmesinde ise, 20 olgu (%28,6) grade 2 (orta diferansiye) iken, 50 olgu (%71,4) grade 3-4 (kötü diferansiye) idi. Olguların tümü DSÖ 2004 sınıflamasına göre yeniden değerlendirildiğinde, 4 olgu (%5,7) pT2a, 4 olgu (%5,7) pT2b, 30 olgu (%28,6) pT2c, 20 olgu (%28,6) pT3a, 10 olgu (%14,3) pT3b, 2 olgu (%2,9) pT3c olarak değerlendirildi.

70 olgudan 60'ında (%85,7) yüksek dereceli PIN mevcut iken, 10'unda (%14,3) yüksek dereceli PIN izlenmedi. Olguların 48'inde (%68,6) perinöral invazyon görülürken, 22'sinde (%31,4) perinöral invazyon görülmedi. Ayrıca, olguların 12' sinde (%17,1) cerrahi sınır pozitifliği mevcut iken, 58'inde (%82,9) cerrahi sınır pozitifliği izlenmedi. Tablo 6'da çalışmada yer alan olgulara ait histopatolojik bulgular, Tablo 7-10'da olguların histopatolojik derecelerine göre pT evreleri, perinöral invazyon, yüksek dereceli PIN varlığı ve cerrahi sınır pozitifliğinin varlığı sırasıyla özetlenmiştir.

Bu veriler ışığında istatistiksel bir değerlendirme yapıldığında, olguların histopatolojik derecesi ile pT evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,012$ ). Histopatolojik derecesi yüksek olgularda daha ileri pT evreleri saptandı. Ayrıca olguların histolojik derecesi ile perinöral invazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,034$ ). Histopatolojik derecesi yüksek olgularda, daha fazla perinöral invazyon gözlemlendi. Olguların histopatolojik derecesi ile yüksek dereceli PIN, cerrahi sınır pozitifliği ve preoperatif serum PSA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p=0,388$ ;  $p=0,764$ ;  $p=0,612$ ).

Pozitif kontrollerinde ve iç kontrol olarak prostat parankiminde izlenen lenfoid agregatlarda IMP-3 ekspresyonu tespit edilmesine rağmen, çalışmada yer alan 70 adet prostat adenokarsinom olgusunda ve bunlara eşlik eden yüksek dereceli PIN alanları ile benign glandüler yapılarda IMP-3 ekspresyonu saptanmadı. Bu nedenle, IMP-3 ekspresyon durumları ile klinikopatolojik parametreler (yaş, preoperatif serum PSA düzeyi, Gleason skoru, histopatolojik evre, perinöral invazyon durumu ve cerrahi sınırlar) arasında istatistiksel bir analiz yapılamadı.

**Tablo-6:** Çalışmada yer alan olgulara ait histopatolojik bulgular

	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Gleason Skor		
Gleason Skor 6	20	28,6
Gleason Skor 7	44	62,9
Gleason Skor 8	1	1,4
Gleason Skor 9	5	7,1
Histopatolojik derecelendirme		
Grade 2	20	28,6
Grade 3-4	50	71,4
pT evrelemesi		
pT2a	4	5,7
pT2b	4	5,7
pT2c	30	42,9
pT3a	20	28,6
pT3b	10	14,3
pT3c	2	2,9
Yüksek Dereceli PIN		
Var	60	85,7
Yok	10	14,3
Perinöral invazyon		
Var	48	68,6
Yok	22	31,4
Cerrahi sınır pozitifliği		
Var	12	17,1
Yok	58	82,9



**Tablo-7:** Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre patolojik evreleri

	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	pT3c	Total
Grade 2	3 (%15)	0	13 (%65)	4 (%20)	0	0	20 (%100)
Grade 3-4	1 (%2)	4 (%8)	17 (%34)	16 (%32)	10 (%20)	2 (%4)	50 (%100)

**Tablo-8:** Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre perinöral invazyon durumu

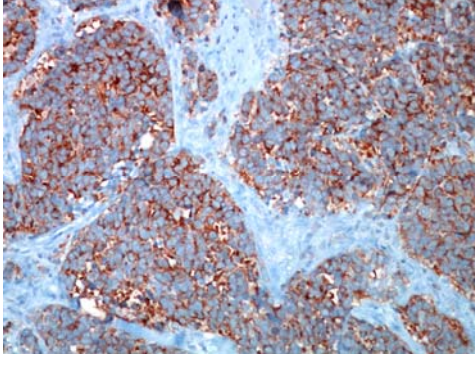
	Perinöral invazyon		
	Var	Yok	Total
Grade 2	10 (%50)	10 (%50)	20 (%100)
Grade 3-4	38 (%76)	12 (%24)	50 (%100)

**Tablo-9:** Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre yüksek dereceli PIN varlığı

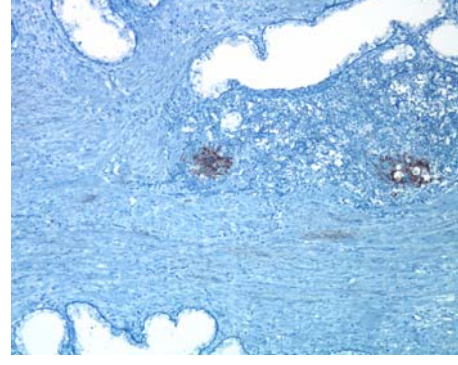
	Yüksek dereceli PIN		
	Var	Yok	Total
Grade 2	16 (%80)	4 (%20)	20 (%100)
Grade 3-4	44 (%88)	6 (%12)	50 (%100)

