

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTATİK ADENOKARSİNOMDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
ERG GENİ EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. İsmail Eren BİROL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Burak BAHADIR

ZONGULDAK

2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


Tez Başlığı : Prostatik Adenokarsinomda İmmünohistokimyasal Olarak ERG Geni Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Parametreler ile ilişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. İsmail Eren BİROL

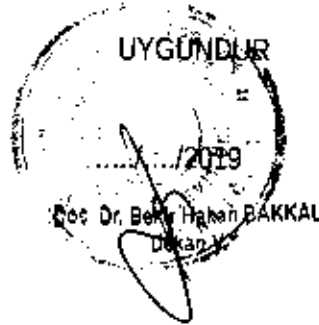
Tez Savunma Tarihi : 28/06/2019

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Burak BAHADIR


Prof.Dr. Banu DOĞAN GÜN
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Burak BAHADIR
Üye


Doç. Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR
Üye



ÖNSÖZ

Patoloji asistanlığım süresince, bilgi ve tecrübelerini aktaran, öğrencisi olmaktan onur duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'a,

Üzerime titizlenerek beni ayrıcalıklı hissettiren Prof. Dr. Banu Doğan GÜN, Prof. Dr. Burak BAHADIR, Prof. Dr. Figen BARUT, Prof. Dr. Gamze YURDAKAN, Doç. Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR ve Dr. Öğretim Üyesi Esin KAYMAZ hocalarımıza,

Verilerin toplanmasında bana desteklerini esirgemeyen tüm ana bilim dallarındaki asistan arkadaşlarıma, özveri, samimiyet ve nezaket ile çalışan laboratuvar teknisyenlerimize, sekreterlerimize

Teşekkür ederim...

Dr. İsmail Eren BİROL

Zonguldak 2019

ÖZET

İsmail Eren BİROL, Prostatik Adenokarsinomda İmmünohistokimyasal ERG Geni Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi, Zonguldak, 2019

Prostat kanseri erkeklerde önemli bir mortalite nedenidir. Prostat karsinogenezinde pek çok gen tanımlanmış olup, bunlardan biri de son yıllarda üzerinde en çok çalışılan ve prostat kanserinde en sık görülen onkojenik gen olan ERG'dir. Bu araştırmada prostatik adenokarsinomda immünohistokimyasal olarak ERG geni ekspresyonunun saptanması ve klinikopatolojik parametreler ile ERG gen ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2004-2017 yılları arasında, prostat adenokarsinomu tanısı almış olan 122 olguya ait prostatektomi materyalleri dâhil edildi. Olgulara ait ERG ekspresyonu, yaş, prostat spesifik antijen değerleri, Gleason patern ve skoru, Gleason grade ve patolojik evre verileri toplandı. Hastaların yaş ortalaması $62,66 \pm 5,81$ yıl ve operasyon öncesi total prostat spesifik antijen değerleri $10,40 \pm 8,88$ ng/ml idi. Hastaların %52,46'sında ERG pozitifliği. ERG pozitif ve negatif örneklerin prostat spesifik antijen düzeyleri benzerdi ($p=0,935$). Gleason skoru ile ERG pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p=0,197$). ERG ekspresyonu, yaş ($p=0,441$), tümör evresine ($p=0,371$) göre değişmiyordu. Bu araştırma hastalarda ERG pozitiflik oranının yüksek oranda olduğunu ve ERG pozitifliğinin prostat spesifik antijen düzeyleri, Gleason skoru, yaş ve patolojik evre gibi klinik ve patolojik özelliklerle ilişkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat spesifik antijen, Gleason skoru, ERG ekspresyonu

ABSTRACT

İsmail Eren BİROL, Immunohistochemical Expression of the ERG Gene in Prostatic Adenocarcinoma and Its Relationship with Clinicopathological Parameters, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Pathology. Zonguldak, 2019.

Prostate cancer is a significant cause of mortality in men. Many genes have been identified in the carcinogenesis of the prostate. One of these genes is ERG, the most widely studied oncogenic gene in prostate cancer during recent years. This study aimed to determine the immunohistochemical expression of the ERG gene in prostatic adenocarcinoma and to demonstrate the relationship between clinicopathological parameters and ERG. Prostatectomy materials of 122 patients diagnosed as prostate adenocarcinoma between 2004 and 2017 in Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pathology were included in the study. ERG expression, age, prostate-specific antigen levels, Gleason pattern and score, Gleason grade, and pathological stage data were collected. The mean age of the patients was 62.66 ± 5.81 years, and total preoperative PSA was 10.40 ± 8.88 ng/ml. ERG was positive in 52.46% of the patients. Prostate-specific antigen levels of ERG positive and negative samples were similar ($p = 0.935$). There was no significant relationship between Gleason score and ERG positivity ($p = 0.197$). ERG expression did not change in terms of age groups ($p = 0.441$) and tumor stage ($p = 0.371$). This study showed that rate of ERG positivity was high in patients and that ERG positivity was not associated with clinical and pathological features such as prostate specific antigen levels, Gleason score, age and pathological stage.

Keywords: Prostate cancer, prostate specific antigen, Gleason score, ERG expression

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
GRAFİK LİSTESİ	x
RESİM LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi	3
2.2. Prostat Bezinin Anatomisi	4
2.3. Prostat Bezinin Histolojisi	7
2.4. Prostat Kanseri	8
2.4.1. Epidemiyolojisi	8
2.4.2. Risk Faktörleri ve Etiyolojisi	9
2.4.3. Kliniği	11
2.4.4. Prostat Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması	12
2.4.5. Prostat Adenokarsinomunun Mikroskopisi.....	13
2.4.6. Gleason Derecelendirmesi	14
2.4.7. Prostat Kanserinde Evreleme	16
2.5. ERG	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması	20
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme	20
3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem	20
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	21
3.5. İstatistiksel Analizler.....	21

4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	28
5.1. ERG Pozitifliği.....	29
5.2. ERG-Yaş İlişkisi	30
5.3. ERG Gleason Skor İlişkisi	30
5.4. ERG Tümör Evresi İlişkisi.....	31
5.5. ERG PSA İlişkisi	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER.....	50
Ek 1. Etik Kurul Onayı	50
Ek 2. Bulgular Tablosu	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
DRM	: Dijital rektal muayene
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERG	: ETS ilişkili gen
ETS	: E-26 transformasyon-spesifik
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
PIN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
PKa	: Prostat kanseri
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAP	: Prostatik asit fosfataz
tPSA	: Total prostat spesifik antijen
TMPRSS2	: Transmembrane Protease, Serine 2
TNM	: Tümör, lenf düğümü (nodül) ve metastaz

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. 2018’de dünyada erkeklerde en sık görülen kanser insidansları.	9
Tablo 2. Prostat kanserlerinin histopatolojik sınıflaması.....	13
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü 2016 Gleason grade grup sistemi.....	16
Tablo 4. Prostat kanseri TNM Sınıflaması.....	17
Tablo 5. Prostat kanseri hastaların klinikopatolojik özellikleri	23
Tablo 6. ERG ekspresyonuna göre PSA değerleri.....	25
Tablo 7. ERG ekspresyonuna göre yaş, Gleason skoru ve evre dağılımı	25
Tablo 8. ERG H-Skoru kategorilerine göre PSA değerleri.....	26
Tablo 9. ERG H-Skoru kategorilerine göre yaş, Gleason skoru ve evre dağılımı	26

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Prostatın anatomik yerleşimi ve bölgeleri.	6
Şekil 2: Dr. Donald Gleason'ın orijinal Gleason derecelendirmesi ve International Society of Urologic Pathology (ISUP) modifiye Gleason derecelendirmesi ...	15



GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. Gleason skorlarının dağılımı.....	22
Grafik 2. ERG H-Skorunun kategorilere göre dağılımı	23
Grafik 3. Yaş gruplarının ERG H-Skoru kategorilerine göre dağılımı	24
Grafik 4. Tümör evrelerinin ERG H-Skoru kategorilerine göre dağılımı.....	24



RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 1: Prostat bezinin genel histolojik görünümü	8
Resim 2: ERG H-Skoru kategorilerine göre immunohistokimyasal olarak 1+ boyanma	27
Resim 3: ERG H-Skoru kategorilerine göre immunohistokimyasal olarak 2+ boyanma.....	27
Resim 4: ERG H-Skoru kategorilerine göre immunohistokimyasal olarak 3+ boyanma.....	27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünyada ve ülkemizde ikinci en sık ölüm nedenidir (1,2). Bununla birlikte prostat kanseri (PKa), akciğer kanserinden sonra dünya genelinde erkeklerde ikinci sıklıkta görülen kanser türü ve erkeklerde kansere bağlı beşinci sırada gelen ölüm nedeni (toplam erkek ölümlerinin %6,6'sı) olmasından dolayı önemli bir halk sağlığı sorunudur (3,4). PKa'nın büyük çoğunluğu (%95) prostat epitelinden kaynaklanan prostatik adenokarsinomlardır (5).

PKa, heterojen bir hastalıktır ve buna yol açan mekanizmalar iyi anlaşılammıştır (6). Dünyanın farklı bölgelerinde PKa'nın farklı oranlarda görülmesi, etiolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, ailesel yatkınlık ve çevresel faktörler yanında diyet de etiolojide önemlidir (7-9).

PKa'nın seyrini etkileyen birçok prognostik faktör bilinmektedir. Bunlar arasında Gleason skoru , evre ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri en önemli faktörler olarak tanımlanmıştır (10).

Prostat karsinogenezinde tanımlanan pek çok genden biri de son yıllarda üzerinde en çok çalışılan ve PKa'da en sık görülen onkojenik gen olan E-26 transformasyon-spesifik (ETS)-ilişkili gendir (ERG) (11). ETS ailesinde 28'i insan genomunda tanımlanmış 30 adet gen vardır (12). ERG, farklılaşmanın düzenlenmesi, apoptoz ve çoğalma gibi birçok önemli hücresel sürecin yanı sıra (13-15) vaskülogenez, anjiogenez, hematopoez ve kemik gelişiminde rol oynar (16). ERG gelişim sürecinde ilk olarak embriyonik mezoderm ve endotelyumda, vasküler sistemin, ürogenital traktusun ve kemik gelişiminin oluşumunda rol alan yerlerde (17,18), ayrıca göç fazı sırasında nöral krest hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir (19). 21. kromozom üzerinde yer alan ERG geni, insanda ilk olarak 1987'de Reddy ve ark. tarafından kolorektal karsinom hücrelerinde tanımlanmıştır (20). ERG füzyon proteininin, prostatta erken kök hücrelerde matürasyonu durdurduğu ve karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (21). ERG füzyonu PKa'da ilk olarak 2005 yılında Tomlins ve ark. tarafından tanımlanmıştır (22) PKa etiolojisinde TMPRSS2 ("transmembrane protease, serine 2") geninin proto-onkogen ERG'ye füzyonu önemli onkojenik bir nedendir ve bunu daha da önemli kılan özellikle batı toplumlarında bu füzyonun yüzde altmışa kadar görülmesidir (23). ERG, tümör proliferasyonu ve

invazyonunda rol oynayan genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak hareket ettiği için onkojenik olarak kabul edilmektedir (24). ERG prostatta sadece invaziv adenokarsinom ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ile ilişkili görünmektedir (22).

Günümüzde TMPRSS2-ERG füzyonu sonucu ortaya çıkan ERG onkoproteininin PKa gelişiminde ve ilerlemesindeki rolü ile prognostik faktörlerle olan ilişkisi hakkında tartışmalar halen devam etmektedir. Bazı çalışmalarda ERG ile düşük dereceli PKa arasında ilişki saptanırken (25-27), bazılarında ise yüksek Gleason skoru ile ilişki bildirmiştir (28-30). ERG pozitifliğinin Gleason skoru ile ilişkisiz olduğunu ileri süren çalışmaların yanı sıra yüksek evre tümörler veya metastaz varlığı ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da vardır (31). ERG ile preoperatif total PSA (tPSA) değerleri ve prognoz arasındaki ilişkiler de benzer şekilde çalışmalara konu edilmiştir (22,27,32-36).

ERG ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntemler ile güvenilir bir şekilde belirlenebilir (37-39). Prostat dokusunda ERG açısından immunohistokimya ile floresan in situ hibridizasyon (FISH) arasında duyarlılık ve özgüllük arasında kuvvetli bir korelasyon vardır (40,41). Benign prostat dokusu ve stromal hücreler ERG ile boyanmadığından, ERG ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak saptanması PKa tanısının doğru şekilde konulmasındaki önemini artırmaktadır (41).

ERG'nin PKa gelişiminde ve ilerlemesindeki rolü ile klinikopatolojik faktörlerle olan ilişkisi hakkında tartışmaları aydınlatacak araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu araştırmanın amacı, prostatik adenokarsinomda immünohistokimyasal olarak ERG geni ekspresyonunun saptanması ve klinikopatolojik parametreler ile ERG gen ilişkisinin gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Embriyonik döngünün dördüncü ve yedinci haftalarında kloaka, arkada anal kanal önde primitif ürogenital sinüs olmak üzere ürorektal septum tarafından iki bölüme ayrılır (42). Prostat ilk kez fetal gelişimin üçüncü ayında görülür ve ürogenital sinüsten gelişimine başlar. Testosteronun 5 alfa redüktaz enzimi aracılığıyla 5 alfa dihidrotestesterona dönüşmesi ve bu molekülün etkisiyle gebeliğin sekizinci haftası civarında prostat dokusunun gelişimi ve büyümesi meydana gelir (5,43).

Ürogenital sinüs üst, pelvik ve fallik olmak üzere üç ayrı kısma ayrılır. Ürogenital sinüsün üst kısmından mesanenin trigon dışında kalan bölümü; pelvik kısımdan prostatik ve membranöz üretra ile prostat glandı (geçiş zonu ve periferik zon); fallik kısımdan ise penil üretra gelişir (44). Testosteron hormonu uyarısıyla mezonefrik kanaldan, on üçüncü haftaya kadar epididim, ejakulator kanal, veziküla seminalis, vas deferens ve prostatın merkezi zonu gelişir. Mesane trigonu ve üreter de mezonefrik kanaldan gelişir. Erkeklerde paramezonefrik kanal on birinci haftada geriler (5,44).

Prostatik üretra epiteli, ürogenital sinüs endoderminden köken alır ve çevre mezenkimal doku içine doğru bazı tomurcuklanmalar gösterir (45). Beş epitelyal tomurcuk, verumontanumun her iki yanında ve ürogenital sinüsün arka tarafında prostatı şekillendirmek üzere mezenkime hareket ederler (46). Alt tomurcuklar görünen prostatın dış zonunu şekillendirirken, üst iki tomurcuk iç zonunu şekillendirir. Her iki prostat zonu, üretra etrafında daireler şeklinde sıklaşarak gelişir. Bu endodermal yapılardan prostatın glandüler bez epiteli gelişirken, mezenkimden ise prostatın stroması ve düz kasları oluşur. Prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezenkim dokusu, kökenini mezonefrik kanaldan alır. Bu nedenle, prostat embriyonik dönemde çift kökenli gelişim göstermektedir (45,47,48). Prostat glandlarının sekresyona başlaması da yaklaşık on üçüncü hafta dolaylarında olur (42). Prostat bezi doğum anında küçük olup, puberteyle birlikte büyümeye başlar (49). Neonatal dönemde prostatın çapı 1 cm'den küçüktür. Puberte dönemine kadar gelişerek 2 cm çapa kadar ulaşır. Puberteden sonra prostatın gelişimi hızlanır ve 20 yaşında erişkin hale gelir (50).

2.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi erkek yardımcı üreme bezlerinin en büyüğüdür. Prostat bezleri boşaltım kanalları aracılığıyla üretranın prostatik kısmına açılırlar. Prostat bezi ejakülasyon sonrası, asit fosfataz, fibrinolizin ve sitrik asit içeren seminal sıvının yapımını sağlar. Prostat kapsülündeki kasların kontraksiyonları ile atılımı sağlanır. Bu seminal sıvının %30'u prostat tarafından, %70'i seminal vezikül, testis ve bulboüretral bezler tarafından üretilir (51).

Prostat, glandüler ve fibromusküler bir organdır. Yerleşimi derin pelvistedir. Ortalama hacmi genç erkeklerde yaklaşık 20 ml ve boyutları ise yaklaşık olarak 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Superior yüzeyinden mesaneye, inferior yüzeyinden ise eksternal üriner sfinkter ve membranöz üretraya bağlıdır (Şekil 1). Prostatın mesaneyle komşu olan superior kısmı bazal kısmıdır; apeks bölümü ise inferior sınıra karşılık gelir. Prostatın iki adet inferolateral yüz, anterior, posterior yüz olmak üzere dört yüzü bulunmaktadır. İnferolateral yüzler, levator ani kaslarının medial kenarları ve endopelvik fasya ile ilişkilidir ve konveks biçimlidir. Posterior yüzey rektumla komşu durumundadır ve rektumdan Denonvilliers fasyasıyla (rektoprostatik fasya) ile ayrılır. Denonvilliers fasyası, prostatın ve seminal veziküllerin posterior yüzleri ile anterior rektal duvar arasında yer alır. Bu fasya PKa'nın posterior yayılımını engelleyen bir bariyer görevi görmektedir (43).

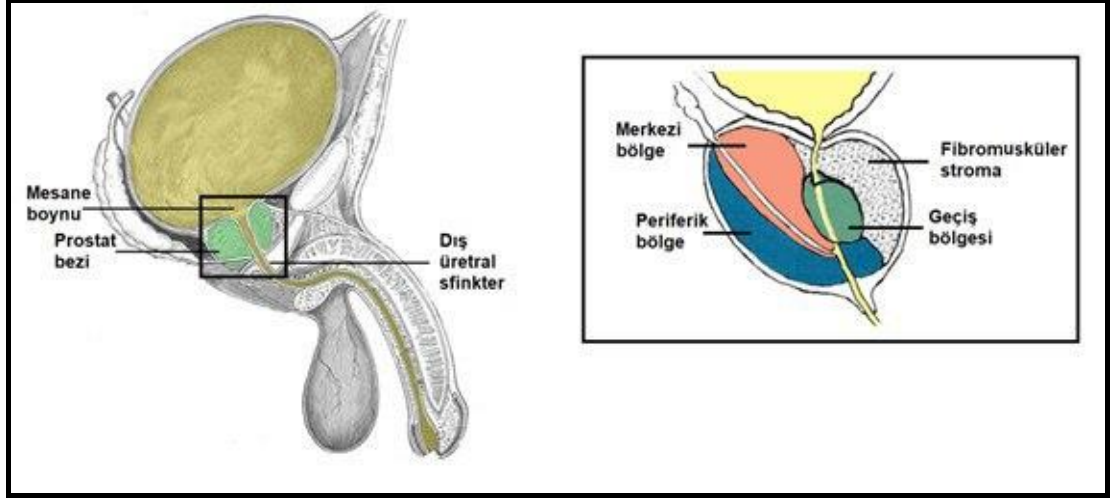
Seminal veziküller ve vas deferensin ampullası prostatın posterosuperiorunda konumlanmıştır. Prostatın anterior yüzeyi, puboprostatik ligamanlarla simfisis pubisin arkasına bağlıdır. Retzius boşluğu, prostatın anterior yüzeyiyle simfisis pubis arasındaki potansiyel boşluğa verilen addır ve bu boşluk içerisinde yağlı doku, yüzeyel dorsal ven ve Santorini ven pleksusu yer alır. Corpus kavernozumları besleyen aberran damarlara radikal retropubik prostatektomi esnasında açılan retropubik alanda da rastlanabilir (43).

Prostatın taban kısmı detrusor kasıyla ve üretrayla ilerler ve mesaneyle komşuluk gösterir. Preprostatik sfinkter olarak bilinen kısım; mesane boynunun sirküler düz kas lifleri verumontanum seviyesindeki prostata kadar uzanabilir. Prostatın apeksi ise çizgili üretral sfinkter ile ilişkilidir (5,43).

Prostatın içinden üretra ve ejakulatuar kanallar geçer. Vas deferens ve seminal vezikülün kanalının birleşmesinden çift sayıda ejakulatuar kanallar meydana gelir. Ejakulatuar kanallar posterior yüzün üst bölümünden prostata girerler ve bezin inferomedyalinde ilerlerleyerek verumontanumun her iki yanında prostatik üretraya açılırlar. Sfinkter işlevleri bulunmamaktadır. Prostatik üretra mesane boynundan başlar ve bezi terk etmesi prostat apeksinde olur (43).

Zonal Anatomi: McNeal'in 500 prostat dokusunu inceleyerek yaptığı tanımlamalara kadar prostat morfolojisiyle ilgili sistematik bir araştırma bulunmamaktaydı (52). McNeal üç boyutlu bir model kullanarak, prostatta dört temel anatomik bölge tanımlamıştır. Her bir zonun üretra ile ilişkisinin merkezi bir anatomik referans noktası sağladığı bu zonal anatomi halen kullanılmaya devam edilmektedir (Şekil 1).

Prostatın periferik bölgesi bezin %70'ini oluşturur. Bu bölge, kanalları üretra lateralinden lateral ve verumontanuma distal olarak yayılan bir doku diski oluşturur. Kanserlerin tamamına yakını bu bölgeden kaynaklanır. Merkezi bölge, bezin %25'ini oluşturur. Bu bölgenin kanalları ejakulatuar kanal ağızlarına yakın olarak ortaya çıkar, proksimale doğru devam eder, prostat tabanına yakın lateral olarak dallanır. Geçiş bölgesi prostat hacminin yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur ve prostatik üretra çevresindeki alanı kapsar. Bu alandaki glandlar da periferik bölgedeki glandlara benzer şekilde küçük ve yuvarlak şekillidir, ancak geçiş bölgesinin stroması periferik bölgeden farklı olarak yoğundur. Bu bölge, benign prostat hiperplazisinin (BPH) en sık görüldüğü bölgedir. Gland içermeyen anterior fibromusküler stroma, prostatın bütün ön yüzeyini kaplar ve üç glandüler bölgenin ön yüzeyini korur. Bu bölgenin glandüler prostata ayrılmaz bir şekilde kaynaşmış olması, muhtemelen burada tanımlanan anatomik özelliklerin tanınmasını geciktirmiştir (52).



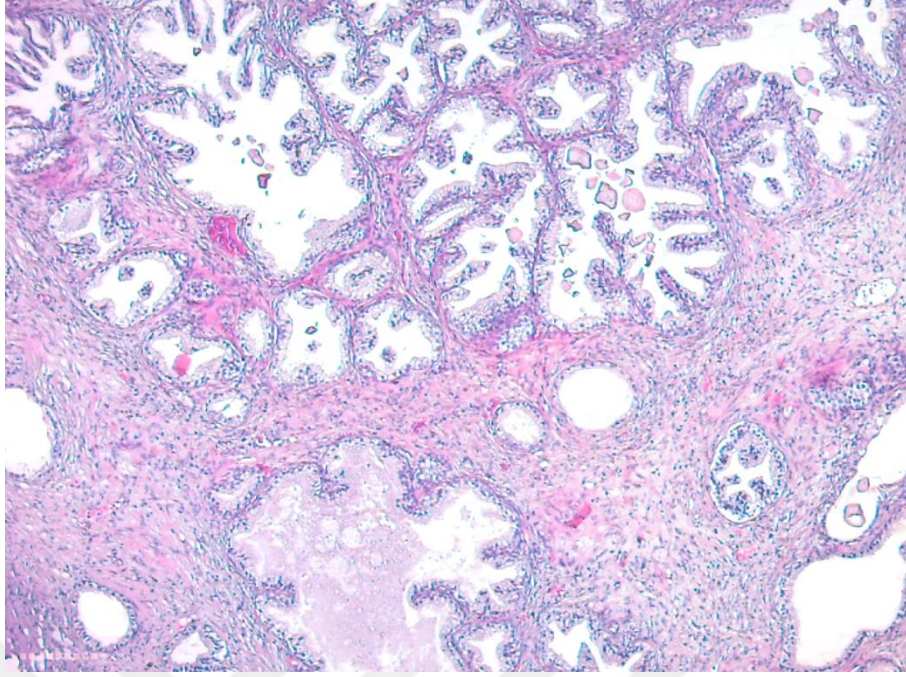
Şekil 1: Prostatın anatomik yerleşimi ve bölgeleri.

Anatomide prostat bölgeleri yerine prostat lobları sınıflaması da kullanılır. Bu sınıflamaya göre prostat kesin olmayan sınırlarla dört loba ayrılır: Ön lob (veya isthmus) kabaca geçiş bölgesine, arka lob periferik bölgeye orta lob merkezi bölgeye karşılık gelir; sağ ve sol lateral lob tanımlaması ise bütün bölgeleri kapsar (53).