**Tablo-10:** Olguların histopatolojik derecelendirmesine göre cerrahi sınır pozitifliğinin varlığı

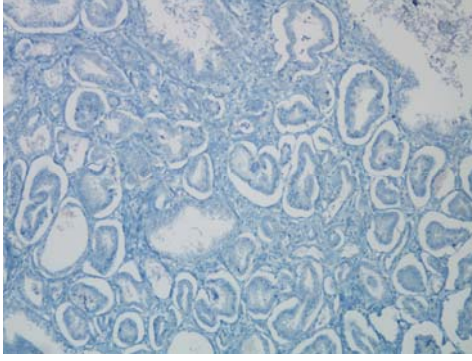
	Cerrahi sınır pozitifliği		
	Var	Yok	Total
Grade 2	3 (%15)	17 (%85)	20 (%100)
Grade 3-4	9 (%18)	41 (%82)	50 (%100)



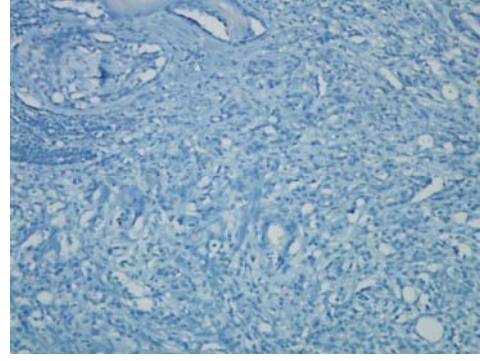
a



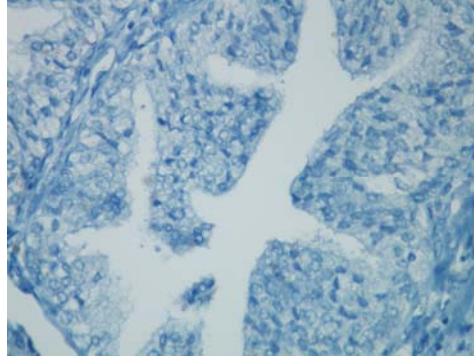
b



c



d



e

**Şekil-1** IMP-3 ekspresyonu a) pozitif kontrol; akciğer, nöroendokrin kanser (x20), b) prostat kanserinde iç kontrol olarak izlenen lenfoid agregat (x10), c) Grade 2 prostat adenokarsinomu (x20), d) Grade 3-4 prostat adenokarsinomu (x20), e) Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (x40).

## TARTIŞMA

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde erkeklerde, en sık görülen malignensi olup, kansere bağlı ölümler sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1, 2). Bu kadar sık görülmesine karşın, etyopatogenezi hala net olarak aydınlatılamamıştır. Hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin tümörün patogeneziinde rol oynadığı düşünülmektedir (4, 5). Prostat adenokarsinomu, periferel zondan ve multifokal küçük odaklar halinde gelişmesinden dolayı, erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Bu olgular, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum PSA düzeyi ile tespit edilebilmektedir (2). Semptomların varlığı ise, sıklıkla lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı göstermektedir (3, 4). Bu nedenle, prostat adenokarsinomunda etkin tedavi için, doğru ve erken tanı çok önemlidir (10, 40). Özellikle klinik olarak önemsiz agresif prostat adenokarsinomlarının güvenilir tanısı için, prostat adenokarsinomunun tanısasal algoritmalarında sağlam ilerlemelere acil olarak ihtiyaç vardır (10, 41).

Yüksek dereceli PIN yapısal olarak benign ancak, sitolojik olarak atipik hücrelerle döşeli büyük duktus ve asinuslardan oluşmakta olup, sıklıkla periferel zonda multifokal odaklar şeklinde görülmektedir (2, 3, 5). Yüksek dereceli PIN, orta ve kötü diferansiye prostat adenokarsinomlarının çoğunda görülmektedir. Ayrıca yüksek dereceli PIN'da, prostat adenokarsinomuna benzer şekilde, genetik değişiklikler izlenmektedir (2). Bu nedenle, yüksek dereceli PIN'ın premalign olduğu varsayılmakta, prostat adenokarsinomlarının öncül lezyonu olarak kabul edilmektedir (1-3).

Samaratunga ve ark.'ları prostat adenokarsinomlarında düşük risk gruplarını tanımladıkları çalışmada, Gleason skoru (histopatolojik derece) düşük olan olgular sıklıkla pT1 ve pT2a grubunda sınıflandırılmaktadır (29). Ayrıca Andren ve ark.'larının 253 prostat adenokarsinomu tanısı alan olguların 20 yıllık takiplerini yaptıkları çalışmada, Gleason skoru (histopatolojik derecesi) yüksek olgularda, daha ileri pT evrelerinin görüldüğünü ve Gleason skorunun, tümörün progresyonunda bağımsız prediktör faktör olduğunu belirtmişlerdir (40). Çalışmamızda da bu

çalışmayla benzer şekilde, histopatolojik derecesi yüksek olgularda daha ileri pT evreleri saptandı.

Lee ve ark.'ları 361 hastaya ait prostat adenokarsinomunda perinöral invazyon durumu ile klinikopatolojik parametreleri karşılaştırdıkları çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı şekilde özellikle histopatolojik derecesi (Gleason skoru) yüksek olgularda perinöral invazyon görüldüğünü ve perinöral invazyon durumunun önemli ölçüde tümörün biyolojik agresif davranışı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (42). Çalışmamızda biz de bu çalışmayla benzer şekilde, histopatolojik derecesi yüksek olgularda daha yüksek oranda perinöral invazyon tespit ettik.

Prostat kanserinin etyopatogenezi net olarak anlaşılammamakla beraber, hormonal, çevresel ve genetik faktörlerin tümörün patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Prostat kanseri gelişmesinde ve büyümesinde erkek seks hormonları en önemli rolü oynamaktadır (1, 4). Prostat glandına diffüze olan testesteron, steroid 5-alfa redüktaz ile metabolik olarak daha aktif olan formu dihidrotestesteron (DHT)'a dönüşmektedir. Androjen sinyali, ligand-bağımlı bir transkripsiyon faktörü olan AR aracılığıyla olmaktadır. DHT ve testesteron AR'ye bağlanmakta ve bunun sonucunda reseptör-ligand kompleksi oluşmaktadır. Bu şekilde nükleusda DNA aktivasyonu ve sonucunda hücre bölünmesinin kontrolü sağlanmaktadır. Yüksek dereceli PIN ve adenokarsinomlarda tümörü oluşturan hücrelerde, daha yüksek oranlarda AR eksprese edildiği gösterilmiştir (4, 25).

Prostat kanserindeki çevresel risk faktörleri iyi tanımlanmamasına rağmen, birçok çalışmada diyetle alınan kırmızı et ve obezitenin prostat kanseri gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, seksüel durum, sigara kullanımı veya kimyasal ajanlara maruziyet gibi, diyet ve çevresel faktörler ile ilgili çok fazla çalışma olmasına rağmen, kanıtlanmış risk faktörü henüz saptanmamıştır (2, 4).

Yüksek Dereceli PIN ve prostat kanserinde benzer somatik genetik değişiklikler görülmektedir (2). Bunlardaki bazı somatik değişiklikler genetik olup, nokta mutasyonları, delesyonlar, amplifikasyonlar ve translokasyonlar şeklindedir.

Prostat kanserlerinde kromozomal ve subkromozomal düzeydeki somatik genetik değişiklikler, 8p, 10q, 13q, 16q kromozomlarında kayıp, 22q kromozomunda yeniden düzenlenme ve 7p, 7q, 8q ve Xq'da rekürren gen kazanımlarını içermektedir (25, 26). Diğer somatik değişiklikler epigenetik olup, en önemlileri DNA metilasyonu ve histon modifikasyonundaki değişikliklerdir (24-26). Prostat kanserlerinde normal prostat dokusuna kıyasla somatik epigenetik değişiklikler olarak, GSTP1, APC, RASSF1a, PTGS2 ve MDR1 genlerinde başta olmak üzere, 16 farklı gende hipermetilasyon görüldüğü tespit edilmiştir (31).

Kanser etyopatogenezinde insülin, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozis üzerinden etki göstermektedir. İnsülinin prostat kanseri gelişimindeki etkileri sempatik uyarıcı etki, seks hormon metabolizması, IGF yolağı, sinyal iletim yolağı, dislipidemi ve inflamasyon üzerinden çeşitli mekanizmalarla gerçekleşmektedir (32). IGF ailesi, normal gelişim ve malign büyüme sırasında hücrel metabolizma, diferansiyasyon, proliferasyon, transformasyon ve apoptoziste anahtar rol oynamaktadır. Prostat kanserinin kemik metastazı ve anjiogenezisi ile androjen bağımsız progresyonunda IGF ailesi gerekli gözükmemektedir (36).

IMP-3, IMP-1 ve 2'nin de yer aldığı, IMP ailesinin bir üyesidir. IMP protein ailesi üyeleri, RNA'nın etkileşimi ve stabilizasyonunda, hücre büyümesi ve embriyogenezin erken evresinde hücre migrasyonunda önemli rol oynamaktadır (8, 9). IMP-3 geni kromozom 7p11.2'de lokalize olup, bu genin ürünü olan IMP3, 580 aminoasitlik bir onkofetal proteindir. IMP-3 pankreatik tümörlerden klon alan *K homolog domain containing protein overexpressed in cancer* (KOC) proteinine eşdeğer bir proteindir (43, 44). IMP-3 insan ve fare embriyogenezisinin erken evrelerinde normal epitel, kas ve plasentadan eksprese edilirken, erişkin dokularda çok az ya da saptanamayacak değerlerde eksprese edilmektedir (8, 9).

IMP-3 gen ekspresyonu, ilk kez 1996 yılında Gress ve ark.'ları tarafından pankreas kanserlerinde tanımlanmıştır (45). Ardından 1999 yılında insan rabdomyosarkom hücrelerinden pürifiye edilmiştir (9). 2001 yılında Mori ve ark.'ları, 2003 yılında ise Wang ve ark.'ları testis dokusunda eksprese edildiğini bildirmişlerir (46, 47). Aynı dönemde, Yaniv ve ark.'ları *Xenopus Laevis* türü

canlıda yaptıkları çalışmada, IMP-3'ün nöral tüpün çatısını oluşturan hücrelerin göçünden sorumlu olduğunu göstermişlerdir (48).

Son yıllarda birçok solid organ tümöründe ekspresyon durumu araştırılan IMP-3, malign tümörlerde esas olarak hücreyel proliferasyon, adezyon ve invazyondan sorumlu tutulmaktadır. IMP-3, IGF-II'nin 5'-3 m-RNA bölgesini bağlamak suretiyle IGF-II'nin gen ekspresyonunu düzenlemektedir. IGF-II, IGF-I'e bağlanarak IGF-I reseptörünü aktive etmekte ve bu reseptörün tirozin fosforilasyonunu uyarmaktadır. Tirozin fosforilize IGF-I reseptörü, hücreye mitojenik sinyaller göndermektedir (49). Bunu takiben hücre siklus regülasyonunun kaybı ve apoptotik döngünün bozulması sonucu, kontrolsüz hücre çoğalması, yani karsinogenez başlatılmaktadır (6, 49).