İnferior vezikal arter prostatın başlıca kan akımını sağlayan arter olarak karşımıza çıkar. Beslenmeye yardımcı olan diğer arterler ise internal pudental arter ve a. rektalis mediadır. Inferior vezikal arterin periferik ve santral olmak üzere iki dalı bulunur ve hipogastrik arterin anterior parçasının ayrılır. Santral dalı, periüretral bezleri ve üretral duvarı besleme görevini üstlenirken, prostat bezinin beslenmesini ise bu arterin periferik dalı aracılığıyla olur. Prostatın drenajını sağlayan venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde biraraya gelerek prostatik venöz pleksusu (Santorini ven pleksusu) oluştururlar. Santorini ven pleksusu prostatı drene eden venöz bir ağıdır, öncelikle vezikal ve pudental venlere ve son olarak internal iliak venlere drene olur. Prostatın primer lenfatik akımı internal iliak, eksternal iliak, obturator, vezikal ve sakral lenf nodlarına doğrudur. Prostatın sinir ağı inferior hipogastrik pleksustan kaynaklanan geniş bir sinir ağıdır. Prostatın parasempatik sinirleri musküler tabaka içerisinde dağılırlar ve mesane kasları ile devam ederler (43).

2.3. Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat, 30-50 tubuloalveoler bez yapısından oluşan erkeklerdeki en büyük aksesuar cinsiyet bezidir. Bu tubuloalveoler bezler topluca sayıları 15-25 arasında değişen bağımsız boşaltım kanallarına daha sonra da üretraya açılır. Prostat bezleri, esas olarak kolajen ve elastik lifler bakımından zengin bağ dokusu lifleri ile ayrılmış düz kastan oluşan fibromüsküler bir stroma içine gömülmüdüdür. Kas dokusu, üretranın etrafında ve prostratın ince kapsülünün altında yoğun bir kitle oluşturur. Prostatın glandüler yapısı, duktus ve asinüslerden oluşur. Glandüler organların çoğuna benzer şekilde, prostat boyunca sekretuar hücreler ile bazal membran arasında bazal hücre tabakası bulunur. Sekretuar hücreler; glandların luminal yüzeyinde yerleşik kolumnar ya da küboidal şekilli, küçük yuvarlak nükleusa sahip, belirsiz nükleollü, ince granüler kromatinli hücrelerdir (Resim 1). Prostatik asit fosfataz (PSAP) ve PSA burada sentezlenmektedir. Sekretuar epitel duktusların üretraya açıldıkları yerde transizyonel epitele dönüşür. Mesaneyi döşeyen epitelden farklı olarak, buradaki transizyonel epitelde sitoplazmalar dardır ve şemsiye hücreleri bulunmaz (54,55). Bazal hücreler, bazal membranın üzerinde bulunurlar, yassı ya da küboidal şekilli olup hiperkromatik ve oval nükleuslu hücrelerdir. PSA ve PSAP ile boyanmazlar, ayrıca myoepitelyal özellikte olmadığı için düz kas aktini veya S- 100 ile de yanıt oluşturmazlar. p63 ile nükleer, yüksek moleköl ağırlıklı sitokeratin ve sitokeratin 5/6 ile sitoplazmik pozitiflik gösterirler.



Resim 1: Prostat bezinin genel histolojik görünümü (H&E, X100).

2.4. Prostat Kanseri

2.4.1. Epidemiyolojisi

Prostat malignitelerinin en büyük kısmı adenokarsinomlardır. Adenokarsinomlar tüm prostat kanserleri içerisinde %95'lik bölümü oluşturur (5). Dünya'da ve ülkemizde erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde 5. sırada yer alır (Tablo 1) (1,4). Sıklığı ve kansere bağlı ölüm oranları ülkeden ülkeye farklılık gösterse de adenokarsinom olgularının %75'inin gelişmiş ülkelerde görüldüğü bildirilmektedir.

PKa insidansı bölgeler arasında 50 kattan fazla oranda farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Orta Avrupa yüksek oranda görülürken, Güneydoğu ve Orta Asya ve Kuzey Afrika'da görülme sıklığı daha düşük orandadır (56). T.C. Sağlık Bakanlığı 2018 kanser istatistikleri raporuna göre, 2011-2015 yılları arasında Türkiye'de 27.851 PKa olgusu bildirilmiştir. Aynı rapora göre, yaşla birlikte PKa görülme oranı artarak, 50-54 yaşlarında yüz binde 24,7'den, 70-74 yaşlarında yüz binde 364,5'e çıkmaktadır (2).

Tablo 1. 2018’de dünyada erkeklerde en sık görülen kanser insidansları.

Sıra	Kanser tipi	İnsidans	Görülme Yüzdesi (%)
1	Akciğer	1,368,524	15.5
2	Prostat	1,276,106	14.5
3	Kolorektal	1,006,019	11.4
4	Mide	683,754	7.8
5	Karaciğer	596,574	6.8

2.4.2. Risk Faktörleri ve Etiyolojisi

Yaş: Bütün kanserler arasında PKa yaşla birlikte en hızlı artış gösteren kanser türüdür. İnsidansları belli bir yaşta pik yapan çoğu kanserin aksine yaşın ilerlemesiyle PKa insidansı da artmaya devam eder (57). Prostat adenokarsinomlarının %97’si 50 yaş ve üstü hastalarda görülür ve 85 yaşında PKa riski tüm dünyada %0,5-20 arasındadır (58). Otopsi çalışmalarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30’unda, 50 yaşındaki erkeklerin %50’sinde ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğunda histolojik (latent) PKa bulunmaktadır. 50 yaşından küçük erkeklerde PKa tanısı % 0.1’den azdır (59).

Coğrafi Farklılıklar ve Irk: PKa’da insidans ve mortalite açısından coğrafi farklılıklar belirgindir. Asya’da, özellikle Çin ve Japonya’da düşük orandayken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek oranda görülmektedir (59). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan araştırmalarda Afrika kökenlilerde PKa insidansı hem beyazlara hem de Asya kökenlilere göre daha yüksektir ve tanı konulduğunda daha ileri evrededir. Etnik bakımdan bazı etnik gruplarda prostat adenokarsinomun daha sık görülmesi genetik pleomorfizm ile açıklanabilir (1).

Hormonlar: PKa gelişiminde hormonal nedenler de öne sürülmüştür. Androjen hormonu, androjen reseptörleri üzerinden tümör hücresinde transkripsiyonu artırarak prostat karsinomunun progresyonuna yol açar. Androjen ablasyonu ise PKa’nın gerilemesine neden olur. Hormonal etkinin diğer bir kanıtı da, kastre edilen erkeklerde prostat adenokarsinomu gelişmemesidir (60).

Diyet: Epidemiyolojik çalışmalar, PKa ile ilişkili olabilecek çeşitli diyet faktörlerini, özellikle yağ alımını ve obeziteyi ileri sürmüştür (7-9). İnsanların esas olarak yağdan fakir, bitkisel kökenli besinler tükettiği dünyanın bazı bölgelerinde klinik açıdan önem taşıyan PKa insidansının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. Göçmenlerde yapılan çalışmalar, düşük riskli ülkelere gelen ve batı tarzı beslenenlerde PKa oranlarının birkaç kat arttığını göstermiştir. Ayrıca, Asya ülkelerinde diyet alışkanlıkları batılılaştıkça PKa insidansı artış göstermektedir (5). Özellikle çoklu doymamış yağ tüketimi ile prostat adenokarsinomu arasındaki ilişki bilinmektedir. Yağ tüketiminin artmasının seks hormonlarının sentezini arttırdığı, bu durumun da kanser riski üzerine etkili olduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Yağda eriyen A, D ve K vitaminlerinin, epitel hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonuna neden olarak prostat adenokarsinom patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Yağda eriyen E vitamini ise antioksidan etkisi ile kanserli hücrelerin büyümesini inhibe etmesi ve apoptozisi artırması bakımından diğer vitaminlerden ayrılmaktadır. Ayrıca, likopen gibi bazı antioksidanların da koruyucu olduğu bilinmektedir (5).

Ailesel Yatkınlık ve Genetik Pleomorfizm: Dünyanın farklı bölgelerindeki toplumlarda arasında PKa'nın farklı oranlarda görülmesi PKa etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Yapılan gen çalışmalarından elde edilen bulgulara göre prostat adenokarsinomlarının %5-10'unda ailesel geçiş tespit edilmiştir (58). Birinci derecede akrabalarda prostat adenokarsinomu görülmesi, riski iki kat artırmaktadır (5). Ailesel PKa olgularında 1. kromozomda lokalize HPC1 (kalıtsal PKa1) ve PCAP (PKa için predispozan) genlerinde mutasyonlar olabilir (5).

Oksidatif Stres: Yapılan çalışmalarda atrofik lezyonların prostat karsinogenezisinin erken evresinde etkili olduğu gösterilmiştir. Atrofi oksidatif stresin sonucudur. Atrofik dokuda bulunan makrofajlarca üretilen reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri aracılığıyla dokuda superoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve serbest demir artar. Bunlar, DNA hasarına ve sonucunda genetik mutasyonlara yol açabilir (61).

Enfeksiyöz Ajanlar: PKa içeren doku örneklerinde virüslere ve virüs partiküllerine rastlanmıştır. HSV Tip II, Simian virüs 40 (SV-40) ve CMV gibi virüslerin PKa gelişiminde etken olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada PKa hastalarının %71'inde, BPH hastalarının ise %66'sında HSV Tip II antikoru pozitif bulunmuştur (62).

Kadmiyum Alımı: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı ve diğer epidemiyolojik çalışmalar, kadmiyumun PKa'ya yol açabileceğini öne sürmüştür (63).

Sigara: Sigara kullanımının prostat adenokarsinom gelişme riskini arttırdığı ve Gleason skorunun yüksek olmasına neden olduğu düşünülmektedir (64).

2.4.3. Kliniği

Çoğu PKa, prostatın üretradan uzak olan periferik bölgelerinde ortaya çıktığından, asemptomatik olup dijital rektal muayene (DRM) sırasında tespit edilir (10). 50 yaşındaki bir erkekte, latent veya otopsi sonucunda saptanan PKa olma olasılığı %40, klinik belirti veren PKa görülme riski %9,5 ve bu kanserden ölme riski ise %2,9 olarak saptanmıştır (65). Bu da PKa'ların büyük çoğunluğunun oldukça yavaş seyirli olduğunu göstermektedir. Mikroskopik kanserler, otopsilerde veya BPH gibi sebeplerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen saptanır. Yani, PKa genellikle lokal ileri ya da metastatik evrelere ulaşan hastalarda semptomatik hale gelir. PKa'nın üretra içine ya da mesane boyuna doğru büyümesi, idrara başlamada güçlük, idrar akım hızında azalma, idrarda kesiklik, idrar retansiyonu gibi obstrüktif veya pollaküri, noktüri, ani sıkışma, sıkışma inkontinansı gibi BPH'ye benzer şekilde üretral obstrüksiyona bağlı olarak alt üriner sistem şikâyetlerine sebep olabilir. İleri hastalığı olan hastalarda kanser kaşeksisi, kemik hassasiyeti ve kırıkları, alt ekstremitte lenfödem veya derin venöz tromboz ve adenopati görülebilir. Buna karşın, bilinen kemik metastazları olan hastaların üçte birinden fazlası asemptomatik kalabilmektedir (66). Ayrıca, ağrıların şiddetinin prognostik olarak sağkalım ile doğru orantılı olduğu da rapor edilmiştir (67).

DRM, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve serum PSA düzeyi, PKa'nın saptanması için etkili tanı üçlüsüdür (45). Ancak, sadece fizik muayene (DRM) ve PSA seviyesi BPH'yi kanserden güvenilir şekilde ayırt edemez. Tanı koymak, hastalığın prostatta sınırlı olup olmadığını veya kapsül dışına yayılıp uzamadığını belirlemek ve tedaviyi planlamak için biyopsi yapılması gereklidir. Başlıca örnek alma yöntemleri genellikle iğne biyopsisi ve bazen transüretral rezeksiyondur (TUR-P).

PSA, PKa'nın tarama, tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan hem normal hem de tümöral prostat epitelinde üretilen bir tümör belirteçidir. Seminal sekresyonların akışkan durumda kalmasını sağlar ve bu sayede spermlerin hareket yeteneğini artırır. Serum seviyesi normalde 4,0 ng/ml'den düşüktür, fakat hastanın yaşına, ırkına ve diğer faktörlere göre değişir. PSA yüksekliği prostatit, inflamasyon, hiperplazi, iğne biyopsisi veya TUR-P gibi travmalarda da görülebilir, fakat bu yükselmeler geçicidir ve tedavi ile ortadan kalkar (45). Kanserli prostat dokusu, normal prostat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA üretebilmektedir (68). PKa olasılığı sadece PSA'ya bakılarak dışlanamaz. tPSA için yüzde yüz güvenli bir alt sınır değeri saptamak mümkün değildir. Bir çalışmada, tPSA seviyesi 4,0 ng/ml'nin altında olan 2950 hastanın 449'unda (%15,2) PKa saptanmış ve bunların 67'sinin yüksek dereceli olduğu bulunmuştur (69). tPSA 0,5 ng/ml'nin altında iken dahi %6,6 PKa saptanmış ve daha da önemli olarak bunların %12,5'inin yüksek dereceli olduğu görülmüştür. PKa şüphesi bulunan hastalarda ilk biyopsiler negatif geldiğinde ve özellikle de tPSA seviyesinin zamanla yükseldiği durumlarda, tekrarlayan biyopsiler yapmak gerekebilir (70).