IMP-3 ekspresyon durumu hepatosellüler karsinom, ekstrahepatik bilier sistem, melanositik lezyonlar, ekzokrin pankreas, özefagus kanserleri, mide, kolon kanserleri, akciğer kanserleri, over, meme ve endometriyum kanserlerini içeren birçok farklı organda çalışılmıştır (Tablo 11) (43, 50-67). IMP-3'ün aşırı ekspresyonu, hepatosellüler karsinom, ekstrahepatik bilier sistem, melanositik lezyonlar, ekzokrin pankreas, özefagus ve mide kanserlerini içeren birçok malign tümörde saptanmış fakat, bunlara komşu benign dokularda ekspresyonu tespit edilmemiştir (50-57). İlginç olarak, pulmoner ve ekstrapulmoner yüksek gradeli nöroendokrin karsinomlarda IMP-3 eksprese edilirken, karsinoid tümörlerde ekspresyonu gözlenmemiştir (68).

Lu ve ark.'ları 2009 yılında yaptıkları çalışmada, invaziv özefagial adenokarsinom, metastatik özefagial adenokarsinom ve yüksek dereceli displazideki IMP-3 ekspresyonunu benign glandüler yapılar, düşük dereceli displazi ve Barrett özefagus ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek oranlarda bulmuşlardır. Bu bulgular ile IMP-3'ün özefagial adenokarsinomların malign transformasyonunda önemli rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (56). Benzer şekilde Reiner ve ark.'larının ekstrahepatik bilier sistemde IMP-3 ekspresyonun araştırdıkları çalışmada, yüksek dereceli displazide IMP-3 ekspresyonu, normal, inflame ve düşük dereceli displazi olgularındaki ekspresyondan anlamlı şekilde güçlü pozitif

saptanmıştır. Karsinom olgularında ise, IMP-3 ekspresyonunun anlamlı şekilde azalmış surviv ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (51). Bu bulgular ışığında, onkofetal protein olan IMP3, hücre çoğalmasının düzenlenmesi, tümör invazyonu ve agresif davranışta kritik bir role sahip gözükmemektedir (13).

**Tablo-11:** Farklı dokularda IMP3 ekspresyon durumu

Organ	Normal doku	Benign lezyonlar	Malign lezyonlar	Metod*	Referans
Hepatosellüler karsinom	-	-	+	İHK, WB, RT-PCR, RNA interference, hücre kültürü, doku mikroarray	50
Ekstrahepatik bilier sistem	-	-	+	İHK	51
Melanositik lezyonlar	-	-	+	İHK	52
Ekzokrin pankreas	-	-	+	İHK, NB, qRT-PCR	43, 55
Özefagus	-	-	+	İHK	56
Mide	-	-	+	İHK	57
Kolon	+ (kolon epitelinde fokal ve zayıf)	-	+	İHK, RT-PCR, WB	58
Akciğer	-	-	+	İHK	60
Over	-, zayıf (+)	-	+	İHK, RNA isolation, qRT-PCR	62
Meme	-	-	+	İHK	64
Endometriyum kanseri	-	+(fokal, zayıf)	+	İHK	65
Lenfoid doku	Germinal merkez B hücreleri	-	+	İHK	67

\*İHK; İmmünohistokimya, WB; Western Blot, NB; Nothern Blot, RT-PCR; Real Time-Polymerase Chain Reaction, qRT-PCR: Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

IMP-3 ekspresyonu ürogenital sistemde böbrek ve mesane tümörlerinde yaygın olarak çalışılmıştır (11-16). Jiang ve ark.'larının 501 lokalize primer ve metastatik renal hücreli karsinom (RCC) olgusunda yaptıkları çalışmada, IMP-3

ekspresyonu, metastatik RCC grubunda lokalize primer RCC grubundan anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca, metastaz bağımsız 5 yıllık yaşam oranı, IMP-3 pozitif lokalize primer RCC olgularında, IMP-3 negatif lokalize primer RCC olgularından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (15). Jiang ve ark.'larının 334 primer papiller ve kromofob RCC olgusunda yaptıkları başka bir çalışmada, IMP-3 ekspresyonu, her iki RCC alt tipinin metastaz gelişen gruplarında anlamlı şekilde artmış olarak saptanmıştır (16). Hoffman ve ark.'larının 716 berrak hücreli RCC olgusunda IMP-3 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada da, Jiang Z ve ark.'larının bulduğu sonuçlara benzer şekilde, IMP-3 ekspresyonunu agresif tümör davranışı için bağımsız prediktör faktör olduğunu rapor etmişlerdir (14-16).

Sitnikova ve ark.'larının toplam 242 primer yüzeysel mesane ürotelyal karsinom ve metastatik ürotelyal karsinom olgusunda yaptıkları çalışmada IMP-3 ekspresyonu, primer yüzeysel mesane ürotelyal karsinom olgularının %20'sinde, metastatik ürotelyal karsinom olgularının ise %93'ünde pozitif saptanmıştır. Ayrıca, IMP-3 pozitif ürotelyal karsinom olgularının daha düşük progresyon bağımsız ve hastalık bağımsız surviv oranlarına sahip olduklarını bulmuşlardır (13). Li ve ark.'larının benign ürotelyum ve ürotelyal tümörlerde IMP-3 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada, benign ürotelyum ve ürotelyal displazi, düşük malign potansiyel gösteren papiller ürotelyal neoplazmlar ve düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomları içeren düşük dereceli ürotelyal tümörlerde IMP-3 ekspresyonu saptanmamıştır. Ancak, yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, ürotelyal karsinoma in situ ve invaziv ürotelyal karsinomu içeren yüksek dereceli ürotelyal tümörlerde IMP-3 ekspresyonu anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (12). Özkalay ve ark.'larının benign ürotelyum ile non-invaziv ve invaziv ürotelyal karsinom olgularında yaptıkları çalışmada, benign ürotelyum ile düşük ve yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom olgularında IMP-3 ekspresyonu saptanmazken, düşük ve yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularında IMP-3 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular ışığında da literatürde rapor edilen çalışmalarla benzer şekilde, IMP-3 ekspresyonunun ürotelyal karsinomlarda agresif tümör davranışı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (17).



Ikenberg ve ark.'ları, 31 normal prostat dokusu, 425 primer prostat adenokarsinomu, 51 metastatik veya kastrasyona dirençli prostat adenokarsinomu olmak üzere toplam 507 olguda *tissue microarray* yöntemiyle IMP-3 ekspresyonunu araştırmışlardır. Prostat adenokarsinomlarında IMP-3 ekspresyonun araştırıldığı bu tek çalışmada onlar, normal prostat dokusunda ve primer prostat adenokarsinomlarının %16,7'sinde (71 olgu) IMP-3 ekspresyonu saptamazken, primer prostat adenokarsinomlarının %69,2'sinde (294 olgu) zayıf ekspresyon, %13,4'ünde (57 olgu) orta derecede ekspresyon ve %0,7'sinde (3 olgu) kuvvetli ekspresyon tespit etmişlerdir. Metastatik veya kastrasyona dirençli prostat adenokarsinomu olgularının %25,5'inde (13 olgu) IMP-3ekspresyonu gözlenmezken, %58,8'inde (30 olgu) zayıf ekspresyon, %5,9'unda (3 olgu) orta derecede ekspresyon ve %9,8'inde (5 olgu) kuvvetli ekspresyon tespit etmişlerdir. Normal prostat dokusuyla karşılaştırdıklarında, prostat kanserinde IMP-3 ekspresyonunu anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. Fakat, bu ekspresyon durumu pT evresi, Ki-67 proliferasyon indeksi, preoperatif serum PSA değeri ve cerrahi sınırlarla ilişkili bulunmamıştır. Yalnızca, IMP-3 ekspresyonunun Gleason skoruyla zayıf veya hafif derecede önemli ilişkisinin olabileceğini fakat, IMP-3 ekspresyonunun prostat adenokarsinomlarının klinik ve patolojik korelasyon analizlerinde prognostik önemi göstermede zayıf olduğunu belirtmişlerdir (10).

Çalışmamızda yer alan olgular DSÖ 2004 sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Ek olarak benign prostat dokusu ve yüksek dereceli PIN çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda metastatik prostat adenokarsinomları yer almadı. Tüm olgular IMP-3 ekspresyonu açısından incelendi. Pozitif kontrollerinde ve iç kontrollerinde IMP-3 ekspresyonu tespit edilmesine rağmen, çalışmada yer alan 70 adet prostat adenokarsinom olgusunda ve bunlara eşlik eden yüksek dereceli PIN alanları ile benign glandüler yapılarda IMP-3 ekspresyonu saptanmadı. Olgu sayımız sınırlı olmakla birlikte elde ettiğimiz bulgular, IMP-3 proteinin beklenildiği şekilde prostat adenokarsinomlarının patogeneğinde yer almadığını ve IMP-3 ekspresyon durumunun prostat adenokarsinomlarında tanısal amaçlı kullanılamayacağını öne sürmektedir.

Sonuç olarak, onkofetal protein olan IMP-3'ün hepatobilier sistem, özefagus, mide, pankreas, ürotelyal tümörler ve melanositik lezyonları içeren birçok malign tümörde malign transformasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu tümörlerde, invaziv tümör ve yüksek dereceli displazi tanısı için sensitiv ve spesifik bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, diğer birçok sistemdeki tümörlerden farklı olarak, prostat adenokarsinomlarının malign transformasyonunda IMP-3'ün rolü olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, özellikle klinik olarak önemsiz agresif prostat kanserlerinin güvenilir tanısı için, prostat kanserinin tanısal algoritmalarında kullanımı mümkün gözükmemektedir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada 70 radikal prostatektomi olgusunda normal prostata ait benign glandüler yapılar, yüksek dereceli PIN ve tümör dokusunda IMP-3 protein ekspresyonunun varlığı değerlendirilerek, patolojik evre, Gleason skoru, histopatolojik derecelendirme, yüksek dereceli PIN, perinöral invazyon ve cerrahi sınır ile ilişkisi araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1- Olgular DSÖ 2004 sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, Gleason Skor 6 grubunda 20 olgu (%28,6), Gleason Skor 7 grubunda 44 olgu (%62,9), Gleason Skor 8 grubunda 1 olgu (%1,4) ve Gleason Skor 9 grubunda 5 olgu (%7,1) yer almaktaydı.

2- Olguların histopatolojik derecelendirmesinde, 20 olgu (%28,6) grade 2 (orta diferansiye) iken, 50 olgu (%71,4) grade 3-4 (kötü diferansiye) idi.

3- pT evrelemesine göre, 4 olgu (%5,7) pT2a, 4 olgu (%5,7) pT2b, 30 olgu (%28,6) pT2c, 20 olgu (%28,6) pT3a, 10 olgu (%14,3) pT3b, 2 olgu (%2,9) pT3c olarak değerlendirildi.