Klinik olarak lokalize PKa için aktif gözetim, yakın izlem, radikal prostatektomi, radyasyon tedavisi ve hormon tedavisi standart tedavi yaklaşımlarıdır. Lokal olarak ilerlemiş PKa için, bazı durumlarda radikal prostatektomi radyasyon tedavisine uygun bir alternatif olsa da, genellikle androjen ablasyonu ile birlikte radyasyon tedavisi önerilmektedir. Metastatik PKa nadiren tedavi edilebilir (71) Bu olguların yönetimi tipik olarak belirli semptomların giderilmesine yönelik tedaviyi içerir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya çalışır.

2.4.4. Prostat Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması

%95'ini adenokarsinomların oluşturduğu prostat kanserlerinin histopatolojik sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir (10).

Tablo 2. Prostat kanserlerinin histopatolojik sınıflaması (DSÖ 2016).

I. Epitelyal tümörler
A. Glandüler neoplazmlar Asiner adenokarsinom Atrofik Pseudohiperplastik Mikrokistik Köpüksü gland Müsinöz (kolloid) Taşlı yüzük benzeri hücre Pleomorfik dev hücre Sarkomatoid
B. Prostatik intraepitelyal neoplazi(PIN), yüksek dereceli
C. İntraduktal karsinom
D. Duktal adenokarsinom Kribriform Papiller Solid
E. Ürotelyal karsinom
F. Skuamöz neoplazmlar Adenoskuamöz karsinom Skuamöz hücreli karsinom
G. Bazal hücreli karsinom
II. Nöroendokrin tümörler
Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom İyi diferansiyasyon gösteren nöroendokrin tümör Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
III. Mezenkimal tümörler
Leiomyosarkom Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör Stromal sarkom Rabdomyosarkom Leiomyom Anjiosarkom Sinovyal sarkom İnflamatuar myofibroblastik tümör Osteosarkom Undiferansiyasyon gösteren pleomorfik sarkom Soliter fibröz tümör Soliter fibröz tümör, malign Hemanjiom Granüler hücreli tümör
IV. Hematolenfoid tümörler
Diffüz büyük B hücreli lenfoma Kronik lenfositik lösemi/ Küçük lenfositik lenfoma Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma Akut myeloid lösemi B lenfoblastik lösemi/lenfoma
V. Diğer tümörler
Kistadenom Nefroblastom Rabdoid tümör Germ hücreli tümörler Seffaf hücreli adenokarsinom Melanom Paranglioma Nöroblastom
VI. Metastatik tümörler

2.4.5. Prostat Adenokarsinomunun Mikroskopisi

Prostat adenokarsinomuna ait mikroskopik bulgulardan kimi tanısal, kimi ise destekleyicidir (10). En önemli tanısal mikroskopik bulgu, sonraki başlık altında detaylı olarak anlatılan ve tümör glandlarının küçük büyütmede oluşturdukları

mikroskobik görünümü -yani yapısal paternleri- tanımlayan Gleason derecelendirme sisteminde yer alan mikroskobik paternlerdir. Gleason derecelendirme sistemi, temel olarak artmış gland yoğunluğu ile çeşitli infiltratif büyüme paternlerini içerir. Neoplastik glandların, normal prostat glandlarından farklı olarak bazal hücrelerin kaybı sonucunda tek sıralı epitel hücreleri ile döşeli olması diğer bir önemli bulgudur. Tanısal olarak önemli diğer bir bulgu ise başlıca nükleer irileşme ve nükleol belirginliği ile karakterize nükleer değişikliklerdir. Minör bulgular ise nükleer hiperkromazi, luminal mavi müsin varlığı, luminal eozinofilik sekresyonlar, luminal kristaloidler, amfofilik sitoplazma, yakında yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi bulunması ve nadiren mitozların görülmesidir (72). Bazı otoriteler, kolajenöz mikronodülleri (müsinöz fibroplazi), glomerülasyonları ve perinöral invazyonu patognomonik bulgular arasında kabul ederler (73,74).

2.4.6. Gleason Derecelendirmesi

Dünya genelinde kullanılmakta olan PKa derecelendirme sistemi ilk olarak 1966 yılında Dr. Donald Gleason tarafından geliştirilmiştir (75). Gleason skoru değerlendirmeleri yıllar içinde oldukça değişmiş ve en son olarak 2014'te güncellenmiştir (76). Gleason derecelendirme sistemi histolojik olarak tümör glandlarının küçük büyütmeye oluşturdukları mikroskobik görünümü -yapısal paterni- temel alan ve bu görünüm özelliklerini 1'den 5'e kadar derecelendirilen bir sistemdir (Şekil 2). Gleason skoru ise aynı tümörde en yaygın olarak görülen 2 derecenin toplamını ifade eder (10). Nükleer özellikler derecelendirmede dikkate alınmaz. Değerlendirme yapılırken daha düşük dereceli olan paternler %5'ten az ise skorlama yapılırken göz önünde bulundurulmaz. (77). Gleason derecelendirme sistemi, PKa'da prognozun belirlenmesine yardımcı olmak için kullanılır. Derecelendirme daha az malign olandan daha malign olana doğru ilerler.

Gleason paternleri DSÖ 2016'ya göre mikroskobik özellikleri şu şekilde özetlenebilir (76):

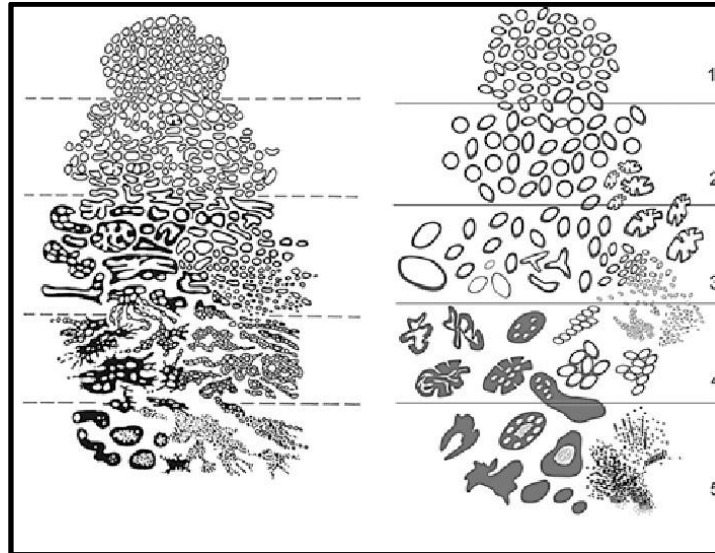
Gleason patern 1: Çevresi iyi sınırlı itici tarzda oluşmuş bir nodül içinde bulunan, birbirine yakın yerleşimli, tek ve birbirinden ayrı duran, şeklen birbirine benzeyen yuvarlak düzgün glandlardan oluşur.

Gleason patern 2: Patern 1'e göre tümöral alanın dış sınırları daha belirsizdir ve glandlar arasındaki stroma hafif arttığından daha gevşek dizimli, şekillerinde hafif farklılık izlenen neoplastik glandlar mevcuttur.

Gleason patern 3: En sık görülen paterndir. Dallanma gösteren glandlar da dahil olmak üzere çeşitli büyüklüklerde, iyi biçimli glandlardan oluşur. Glandların herbiri sınırları belirli çevresinden rahatlıkla ayırd edilebilen üniteler şeklinde izlenir. Küçük glandlar kaynaşmadıkları sürece Gleason grade 3 olarak kabul edilir. Gleason paterni 3 tipik olarak küçük büyütmede tanınır. Tümöral glandlar genellikle benign glandların arasındaki stromada gözlenir.

Gleason patern 4: Kötü oluşmuş, kaynaşmış ve kribriform glandları içerir. Böbrek glomerülüne benzeyen şekilde tek bir bağlanma noktasına sahip intralüminal kribriform yapılar içeren dilate glandlarla karakterize glomeruloid morfoloji de bu gruba dâhildir.

Gleason patern 5: Solid tabakalar, tek hücreler ya da kordonlar şeklindeki tümör hücreleri bu grupta yer alır. Esas olarak glandüler diferansiyasyon yoktur. Ancak, belli belirsiz mikroasiner yapılar veya tek tük gland oluşumu gösteren solid adalar da Gleason patern 5 olarak kabul edilir. Daha nadir görülen bir morfolojik görünüm ise papiller, kribriform ya da solid adaların içinde komedo nekroz olmasıdır (77).



Şekil 2. Dr. Donald Gleason'ın orijinal Gleason derecelendirmesi (solda) ve International Society of Urologic Pathology (ISUP) modifiye Gleason derecelendirmesi (sağda) (76).

En yaygın olarak görülen 2 derecenin toplamını ifade eden Gleason skorlaması ise şu şekildedir:

2-6 puan: Düşük dereceli veya iyi diferansiye tümörü gösterir.

7 puan: Orta dereceli veya orta derecede diferansiye tümörü gösterir.

8-10 puan: Yüksek dereceli veya kötü diferansiye tümörü gösterir.

Ayrıca DSÖ tarafından 2016 yılında yayınlanan son sınıflamada, 2014 yılındaki WHO-ISUP konsensus yaklaşımında benimsenen ve her grubun kendine özgü tedavi yaklaşımı ve prognozunu vurgulayan grade gruplaması da yer almaktadır (Tablo 3) (76).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü 2016 Gleason grade grup sistemi.

Grade Grup I	Gleason skor ≤ 6 tümörler
Grade grup II	Gleason skor 3+4=7 olan tümörler
Grade grup III	Gleason skor 4+3=7 olan tümörler
Grade grup IV	Gleason skor 3+5, 4+4, 5+3 olan tümörler
Grade grup V	Gleason skor 9-10 olan tümörler

2.4.7. Prostat Kanserinde Evreleme

PKa'da nüks riski ve mortalite için en önemli kriter Gleason skoru ve daha sonra patolojik evredir (10). Ocak 2018'de American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanan 8. baskıda TNM evrelemesinde değişiklikler olmuştur (26). Bu evrelemeye göre patolojik T1 evresi artık sınıflamada yer almamaktadır; önceki basımda prostatın tek tarafının yarısından azını veya fazlasını veya her iki tarafını tutmasına göre 3 alt gruba ayrılmış olan pT2 evresi artık tek başlık altında toplanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Prostat kanseri TNM Sınıflaması (78).

Primer Tümör	
Klinik T (kT)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.
T1	Klinik olarak inaktif tümör palpe edilemez veya görüntüleme ile görünür değildir.
T1a	Tümör, rezeke edilen dokunun <% 5'inde insidental olarak var (prostatın transüretal rezeksiyonu sırasında [TURP]).
T1b	Tümör, rezeke edilen dokunun > % 5'inde insidental olarak mevcut (prostatın transüretal rezeksiyonu sırasında [TURP])
T1c	İğne biyopsisi ile tanımlanan tümör (yükselmiş prostat spesifik antijen [PSA] seviyesi nedeniyle)
T2	Tümör prostat dışına çıkmamış. (Not: iğne biyopsisi ile 1 veya her iki lobda bulunan ancak DRE'de palpe edilemeyen veya görüntüleme ile güvenilir şekilde görülebilen tümörler T1c olarak sınıflandırılır)
T2a	Tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı.
T2b	Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor.
T2c	Tümör her iki lobu da kaplıyor.
T3	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor (Not: prostatik apeks içine invazyon veya prostat kapsülü T2 olarak sınıflandırılır).
T3a	Ekstrakapsüler taşma (tek taraflı veya çift taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikül/leri invaze ediyor.)
T4	Tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (örneğin, mesane, levator kasları ve / veya pelvik duvar) dışındaki bitişik yapıları sabitler veya invaze eder).
Patolojik T (pT)*	
pT2	Organa sınırlı hastalık
pT3	Ekstraprostatik yayılım
pT3a	Ekstraprostatik yayılım ya da mikroskopik mesane boynu invazyonu
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar invazyonu
*Patolojik sınıflamada T1 yoktur.	
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
Klinik (kN)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf düğüm/lerinde metastaz var
Patolojik (pN)	
pNX	Bölgesel düğümler örneklenmedi
pN0	Pozitif bölgesel düğüm yok
pN1	Bölgesel düğüm/lerde metastaz
Uzak Metastaz (M)**	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğüm/leri
M1b	Kemik/ler
M1c	Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölge/lerde metastaz var.
** 1'den fazla metastaz alanı varsa, en ileri kategoriye kullanın.	