4- Histolojik derece ve pT evresine göre elde edilen dağılımlara göre  $X^2$  testi ile yapılan istatistiksel analizde, olguların histopatolojik derecesi ile pT evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,012$ ).

5- Olguların 48'inde (%68,6) perinöral invazyon görülürken, 22'sinde (%31,4) perinöral invazyon görülmedi. Ayrıca histopatolojik derecesi 2 olan 20 olgunun 10'unda (%50) perinöral invazyon izlenirken, 10'unda (%50) perinöral invazyon görülmedi. Histopatolojik derecesi 3-4 olan 50 olgunun 38'inde (%76) perinöral invazyon mevcut iken, 12'sinde (%24) perinöral invazyon izlenmedi. Bu dağılıma göre  $X^2$  testi ile yapılan istatistiksel analizde, olguların histolojik derecesi ile perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,034$ ).

6- 70 olgudan 60'ında (%85,7) yüksek dereceli PIN mevcut iken, 10'unda (%14,3) yüksek dereceli PIN izlenmedi. Histopatolojik derecesi 2 olan 20 olgunun 16'sında (%80) yüksek dereceli PIN izlenirken, 4'ünde (%20) yüksek dereceli PIN izlenmedi. Histopatolojik derecesi 3-4 olan 50 olgunun 44'ünde (%88) yüksek dereceli PIN görülürken, 6'sında (%22) yüksek dereceli PIN görülmedi. Ayrıca, olguların 12' sinde (%17,1) cerrahi sınır pozitifliği mevcut iken, 58'inde (%82,9) cerrahi sınır pozitifliği izlenmedi. Bu dağılıma göre  $X^2$  testi ile yapılan istatistiksel analizde, olguların histolojik derecesi ile yüksek dereceli PIN, cerrahi sınır pozitifliği ve preoperatif serum PSA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p=0,388$ ;  $p=0,764$ ;  $p=0,612$ ).

7- Pozitif kontrollerinde ve iç kontrollerinde IMP-3 ekspresyonu tespit edilmesine rağmen, çalışmada yer alan 70 adet prostat adenokarsinom olgusunda ve bunlara eşlik eden yüksek dereceli PIN alanları ile benign glandüler yapılarda IMP-3 ekspresyonu saptanmadı.

## ÖZET

### **Prostata Ait Benign Glandüler Yapılar, Yüksek Dereceli Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi ve Adenokarsinomlarda IMP-3 Ekspresyonunun Belirlenmesi**

Dr. Hülya Tosun Yıldırım

Prostat adenokarsinomu, gelişmiş ülkelerde erkeklerde, en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Günümüzde prostat adenokarsinomlarında tanımlanan prognostik faktörler içinde preoperatif serum PSA değeri, TNM sistemi esas alınarak evreleme, histopatolojik derece ve cerrahi sınırlar klinik olarak hasta takibinde en önemli ve faydalı parametreleri oluşturmakla birlikte, prostat adenokanserleriyle ilgili çalışmalarda kullanılan belirteçlerin hiçbirisi, klinik uygulamaya geçirilememiştir. Onkofetal bir protein olan IMP-3, mesane ve böbrek tümörlerini içeren birçok organda yapılan çalışmada agresif gidişli tümörlerle ilişkili bulunmuştur. Amacımız, benign prostatik glandlar, yüksek dereceli PIN ve prostat adenokarsinomlarında IMP-3 ekspresyon farkına bakarak, prostat adenokarsinomlarının patogenezindeki rolü aydınlatmaya çalışmaktır. Gruplar arasında ekspresyon yönünden anlamlı farklılık bulunduğu takdirde, IMP3'ün prostat adenokarsinomlarının gelişme sürecinde malign transformasyon açısından rutin uygulamada bir immünohistokimyasal belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada 70 adet prostat adenokarsinom olgusunda ve bunlara eşlik eden yüksek dereceli PIN alanları ile benign glandüler yapılar, immünohistokimyasal olarak IMP3 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Çalışmada yer alan 70 adet prostat adenokarsinom olgusunda ve bunlara eşlik eden yüksek dereceli PIN alanları ile benign glandüler yapılarda IMP-3 ekspresyonu saptanmadı.

Olgu sayımız sınırlı olmakla birlikte elde ettiğimiz bulgular, IMP-3 proteinin prostat adenokarsinomlarının patogenezinde yer almadığını ve IMP-3 ekspresyon durumunun prostat adenokarsinomlarında tanısal amaçlı kullanılamayacağını göstermektedir.

## ABSTRACT

### **Immunohistochemical expression of IMP3 in benign glandular structures, high grade prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinomas**

Dr. Hülya Tosun Yıldırım

Prostate cancer is the commonest cancer in developed countries in the men and is the second only to lung cancer as a cause of death. Today, prognostic factors identified in prostate carcinoma including preoperative serum PSA, TNM staging system, histological grade and surgical margin status are clinically the most important and useful parameters. However all of the markers used in studies of prostate cancers, has not been useful in clinical practice. An oncofetal protein IMP-3 has been demonstrated to be associated with aggressive tumor behavior at many organs including urothelial tumors and renal cell carcinoma. Our aim is to investigate the expression status of IMP-3 in benign prostate glands, high grade PIN and prostate adenocarcinoma, and to determine the role of the IMP-3 in pathogenesis of prostate adenocarcinoma. If there is significant difference in IMP-3 expression among these groups, it was thought that IMP-3 may have a role in the malignant transformation of prostate adenocarcinomas as an immunohistochemical marker.

In this study, 70 prostate adenocarcinoma cases, accompanied with high grade PIN and benign prostate glands were evaluated by immunohistochemistry for the expression of IMP3. IMP3 expression was not seen in any of the 70 prostate adenocarcinoma, high grade PIN and benign prostate glands.

Although the number of our cases was limited, our results suggested that IMP-3 protein expression was not included in the pathogenesis of the prostate adenocarcinomas and IMP-3 expression status cannot be used for diagnosis of prostate adenocarcinomas.

## KAYNAKLAR

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Mosby: Elsevier, 2004: 1361-1412.
2. Bostwick DG, Meiers I. Neoplasms of the Prostate. In: Bostwick DG, Cheng L, editors. Urologic Surgical Pathology. Missouri: Mosby-Elsevier 2008: 444-578.
3. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR, editors. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Philadelphia: Churchill Livingstone 2006:1791-1828.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Pres; 2004: 160-215.
5. Epstein JI. The prostate and Seminal Vesicles. In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH, editors. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 2084-2132.
6. Fichera E, Liang S, Xu Z, Guo N, Mineo R, Fujita-Yamaguchi Y. A quantitative reverse transcription and polymerase chain reaction assay for human IGF-II allows direct comparison of IGF-II mRNA levels in cancerous breast, bladder, and prostate tissues. Growth Horm IGF Res 2000;10: 61-70.
7. Righi A, Zhang S, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Kovacs G, et al. Analysis of IMP3 Expression in Normal and Neoplastic Human Pituitary Tissues. Endocr Pathol 2010; 21: 25-31.
8. Mueller-Pillasch F, Pohl B, Wilda M, Lacher U, Beil M, Wallrapp C, et al. Expression of the highly conserved RNA binding protein KOC in embryogenesis. Mech Dev 1999; 88: 95-99.

9. Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen AH, Wever UM, Nielsen FC. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1262–70.
10. Ikenberg K, Fritzsche FR, Zuerrer-Haerdi U, Hofmann I, Hermmans T, Seifert H, et al. Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) is overexpressed in prostate cancer and correlates with higher Gleason scores *BMC Cancer* 2010; 10: 341.
11. Hammer NA, Hansen TO, Byskov AG, De Meyts ER, Grondahl ML, Bredkjaer HE, et al. Expression of IGF-II mRNA-binding proteins (IMPs) in gonads and testicular cancer. *Society for Reproduction and Fertility*;130: 203-212.
12. Li L, Xu H, Spaulding BO, Cheng L, Simon R, Yao JL et al. Expression of RNA-binding protein IMP3 (KOC) in benign urothelium and urothelial tumors. *Human Pathol* 2008;39: 1205-1211.
13. Sitnikova L, Mendese G, Liu Q, Woda BA, Lu D, Dresser K, et al. IMP3 Predicts Aggressive Superficial Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Clin Cancer Res* 2008; 14(6):1701-6.
14. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse C, Parker AS, Leibovich BC, Jiang Z, et al. External Validation of IMP3 Expression as an Independent Prognostic Marker for Metastatic Progression and Death for Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *American Cancer Society* 2008;112(7):1471-9.
15. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, Rock KL, Liu Q, Hsieh CC, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 556-64.
16. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda BA, Rock KL, et al. Oncofetal Protein IMP3 : A Novel Molecular Marker That Predicts Metastasis of Papillary and



Chromophobe Renal Cell Carcinomas. American Cancer Society 2008; 112(12): 2676-82.

17. Özdemir NÖ, Türk NŞ, Düzcan E. IMP-3 Expression in Urothelial Carcinomas of the Urinary Bladder. Türk patoloji dergisi 2011;27: 31-37.

18. Sternberg SS. Histology for pathologists. Lippincott Williams & Wilkins 1997: 997-1019.

19. Çimen A. Anatomi.Uludağ yayıncılık: Uludağ Üniversitesi Basımevi,1987: 404-407.

20. McNeal JE. Normal Histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633

21. McNeal JE.Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urology, 1981: 10-36.

22. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001; 37(1): 83-92.

23. Zhou M, Aydin H, Kanane H, Epstein JI. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? Am J Surg Pathol 2004; 28(2) : 239-43.

24. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, et al. Pathological ve molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: Implication for Diagnosis, Detection, Prevention and Treatment. Journal of Cellular Biochemistry 2004; 91: 459-477.

25. Gurel B, Iwata T, Koh CM, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. Molecular Alterations in Prostate Cancer as Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Targets. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 319-331.
26. Konishi N, Shimada K, Ishida E, Nakamura M. Molecular pathology of prostate cancer. *Pathology International* 2005; 55: 531-539.
27. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalgo ML, Zahurak M, Piantadosi S, Walsh PC, et al. Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64(6): 1975-86.
28. Vukovic B, Park PC, Al-Maghrabi J, Beheshti B, Sweet J, Evans A, et al. Evidence of multifocality of telomere erosion in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HPIN) and concurrent carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 1978-87.
29. Perner S, Mosquera J-M, Demichelis F et al. TMPRSS 2- ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(6):882–888
30. Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furusato B, Sun C, Chan Y, et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene* 2005; 24(23): 3847-52.
31. Klezovitch O, Chevillet J, Mirosevich J, Roberts RL, Matusik RJ, Vasioukhin V. Hepsin promotes prostate cancer progression and metastasis. *Cancer Cell* 2004; 6: 185-195.
32. Nandeesh H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2009; 41; 267-272.
33. Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39(2): 151-8.

34. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 2: 56-58.
35. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 2: 64-70.
36. Gennigens C, Menetrier-Caux C, Droz JP. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58: 124-45.
37. Shpakov AO, Plesneva SA, Kuznetsova LA, Pertseva MN. Study of the functional organization of a novel adenylate cyclase signaling mechanism of insulin action. *Biochemistry* 2002; 67(3): 335-42.
38. Kondo A, Li J, Manabe M, Saito K, Kanno T, Maekawa M. Relationship between high-density lipoprotein-cholesterol and malondialdehyde-modified low-density lipoprotein concentrations. *J Atheroscler Thromb* 2003;10(2):72-8.
39. Sugar LM. Inflammation and prostate cancer. *Can J Urol* 2006; 1: 46-47.
40. Andren O, Fall K, Franzen L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol* 2006; 175(4): 1337-1340.
41. Carroll PR. Early stage prostate cancer-do we have a problem with over-detection, overtreatment or both? *J Urol* 2005; 173(4): 1061-1062.
42. Lee JT, Lee S, Yun CJ, Jeon BJ, Kim JM, et al. Prediction of perineural invasion and its prognostic value in patients with prostate cancer. *Korean J Urol* 2010; 51(11): 745-51.

43. Mueller-Pillasch F, Lacher U, Wallrapp C, Micha A, Zimmerhackl F, Hameister H, et al. Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. *Oncogene* 1997;14: 2729-2733.
44. Monk D, Bentley L, Beechey C, Hitchins M, Peters J, Preece MA et al. Characterisation of the growth regulating gene IMP3, a candidate for Silver-Russel syndrome. *J Med Genet* 2002;39: 575-581.
45. Gress TM, Muller-Pillasch F, Geng M, Zimmerhackl F, Zehetner G, Friess H, et al. A pancreatic cancer-specific expression profile. *Oncogene* 1996;13: 1819-1830.
46. Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C et al. L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer. *Br J Cancer* 2003;88: 887-894.
47. Mori H, Sakakibara S, Imai T, Nakamura Y, Lijima T, Suzuki A et al. Expression of Mouse igf-2 m-RNA binding protein 3 and its implications for the developing central nervous system. *J Neurosci Res* 2001;64: 132-143.
48. Yaniv K, Fainsod A, Kalcheim C, Yisraeli JK. The RNA-binding protein Vg1 RBP is required for cell migration during early neural development. *Development* 2003;130: 5649-5661.
49. Liao B, Hu Y, Herrick DJ, Brewer G. The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells. *J Biol Chem* 2005;280: 18517-18524.
50. Jeng YM, Chang CC, Hu FC, Chou HY, Kao HL, Wang TH et al. RNA-binding protein insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression promotes tumor invasion and predicts early recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48: 1118-1127.

51. Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Probst-Hensch N, Jochum W, et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40(10): 1377-1383.
52. Pryor JG, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma. *Mod Pathol* 2008;21(4):431-7.
53. Xu H. IMP3: a diagnostic and prognostic biomarker in malignant melanoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8(5): 557-558
54. Yu L, Xu H, Wasco MJ, Bourne PA, Ma L. IMP-3 expression in melanocytic lesions. *J Cutan Pathol* 2010; 37(3): 316-322
55. Yantiss RK, Woda BA, Fanger GR, Kalos M, Whalen GF, Tada H et al. KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer): a novel molecular marker that distinguishes between benign and malignant lesions of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 188-195.
56. Lu D, Vohra P, Chu PG, Woda B, Rock K, Jiang Z. An oncofetal protein IMP3: a new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 521-525.
57. Jeng YM, Wang TH, Lu SH, Yuan RH, Hsu HC. Prognostic significance of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression in gastric adenocarcinomas. *Br J Surg* 2009;96: 66-73.
58. Li D, Yan D, Tang H, Zhou C, Fan J, Li S, et al. IMP3 is a novel prognostic marker that correlates with colon cancer progression and pathogenesis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(12): 3499-3506.

59. Yuan RH, Wang CC, Chou CC, Chang KJ, Lee PH, Jeng YM. Diffuse expression of RNA-binding protein IMP3 predicts high-stage lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(6): 1711-1719
60. Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, Wang HL, Xu H. IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2010; 41(4): 477-484.
61. Bellezza G, Cavaliere A, Sidoni A: IMP3 expression in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2009; 40(8): 1205-1206
62. Noske A, Faggad A, Wirtz R, Darb-Esfahani S, Sehouli J, Sinn B, et al. IMP3 expression in human ovarian cancer is associated with improved survival. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28(3): 203-210.
63. Köbel M, Xu H, Bourne PA, Spaulding BO, Shih IM, Mao TL, et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype. *Mod Pathol* 2009; 22(3): 469-475
64. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is a novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. *Hum Pathol* 2009; 40(11): 1528-1533.
65. Zheng W, Yi X, Fadare O, Liang SX, Martel M, Schwartz PE, Jiang Z. The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(2): 304-15.
66. Li C, Zota V, Woda BA, Rock KL, Fraire AE, Jiang Z, et al. Expression of a novel oncofetal mRNA-binding protein IMP3 in endometrial carcinomas: diagnostic significance and clinicopathologic correlations. *Mod Pathol* 2007; 20(12): 1263-1268

67. King RL, Pasha T, Roullet MR, Zhang PJ, Bagg A. IMP-3 is differentially expressed in normal and neoplastic lymphoid tissue. *Hum Pathol* 2009 40(12):1699-705.

68. Simon R, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, di Sant'Agnese PA, Wang HL, Xu H. Extrapulmonary small cell carcinomas express K homology domain containing protein overexpressed in cancer, but carcinoid tumors do not. *Hum Pathol* 2007; 38: 1178-83.