2.5. ERG

ERG, ETS (E-26 transformasyon-spesifik) gen ailesinin bir üyesidir (11). ETS ailesinde 28'i insan genomunda tanımlanmış 30 adet gen vardır (12). ERG, farklılaşmanın düzenlenmesi, apoptoz ve çoğalma gibi birçok hücrel önemli sürecin yanı sıra (13-15) vaskülogenez, anjiogenez, hematopoez ve kemik gelişiminde rol oynar (16).

Bazı omurgalı türlerinde yapılan çalışmalar ETS proteinlerinin, aktivatör veya transkripsiyon baskılayıcı olarak görev yapan nükleer DNA bağlayıcı fosfoproteinler olduğunu göstermektedir (16,79). Filogenetik araştırmalar ERG'nin, 542 milyon yıl önce Kambriyen patlaması sırasında bir dizi ETS gen kopyalamasından evrimleştiğini ileri sürmektedir (80). ERG geni, ilk olarak 1987'de Reddy ve ark. (20) tarafından insan kolorektal karsinom hücrelerinde tanımlanmıştır ve 21. kromozom üzerinde yer alır.

ERG, embriyonik gelişim sürecinde ilk olarak embriyonik mezoderm ve endotelde, vasküler sistemin, ürogenital traktusun ve kemik gelişiminin oluşumunda rol alan yerlerde (17,18), ayrıca göç fazı sırasında nöral krest hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir (19). ERG, hematopoietik kök hücrelerinin pluripotensini (81), endotelial hücre homeostazını (82) ve anjiyogenezi düzenler (17). ERG, ayrıca hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), interlökin-8 (IL-8) ve vasküler hücre adezyon proteini (VCAM) gibi genlerin ekspresyonu yoluyla vasküler inflamasyonu inhibe eder (16). ERG'nin B-lenfositlerde erken pre-B hücrelerden olgun B hücrelerine sürekli olarak eksprese olduğu bulunmuştur (83). ERG'nin sitogenetik olarak akut miyeloid lösemi ve akut T hücreli lenfoblastik lösemide yetişkin hastalarda genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (84). T hücrelerinde ERG'nin anormal ekspresyonu, T hücrelerini akut lenfoblastik lösemiye teşvik ederek, olgunlaşmamış lenfoblastların birikmesine neden olur (85).

PKa etiyolojisinde TMRSS2 ("transmembrane protease, serine 2") geninin proto-onkogen ERG'ye füzyonu önemli onkojenik bir nedendir (23). TMRSS2-ERG gen füzyonu PKa'da en sık izlenen genetik yeniden düzenleme olmakla birlikte farklı toplumlardaki yaygınlığı değişiktir (25,27,33,37,86-88).

ERG füzyonunu PKa'da ilk olarak 2005 yılında Tomlins ve ark. tarafından tanımlanmıştır (22). Prostatik adenokarsinomların %50-60'ında TMPRSS2-ERG gen füzyonu bulunduğu ileri sürülmüştür (23). Bu füzyon, PKa hücrelerinin çoğalması ile sonuçlanan ERG onkoproteininin oluşumuna yol açar (89,90). ERG sadece prostatın invaziv adenokarsinomu ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ile ilişkili görünmektedir (22).

ERG ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntemler ile güvenilir bir şekilde belirlenebilir (37-39). PKa tanısında duyarlılığı (sensitivite) ve özgüllüğü (spesifite) yüksektir (41). Prostat dokusunda ERG açısından immunohistokimya ile FISH arasında duyarlılık (%95-96) ve özgüllük (%96-99) arasında kuvvetli bir korelasyon vardır (40,41). Benign prostat dokusu ve stromal hücreler ERG ile boyanmadığından, ERG ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak saptanması PKa tanısının doğru şekilde konulmasındaki önemini artırmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2004-2017 yılları arasında, PKa tanısı almış olan 122 adet olguya ait prostatektomi materyalleri dâhil edildi. Olguların klinik verileri hasta dosyalarından, makroskopik verileri ise ameliyat ve patoloji raporlarından derlendi. Histopatolojik ve immünokimyasal değerlendirmeye olanak vermeyecek şekilde yeterli tümör dokusu içermeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait yaş, operasyon öncesi tPSA değerleri, evre, Gleason grade ve Gleason derece grupları değerlendirme kapsamına alınan klinik ve histopatolojik verilerdir. Yaş grupları Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği 65 yaş ve altı kişileri genç, 65 yaş üstü bireyleri yaşlı kabul eden gruplamaya göre yapıldı (91).

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

122 olgunun %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş radikal prostatektomi materyallerine ait parafin bloklarından hazırlanmış hematoksilin-eozin ile boyalı arşiv kesitleri mikroskopik olarak yeniden incelendi. Her olgu DSÖ 2016 Gleason skorlama sistemine göre iki araştırmacı tarafından (İEB ve BB) tekrar değerlendirilerek primer Gleason derecesi en yüksek hacme sahip olan parafin bloklar seçildi.

3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem

Seçilen primer Gleason derecesi en yüksek hacme sahip parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlanarak pozitif şarjlı lamalar üzerine alındı. Kesitler etüvde 30 dakika boyunca 70 derecede deparafinize edildikten sonra, BenchMark Ultra tam otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında (Ventana Medikal Systems Inc, Tuscon, AZ, USA) kullanıma hazır primer antikor ERG (Ventana, anti-ERG antibody, clone EPR3864, rabbit monoklonal) ile boyandı. Kromojen olarak peroxidase- based detection kit (UltraView Universal DAB

Detection Kit, Ventana, Tuscon, AZ, USA) kullanıldı. Boyalı kesitler %70 alkolden geçirilerek ksilen bazlı kapatıcı ile kapatıldı.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

ERG boyalı kesitler Nikon Eclipse Ci-L (Nikon Instruments Inc, Melville, NY, USA) ışık mikroskobu kullanılarak incelendi. Pozitif kontrol dokusu olarak dalak kesitleri (damar endoteli) kullanıldı. Ayrıca, prostat dokusunda izlenen lenfositler ve damar endotelleri de pozitif iç kontrol, benign prostat glandları ise negatif iç kontrol olarak değerlendirildi. ERG nükleer boyanması kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu; boyanma olmaması (0), zayıf (1+), orta (2+) ve kuvvetli (3+) olarak puanlandı. Aşağıdaki formül kullanılarak her olgu için 0 ile 300 arasında değişen bir H skoru bulundu:

$$\text{H skoru} = [(1 \times 1+ \text{ boyanan hücre yüzdesi}) + (2 \times 2+ \text{ boyanan hücre yüzdesi}) + (3 \times 3+ \text{ boyanan hücre yüzdesi})]$$

Herhangi bir nükleer boyama pozitifliği (H-skoru > 0) ERG ekspresyonunun göstergesi olarak kabul edildi. Daha sonra, H skoruna göre 0–100 puan düşük, 101–200 puan orta ve >200 puan yüksek ERG ekspresyonu olarak kategorize edildi (92).

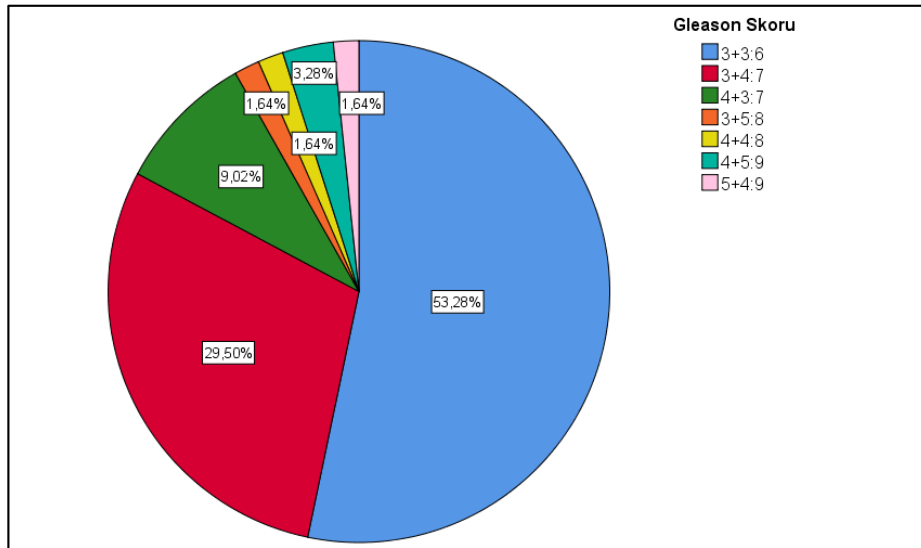
3.5. İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 25 istatistik paket programına girilerek analiz edildi. Veriler sıklık, yüzde, ortalama, standart sapma (SS), ortanca, en küçük değer ve en büyük değer olarak verildi. ERG durumuna göre tPSA düzeylerinin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. tPSA düzeyinin normal dağılıma uymadığı saptandı. ERG durumuna göre tPSA düzeylerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile yapıldı. ERG durumuna göre yaş, Gleason skoru ve patolojik evrelerin dağılımı Ki-kare testi ile analiz edildi. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

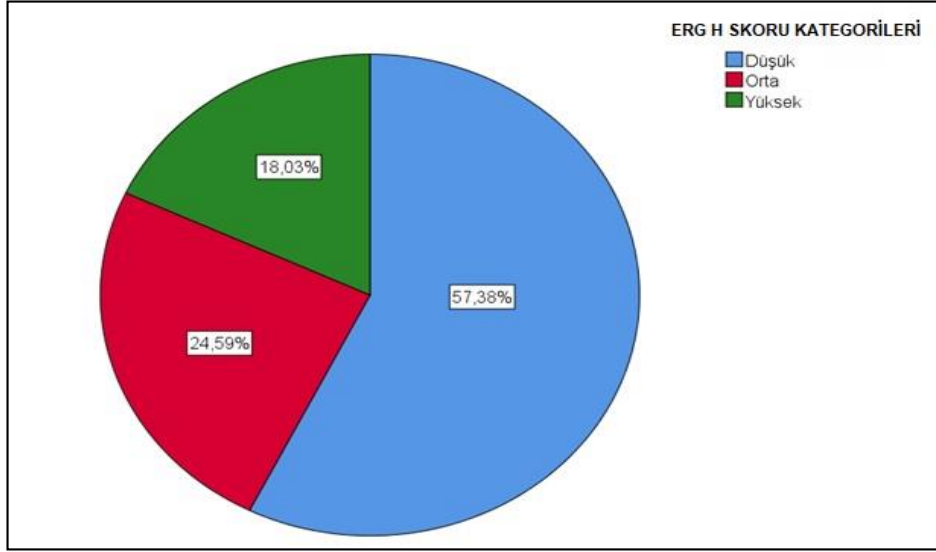
4. BULGULAR

Verileri analiz edilen 122 hastanın yaş ortalaması $62,66 \pm 5,81$ yıl olarak bulundu (en düşük 47, en yüksek 80). Operasyon öncesi tPSA değerleri $10,40 \pm 8,88$ ng/ml idi. Gleason skorlarına göre en fazla görülen skor 3+3 (%53,28) olarak belirlendi, (Grafik 1 ve Tablo 5). Gleason skorlarından 3+4 %29,5 oranında, 4+3 %9,02 oranında görülürken, diğer gruplar toplamda %8.2 oranında izlendi. Gleason gruplarına göre ise, olguların %53,28'ini (n=65) grade 1, %29,5'ini (n=36) grade 2, %9,02'sini (n=11) grade 3, %3,28'ini (n=4) grade 4 ve %4,92'sini (n=6) grade 5 oluşturmaktaydı. Tümörlerin patolojik evrelemesine göre en çok görülen evre %68,03 (n=83) ile pT2 iken, %15,57'si (n=19) pT3a, %9,84'ü (n=12) pT3b ve %6,56'sı (n=8) pT4 olarak sınıflandırıldı (Tablo 5).

Hastaların %52,46'sında (n=64) ERG pozitif. ERG H-skorlarının ortalaması $87,07 \pm 8,62$ ve ortancası 65,5 (en düşük skor 0, en yüksek skor 277) olarak saptandı. H skorlarını sınıfladığımızda ise 70 (%57,38) hasta düşük, 30 (%24,59) hasta orta ve 22 (%18,03) hasta yüksek ERG H-Skoru kategorisi olarak sınıflandı (Tablo 5, Grafik 2). ERG H skoru kategorilerine göre 1+, 2+ ve 3+ boyanan örneklerin mikroskopik görüntüleri Resim 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.



Grafik 1. Gleason skorlarının dağılımı.



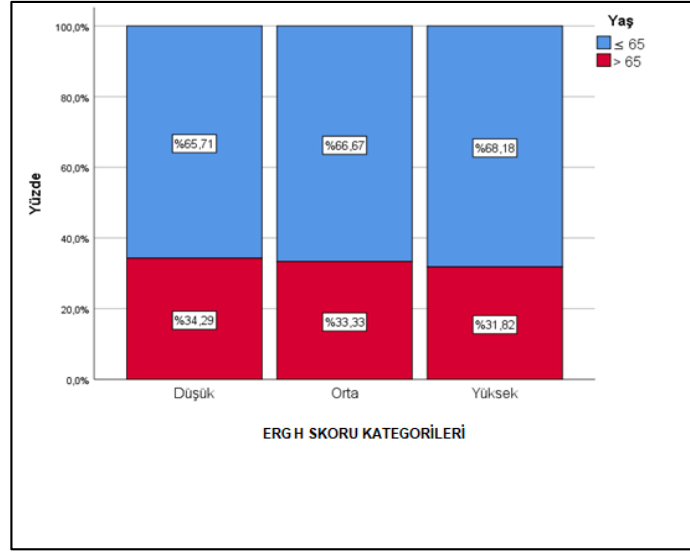
Grafik 2. ERG H-Skorunun kategorilere göre dağılımı.

Tablo 5. Prostat kanseri hastaların klinikopatolojik özellikleri (n=122).

Klinikopatolojik değişkenler	Ortalama / n	SS/%
Yaş	62,66	5,81
Operasyon öncesi Total PSA (ng/ml)	10,40	8,88
Gleason patern ve skoru		
3+3:6	65	53,28
3+4:7	36	29,5
4+3:7	11	9,02
3+5:8	2	1,64
4+4:8	2	1,64
4+5:9	4	3,28
5+4:9	2	1,64
Gleason Grup		
Grade 1	65	53,28
Grade 2	36	29,5
Grade 3	11	9,02
Grade 4	4	3,28
Grade 5	6	4,92
Evre		
pT2	83	68,03
pT3a	19	15,57
pT3b	12	9,84
pT4	8	6,56
ERG ekspresyonu		
Negatif	58	47,54
Pozitif	64	52,46
ERG H-Skoru (en düşük 0, en yüksek 277)	87,07	8,62
ERG H-Skoru Kategorisi		
Düşük	70	57,38
Orta	30	24,59
Yüksek	22	18,03

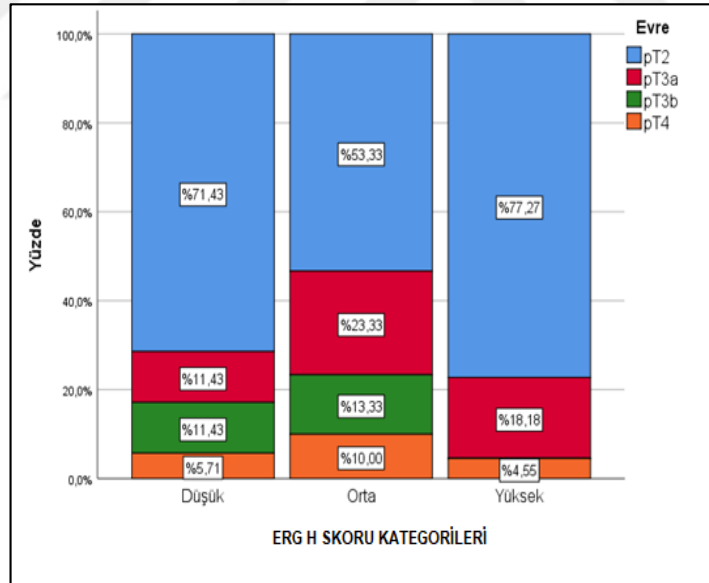
SS : Standart Sapma

ERG H-skoru kategorilerinde, 65 yaş ve altındaki ile 65 yaş üstündeki bireylerin dağılımının benzer olduğu gözlemlendi (Grafik 3).



Grafik 3. Yaş gruplarının ERG H-Skoru kategorilerine göre dağılımı.

ERG H-skoru kategorilerinde, tümör evrelerinin dağılımının benzer olduğu gözlemlendi (Grafik 4).



Grafik 4. Tümör evrelerinin ERG H-Skoru kategorilerine göre dağılımı.

ERG ekspresyonu durumuna göre PSA değerlerini incelediğimizde gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0,935$) (Tablo 6).

Tablo 6. ERG ekspresyonuna göre PSA değerleri.

	ERG	Ortalama	SS	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p
Total PSA	Negatif	10,34	8,19	7,73	3,40	46,20	0,935
	Pozitif	10,46	9,53	7,61	2,80	72,49	

SS : Standart Sapma

ERG ekspresyonuna göre yaş ($p=0,441$), Gleason skoru ($p=0,197$) ve evre ($p=0,371$) değişkenlerini incelediğimizde gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. ERG ekspresyonuna göre yaş, Gleason skoru ve evre dağılımı.

		Negatif		Pozitif		p
		n	Yüzde	n	Yüzde	
Yaş	≤ 65	36	%62,07	45	%70,31	0,441
	> 65	22	%37,93	19	%29,69	
Gleason Skoru	6	34	%58,62	31	%48,44	0,197
	7 (3 + 4)	12	%20,69	24	%37,50	
	7 (4 + 3)	7	%12,07	4	%6,25	
	≥ 8	5	%8,62	5	%7,81	
Evre	pT2	42	%72,41	41	%64,06	0,371
	pT3a	6	%10,34	13	%20,31	
	pT3b	7	%12,07	5	%7,81	
	pT4	3	%5,17	5	%7,81	

ERG H-Skoru kategorilerine göre PSA değerlerini incelediğimizde ise gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0,400$) (Tablo 8).

Tablo 8. ERG H-Skoru kategorilerine göre PSA değerleri.

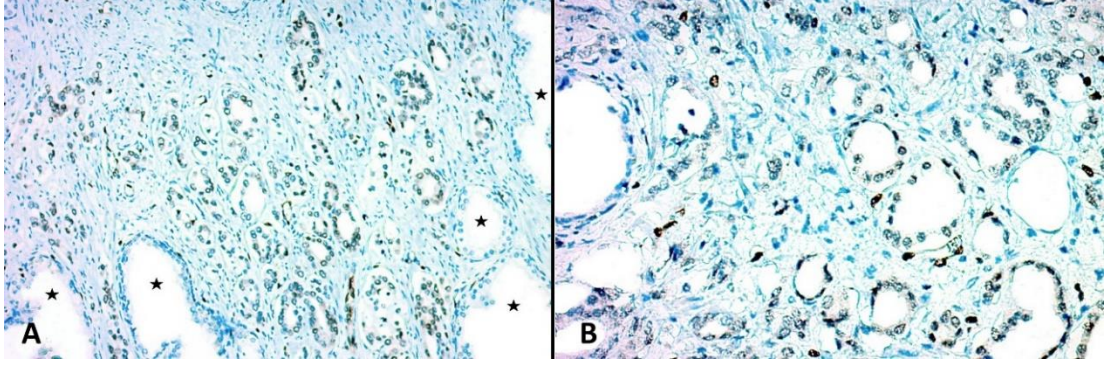
		Ortalama	SS	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p
Total PSA	Düşük	9,79	7,66	7,34	3,10	46,20	0,400
	Orta	9,96	6,09	7,90	2,80	28,00	
	Yüksek	12,94	14,21	9,40	4,56	72,49	

SS: Standart Sapma

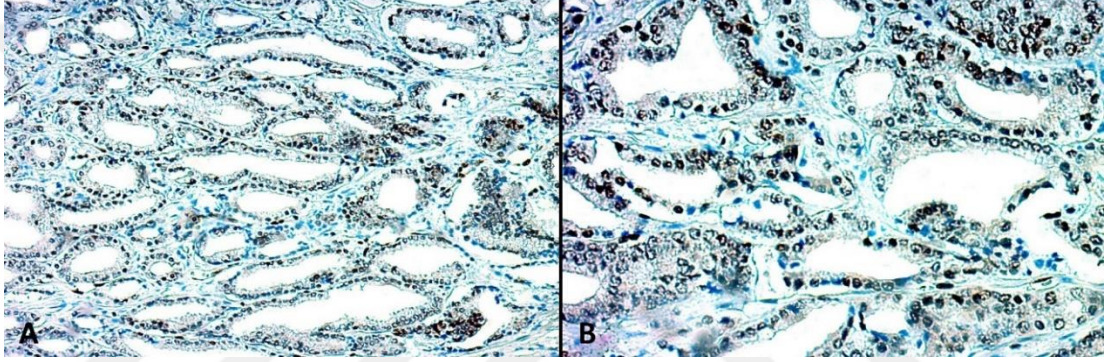
ERG H-Skorlarının kategorilerine göre yaş ($p=0,977$), Gleason skoru ($p=0,749$) ve evre ($p=0,335$) değişkenlerini incelediğimizde gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. ERG H-Skoru kategorilerine göre yaş, Gleason skoru ve evre dağılımı.

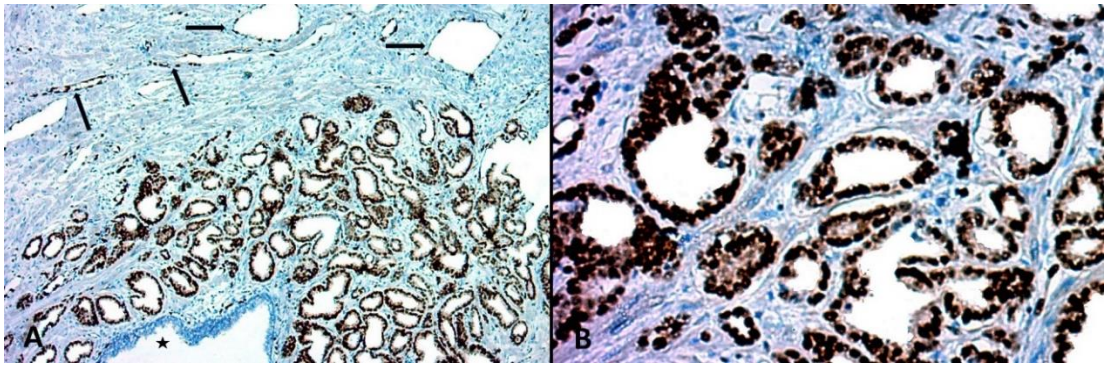
		Düşük		Orta		Yüksek		p
		n	Yüzde	n	Yüzde	n	Yüzde	
Yaş	≤ 65	46	%65,71	20	%66,67	15	%68,18	0,977
	> 65	24	%34,29	10	%33,33	7	%31,82	
Gleason Skoru	6	39	%55,71	14	%46,67	12	%54,55	0,749
	7 (3+4)	17	%24,29	11	%36,67	8	%36,36	
	7 (4+3)	8	%11,43	2	%6,67	1	%4,55	
	≥ 8	6	%8,57	3	%10,00	1	%4,55	
Evre	pT2	50	%71,43	16	%53,33	17	%77,27	0,335
	pT3a	8	%11,43	7	%23,33	4	%18,18	
	pT3b	8	%11,43	4	%13,33	0	%0,00	
	pT4	4	%5,71	3	%10,00	1	%4,55	



Resim 2: ERG H-Skoru kategorilerine göre immunohistokimyasal olarak 1+ boyanma. A: Negatif iç kontrol olarak kullanılan benign prostat glandları (yıldızlar) (100X). B: Daha büyük büyütmede tümör hücrelerinde ERG boyanması (200X).



Resim 3: ERG H-Skoru kategorilerine göre immunohistokimyasal olarak 2+ boyanma. (A, 100X; B, 200X).



Resim 4: ERG H-Skoru kategorilerine göre immunohistokimyasal olarak 3+ boyanma. A: Negatif iç kontrol olarak kullanılan benign prostat glandı (yıldız) ve pozitif iç kontrol olarak kullanılan damar endoteli (oklar) (50X). B: Daha büyük büyütmede tümör hücrelerinde ERG boyanması (200X).

5. TARTIŞMA

PKa tüm dünyada ve ülkemizde erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen 2. kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 5. sırada yer alır (1). Bununla birlikte, ülkeler ve bölgeler arasında insidans ve mortalite oranları büyük farklılıklar göstermektedir (93). Dünya çapında, 2018 yılında 1.300.000 yeni PKa olgusu ve 359.000 PKa ölümü beklenmektedir (94).

PKa'nın moleküler düzeyde gösterdiği özellikler yakın zamana kadar yeterince değerlendirilmemiştir. Konuya ilişkin önemli gelişmelerden biri de Tomlins ve arkadaşlarının PKa olgularında ERG füzyon geninin ekspresyonunu fark etmesidir. Tomlins ve arkadaşları PKa'ların yaklaşık % 50'sinde TMPRSS2-ERG füzyon geninin bulunduğu öne sürmüşlerdir (22). TMPRSS2-ERG füzyonu, PKa hücrelerinin proliferasyonunun ve invazif potansiyelinin artmasıyla sonuçlanan ERG onkoproteininin ekspresyonuna yol açar (29,89,95). Dolayısıyla, ERG ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkinin saptanması, adjuvan tedavilerden yarar sağlayacak hastaların ve kişiye özel yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Böyle bir olası ilişkinin saptanması ayrıca ERG'nin potansiyel yararlı bir prognostik faktör olarak kullanılmasının önünü açabilir.

Bu çalışmada prostat karsinomunda immunohistokimyasal ERG ekspresyonunu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Araştırmamızda elde etmiş olduğumuz veriler aşağıda belirtilen başlıklar altında tartışılacaktır:

- 1) PKa olgularında ERG pozitifliğinin literatürdeki veriler ışığında tartışılması
- 2) ERG ile yaş grupları arasındaki ilişkinin tartışılması
- 3) ERG ile Gleason skoru arasındaki ilişkinin tartışılması
- 4) ERG ile tümör evresi arasındaki ilişkinin tartışılması
- 5) ERG ile PSA düzeyi arasındaki ilişkinin tartışılması

5.1. ERG Pozitifliği

Çalışmamızda PKa olgularında immünohistokimyasal yöntemler kullanarak elde ettiğimiz ERG pozitifliği oranı %52.46 olarak saptanmıştır. Bu oran daha önceki çalışmalarda saptanan oran aralığında yer almaktadır. Literatürde ilgili çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre immünohistokimyasal ERG pozitifliğinin % 10,2 ile % 68.7 arasında değiştiği görülmektedir (28,32,60,96-103). En yüksek pozitiflik oranı (% 68.7). Font Tello ve arkadaşlarının 78 PKa olgusunda hem immünohistokimya hem de qRT-PCR yöntemleri ile yaptıkları çalışmadır (31).

ERG'nin saptanmasında immünohistokimyasal yöntemler dışında FISH ve PCR yöntemleri de kullanılmıştır. FISH yöntemini kullanan çalışmalarda ERG pozitifliği %16,9 ile %58,7 arasında değişkenlik göstermektedir (26,27,104-109). Diğer yandan PCR tekniği ile yapılan çalışmalarda ERG pozitifliği %42.3 ile %84 arasında değişkenlik göstermiştir (30,37,106,110-112).

Literatürde saptanan ERG ekspresyon oranlarının oldukça geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Bu değişkenliğin öncelikle seçilen ERG saptama yöntemlerinin arasındaki farklılığa bağlı olduğu düşünülebilir. Araştırmacılar ERG ekspresyonunu çoğunlukla immünohistokimyasal yöntemlerle saptamayı tercih etmişlerse de, bazı araştırmacılar FISH ve PCR gibi yöntemleri kullanmışlardır (26,27,30,37,104-112). Bununla birlikte, ERG ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntemler ile güvenilir bir şekilde belirlenebilir (37-39) ve prostat dokusunda immünohistokimya ile FISH arasında duyarlılık ve özgüllük açısından kuvvetli bir korelasyon vardır (40,41). Bunun yanında prostat dokusunun örnek çeşitliliği de ERG ekspresyon oranlarının geniş bir aralıkta değişkenlik göstermesinde önemli olabilir. Bu durum, muhtemelen incelenen tümör alanın büyüklüğüne bağlıdır. Araştırmacıların bir kısmı çalışmamızdaki gibi radikal prostatektomiye ait hazır parafin blok dokularını kullanırken, bazı çalışmalarda TURP ya da ince iğne biyopsi ile elde edilen örnekleri kullanılmıştır (37,105,113,114). Bunların dışında araştırmanın yapıldığı popülasyonun etnik özellikleri, araştırmacılar arası farklılıklar da elde edilen oranlarda etkili olabilir. Nitekim Türkiye'de yapılan bir çalışmada Yılmaz ve arkadaşları 99 radikal prostatektomi olgusuna ait örneklerde ERG pozitifliği %46,5 olarak saptanmıştır (115). Çalışmamızda bulduğumuz ERG pozitifliği oranının bu

çalışmadaki orana yakın olması ülkeler arasındaki farklılıklar açısından önemli olabilir ve gelecekte yapılacak benzer çalışmalara temel oluşturabilir.

5.2. ERG-Yaş İlişkisi

Çalışmadaki önemli amaçlarımızdan birisi ERG pozitifliğinin klinik parametrelerle ilişkisini incelemektir. Birçok çalışmada hastaların yaşı ERG pozitifliğini etkileyebilecek parametrelerden biri olarak değerlendirilmiş ve karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızda ERG pozitifliği ile yaş grupları arasında da anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.441$). Literatürde bulgularımızla aynı yönde sonuçlar bildiren birçok çalışma vardır (33,92,99,115). Buna karşın, bazı çalışmalarda ise ERG ile yaş arasında anlamlı ilişkiler olduğu bildirilmiştir. ERG yaş ilişkisinin anlamlı olduğu bazı çalışmalarda ERG negatif olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (96). Diğer yandan, ERG pozitifliğinin düşük yaş ortalaması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (116). Bir çalışmada ise düşük evreli PKa olgularında ERG pozitifliğinin genç yaş ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (117). ERG-yaş arasındaki ilişkinin açıkça ortaya çıkarılması için geniş olgu gruplarında diğer klinik faktörlerin etkisi de göz önünde bulundurularak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5.3. ERG Gleason Skor İlişkisi

Çalışmamızda, ERG ekspresyonu ile prognostik risk gruplarını tanımlamak ve tedaviyi yönlendirmek için günümüzde halen en yaygın kullanılan ölçütler olan Gleason skoru, tümör evresi ve PSA düzeyini karşılaştırdık.

Bu çalışmada, Gleason skorları 6, (3+4) 7, (4+3) 7 ve 8+ olarak gruplandırıldı ve gruplar arasında ERG açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza benzer olarak literatürdeki çalışmaların bir kısmında Gleason skoru ile ERG pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (30,32,87,88,96,105,110-114,118-124). Diğer yandan, bazı çalışmalarda düşük Gleason skoru (bir kısmında skor 6, bir kısmında ise skor 6 ve 7) ile ERG pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (26,29,97,116,125-128). Düşük Gleason skorları ile ERG pozitifliği arasında ilişki bulan çalışmaların

aksine, yüksek Gleason skoru ile ERG pozitifliği arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (28,31,34,35,37,92,98,104,107,129,130).

Literatürdeki çalışmalar ile bulgularımızı birlikte değerlendirdiğimizde ERG pozitifliği ile Gleason skoru arasındaki ilişkinin hangi yönde olduğunu net olarak belirlemek oldukça zordur. Çalışmaların önemli bir kısmı bizim bulgularımızı destekler nitelikte iken, diğer başka çalışmalar düşük Gleason skoru veya yüksek Gleason skoru ile ilişkiler ortaya koymuşlardır. Bu durum, ERG ekspresyonunun bireyler arasındaki farklılıklara, ırksal özelliklere, örneklerin alınma şekline ve ERG pozitifliğini saptama yöntemlerine göre değişkenlik göstermiş olabilir.

5.4. ERG Tümör Evresi İlişkisi

Literatürde çalışmaların bir kısmında tümör evresi ile ERG arasında ilişki bulunmazken (29,30,32,33,60,87,88,96,106,110-112,116,118,121-124,130-132), diğer bazı çalışmalarda ise yüksek tümör evresinin ERG pozitifliği ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (25,28,31,34,35,37,97,105,114,115). Petterson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ERG düzeyinin yüksek tümör evresi ile ilişkili olduğu, buna karşın mortalite ya da prognozla ilişkisinin bulunmadığı kaydedilmiştir (114). Çalışmamızda ise tümör evresi ile ERG pozitifliği arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Prostat kanserinde ERG pozitifliğinin tümör evresi ile ilişkisi araştırılması gereken önemli bir konudur. Literatürde yüksek evreli tümörlerde ERG pozitifliğinin arttığını bildiren birçok çalışmanın olması, ERG'nin prognostik bir faktör olarak değerlendirilip değerlendirilmeyeceği sorusunu ortaya çıkarmıştır. ERG pozitif hastaların prognozunun değerlendirildiği çalışmalarda konuya ilişkin net bir karara varmak oldukça zordur. Çalışmaların bir kısmı kötü prognoz ile ERG arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu (101,106), bir kısmı ise böyle bir ilişki olmadığını ileri sürmektedir (32,97). Çalışmalardaki örneklem büyüklükleri, ERG pozitifliğinin saptanma yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde, ERG pozitifliğinin prognostik bir faktör olduğu kesin olarak söylenemez.

5.5. ERG PSA İlişkisi

Literatürde PKa olgularında preoperatif ya da tedavi takibinde kullanılan PSA düzeyleri, ERG pozitifliği ile de karşılaştırmada sıklıkla kullanılan bir parametre olmuştur. PSA düzeyleri ile ERG pozitifliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda PSA düzeyleri ile ERG pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde, birçok çalışmada PSA düzeyleri ile ERG arasında ilişki saptanamamıştır (30,111,114,118,119,120,126, 127,130,132). Bazı çalışmalarda operasyon öncesi yüksek PSA seviyelerinin ERG negatif olan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32,33,96,97,133). PSA değerlerini belirli aralıklara göre düşük ve yüksek olarak sınıflayan bazı çalışmalarda ise düşük PSA düzeyinin ERG pozitifliği ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür (116,131). Bununla birlikte, iki çalışmada ise ERG pozitifliği ile yüksek PSA seviyelerinin ilişkili olduğu saptanmıştır (34,88).

Görüldüğü üzere, çalışmaların önemli bir kısmında PSA düzeyleri ile ERG arasında ilişki saptanmamasına rağmen, PSA düzeyleri ve ERG ekspresyonu arasındaki ilişki oldukça değişkendir. Diğer klinik parametrelerde olduğu gibi, PSA düzeyinin de ERG pozitifliği ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Literatürün konu ile ilgili farklı sonuçlara ulaşması, benzer şekilde popülasyon farklılıkları, örneklerinin elde edilme biçimleri, ERG saptama yöntemleri ve örneklem sayılarındaki farklılıklarla açıklanabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. 2004-2017 yılları arasında PKa tanısı alan ve radikal prostatektomi uygulanan 122 hastasının yaş ortalaması $62,66 \pm 5,81$ (en düşük 47, en yüksek 80) olarak saptanmıştır.
2. Hastaların operasyon öncesi ortalama tPSA değerleri $10,40 \pm 8,88$ ng/ml olarak saptanmıştır.
3. Histopatolojik değerlendirmede Gleason skorlarına göre en fazla görülen skor 3+3 (%53,28) olarak izlendi. Bunu sırasıyla 3+4 (%29,5), 4+3 (%9,02) ve diğerleri (%8.2) izledi.
4. Gleason gruplarına göre, olguların %53,28'ini (n=65) grade 1, %29,5'ini (n=36) grade 2, %9,02'sini (n=11) grade 3, %3,28'ini (n=4) grade 4 ve %4,92'sini (n=6) grade 5 oluşturmaktaydı.
5. Tümörlerin patolojik evrelemesine göre en çok görülen evre %68,03 (n=83) ile pT2 iken, %15,57'si (n=19) pT3a, %9,84'ü (n=12) pT3b ve %6,56'sı (n=8) pT4 olarak saptandı.
6. Hastaların %52,46'sında (n=64) immunohistokimyasal olarak ERG pozitif. Bu çalışmadaki ERG oranı, farklı ülkelerde ve farklı tekniklerle yapılan ve geniş bir aralıkta değişkenlik gösteren çalışmalar ile uyumludur.
7. ERG H-skorlarının ortalaması $87,07 \pm 8,62$ ve ortancası 65,5 (en düşük skor 0, en yüksek skor 277) olarak saptandı.
8. H skorlarını sınıfladığımızda ise 70 (%57,38) hasta düşük, 30 (%24,59) hasta orta ve 22 (%18,03) hasta yüksek ERG H-Skoru kategorisi olarak sınıflandı.
9. ERG H-skoru kategorilerinin, 65 yaş ve altındaki bireyler ile 65 yaş üstündeki bireylerdeki dağılımının benzer olduğu gözlemlendi. Bulgumuz literatürdeki birçok çalışma ile uyum gösterirken, bazı çalışmalarda ise hem yüksek hem de düşük yaş ile ERG kategorileri arasında ilişki ortaya konmuştur.
10. ERG H-skoru kategorilerinin Gleason skorlarına göre dağılımında daha önce yapılan birçok çalışmaya benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

11. ERG H-skoru kategorilerinin, tümör evrelerine göre dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Bulgularımız literatürdeki çalışmaların çoğu ile benzerlik gösterirken, bazı çalışmalarda tümör evresi arttıkça ERG ekspresyonunun artacağı bildirilmiştir.
12. ERG H-Skoru kategorilerine göre PSA değerlerini incelediğimizde ise gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0,400$).
13. Özetle, bu çalışmada ERG ile yaş, PSA, Gleason skor ve tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürde ERG ile benzer klinikopatolojik parametreleri karşılaştıran çalışmalarda elde edilen sonuçlar geniş bir spektrumda dağılım göstermektedir. Bu çalışma da dahil olmak üzere birçok çalışmada ERG ile klinikopatolojik parametreler arasındaki biyolojik ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır. Farklı çalışmaların ortak sonuçlara ulaşamaması ERG'nin hem tanısal hem tedavi ile ilgili yeni imkanlar sağlama potansiyeli hakkında soru işaretleri oluşturmaktadır. Bununla birlikte, farklı merkezlerde çalışılan olguların sınırlı sayıda olması nedeniyle eğer varsa bu olası ilişkilerin net bir şekilde ortaya konması gerekir. Bu açıdan, klinikopatolojik parametrelerin alt gruplarının çeşitlendirilmesi, belirli popülasyonların özel olarak incelenmesi yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Ed: Ferlay J, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2013.
2. Kara F, İltter H, Keskinliç İ. Türkiye kanser istatistikleri 2015. pp. 43, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2018.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5):E359-E386, 2015.
4. Tosco L, Briganti A, D'amico AV, Eastham J, Eisenberger M, Gleave M, Haustermans K, Logothetis CJ, Saad F, Sweeney C, Taplin ME, Fizazi K. Systematic review of systemic therapies and therapeutic combinations with local treatments for high-risk localized prostate cancer. *Eur Urol* 75(1):44-60, 2018.
5. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 2nd edition. pp. 382–579, Mosby/Elsevier, St. Louis, USA, 2008.
6. Tan JSJ, Ong KC, Ong DBL, Razack A, Lim J, Yunus R, Sundram M, Rhodes A. Heterogenous expression of ERG oncoprotein in Malaysian men with adenocarcinoma of the prostate. *Malays J Pathol* 40(2):103-110, 2018.
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WB, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 366(2):141-149, 2012.
8. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol* 43(5):560-565, 2016.
9. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 87(9):652-661, 1995.

10. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 70(1):106-119, 2016.
11. Gasi Tandefelt D, Boormans J, Hermans K, Trapman J. ETS fusion genes in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 21(3):R143-152, 2014.
12. Meadows SM, Myers CT, Krieg PA. Regulation of endothelial cell development by ETS transcription factors. *Semin Cell Dev Biol* 22(9):976-984, 2011.
13. Clark JP, Cooper CS. ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature reviews Urology* 6(8):429-439, 2009.
14. Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 41(16):2462-2478, 2005.
15. Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, Cao X, Wang L, Dhanasekaran SM, Kalyana-Sundaram S, Wei JT, Rubin MA, Pienta KJ, Shah RB, Chinnaiyan AM. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. *Nat Genet* 39(1): 41-51, 2007.
16. Adamo P, Lodomery MR. The oncogene ERG: a key factor in prostate cancer *Oncogene* 35(4):403-414, 2016.
17. Birdsey GM, Dryden NH, Amsellem V, Gebhardt F, Sahnun K, Haskard DO, Dejana E, Mason JC, Randi AM. Transcription factor Erg regulates angiogenesis and endothelial apoptosis through VE-cadherin. *Blood* 111(7):3498-3506, 2008.
18. Vijayaraj P, Le Bras A, Mitchell N, Kondo M, Juliao S, Wasserman M, Beeler D, Spokes K, Aird WC, Baldwin HS, Oettgen P. Erg is a crucial regulator of endocardial-mesenchymal transformation during cardiac valve morphogenesis. *Development* 139(21):3973-3985, 2012.
19. Maroulakou IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network *Oncogene* 19(55):6432-6442, 2000.
20. Reddy ES, Rao VN, Papas TS. The erg gene: a human gene related to the ets oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 84(17):6131-6135, 1987.

21. Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, Wang X, Wu L, Li J, Hu M, Gong Y, Cheng H, Laxman B, Vellaichamy A, Shankar S, Li Y, Dhanasekaran SM, Morey R, Barrette T, Lonigro RJ, Tomlins SA, Varambally S, Qin ZS, Chinnaiyan AM. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell* 17(5):443-454, 2010.
22. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 310(5748):644-648, 2005.
23. Hagen RM, Adamo P, Karamat S, Oxley J, Aning JJ, Gillatt D, Persad R, Lodomery MR, Rhodes A. Quantitative analysis of ERG expression and its splice isoforms in formalin-fixed, paraffin-embedded prostate cancer samples: association with seminal vesicle invasion and biochemical recurrence. *Am J Clin Pathol* 142(4):533-540, 2014.
24. Adamo P, Porazinski S, Rajatileka S, Jumbe S, Hagen R, Cheung MK, Wilson I, Lodomery MR. The oncogenic transcription factor ERG represses the transcription of the tumour suppressor gene PTEN in prostate cancer cells. *Oncol Lett* 14(5):5605-5610, 2017.
25. Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, Hofer MD, Paris PL, Simko J, Collins C, Bismar TA, Chinnaiyan AM, De Marzo AM, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol* 31(6):882-888, 2007.
26. Fine SW, Gopalan A, Leversha MA, Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Zhou Q, Satagopan JM, Scardino PT, Gerald WL, Reuter VE.. TMPRSS2-ERG gene fusion is associated with low Gleason scores and not with high-grade morphological features. *Mod Pathol* 23(10):1325-1333, 2010.
27. Lee K, Chae JY, Kwak C, Ku JH, Moon KC. TMPRSS2-ERG gene fusion and clinicopathologic characteristics of Korean prostate cancer patients. *Urology* 76(5):1268.e1267-1213, 2010.

28. Bismar TA, Dolph M, Teng LH, Liu S, Donnelly B. ERG protein expression reflects hormonal treatment response and is associated with Gleason score and prostate cancer specific mortality. *Eur J Cancer* 48(4):538-546, 2012.
29. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM, Zhou Q, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Eastham JA, Scardino PT, Scher HI, Tickoo SK, Reuter VE, Gerald WL. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res* 69(4):1400-1406, 2009.
30. Rouzier C, Haudebourg J, Carpentier X, Valério L, Amiel J, Michiels JF, Pedeutour F. Detection of the TMPRSS2-ETS fusion gene in prostate carcinomas: retrospective analysis of 55 formalin-fixed and paraffin-embedded samples with clinical data. *Cancer Genet Cytogenet* 183(1):21-27, 2008.
31. Font-Tello A, Juanpere N, de Muga S, Lorenzo M, Lorente JA, Fumado L, Serrano L, Serrano S, Lloreta J, Hernández S.. Association of ERG and TMPRSS2-ERG with grade, stage, and prognosis of prostate cancer is dependent on their expression levels. *Prostate* 75(11):1216-1226, 2015.
32. Hoogland AM, Jenster G, van Weerden WM, Trapman J, van der Kwast T, Roobol MJ, Schröder FH, Wildhagen MF, van Leenders GJ. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Mod Pathol* 25(3):471-479, 2012.
33. Aldaoud N, Abdo N, Al Bashir S, Alqudah M, Marji N, Alzou'bi H, Alazab R, Trpkov K. Prostate cancer in Jordanian-Arab population: ERG status and relationship with clinicopathologic characteristics. *Virchows Arch* 471(6):753-759, 2017.
34. Attard G, Clark J, Ambrosine L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P, Berney D, Foster CS, Fletcher A, Gerald WL, Moller H, Reuter V, De Bono JS, Scardino P, Cuzick J, Cooper CS, Transatlantic Prostate Group. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. *Oncogene* 27(3):253-263, 2008.
35. Hagglof C, Hammarsten P, Stromvall K, Egevad L, Josefsson A, Stattin P, Granfors T, Bergh A. TMPRSS2-ERG expression predicts prostate cancer survival and associates with stromal biomarkers. *PloS One* 9(2):e86824, 2014.

36. Saramaki OR, Harjula AE, Martikainen PM, Vessella RL, Tammela TL, Visakorpi T. TMPRSS2:ERG fusion identifies a subgroup of prostate cancers with a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 14(11):3395-3400, 2008.
37. Furusato B, van Leenders GJ, Trapman J, Kimura T, Egawa S, Takahashi H, Furusato M, Visakorpi T, Hano H.. Immunohistochemical ETS-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: diagnostic use in Japanese prostate cancer patients. *Pathol Int* 61(7):409-414, 2011.
38. Park K, Dalton JT, Narayanan R, Barbieri CE, Hancock ML, Bostwick DG, Steiner MS, Rubin MA. TMPRSS2:ERG gene fusion predicts subsequent detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 32(3):206-211, 2014.
39. Van Leenders GJ, Boormans JL, Vissers CJ, Hoogland AM, Bressers AA, Furusato B, Trapman J. Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Mod Pathol* 24(8):1128-1138, 2011.
40. Navaei AH, Walter BA, Moreno V, Pack SD, Pinto P, Merino MJ. Correlation between ERG Fusion Protein and Androgen Receptor Expression by Immunohistochemistry in Prostate, Possible Role in Diagnosis and Therapy. *J Cancer* 8(13):2604-2613, 2017.
41. Park K, Tomlins SA, Mudaliar KM, Chiu YL, Esgueva R, Mehra R, Suleman K, Varambally S, Brenner JC, MacDonald T, Srivastava A, Tewari AK, Sathyanarayana U, Nagy D, Pestano G, Kunju LP, Demichelis F, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia* 12(7):590-598, 2010.
42. Tanagho EA, Hiep TN. Embryology of the Genitourinary System. Ed: Tanagho EA, McAninch JW, Lue TF. *Smith and Tanagho's General Urology*, 14th Edition, pp. 17-30, Appleton & Lange, Connecticut, USA, 1995.
43. Şentürk AB. Prostat Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi. *Derman Tıbbi Yayıncılık* 6(2):1-4, 2015.
44. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, Fores MM, Gotzens V, Mestres CA, Oliveira J, Carretero P. Obstruction and Recanalization of the Ureter During Embryonic Development. *J Urol* 145:410-416, 1991.

45. Epstein J. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. Ed: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed, pp. 1023–1058, Elsevier Saunders Company, Philadelphia, USA, 2005.
46. Tanagho EA, Hiep TN. Embryology of the Genitourinary System. Ed: Tanagho EA, McAninch JW, Smith and Tanagho's General Urology, 13th Edition, pp. 17-29, Appleton & Lange, Connecticut, USA, 1992.
47. Kirby RS, Christmas TJ. Benign Prostatic Hyperplasia. 2nd edition. pp. 11–29, Mosby, London, 1997.
48. Mills SE. Histology for Pathologists. 4th edition. pp. 987–998, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2012.
49. Balbay MD. Prostat. pp. 1-4, Güneş Yayıncılık, Türkiye, 2008.
50. McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia. Hormonal treatment. Urol Clin North Am 22: 387–400, 1995.
51. Matsuda Y, Shimokawa KI, Katayama M, Shimizu H, Chiba R. Action of physiologically active materials in human semen during aging. Arch Androl 50(3):131-137, 2004.
52. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 2(1):35-49, 1981.
53. Myers RP. Structure of the adult prostate from a clinician's standpoint. Clin Anat 13(3):214-215, 2000.
54. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 12(8):619-633, 1988.
55. Hill MA. Prostate histology. Erişim: 25.06.2019
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:Prostate_histology_05.jpg
56. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Erişim: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
57. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology Front Biosci 11(5):1388-1413, 2006.

58. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Erişim: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2010/cancer-facts-and-figures-2010.pdf>.
59. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 16(13):5137-5141, 2015.
60. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 33(2-3):413-427, 2014
61. Jossion S, Matsuoka Y, Chung LW, Zhou HE, Wang R. Tumor-stroma co-evolution in prostate cancer progression and metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 21(1):26-32, 2010.
62. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. Prostate Cancer. 2nd edition. pp. 23–32, Mosby, London, 1996.
63. Rapisarda V, Miozzi E, Loreto C, Matera S, Fenga C, Avola R, Ledda C. Cadmium exposure and prostate cancer: insights, mechanisms and perspectives. *Front Biosci* 23:1687-1700. 2018.
64. Murphy AB, Akereyeni F, Nyame YA, Guy MC, Martin IK, Hollowell CM, Walker K, Kittles RA, Ahaghotu C. Smoking and prostate cancer in a multi-ethnic cohort. *Prostate* 73(14):1518-1528, 2013.
65. Cooperberg MR, Presti JC Jr, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the Prostate Gland. Ed: McAninch JW, Lue TF, Smith & Tanagho's General Urology. 18th, pp. 350-379, Lange Medical Books, New York, USA, 2012.
66. Schaberg J, Gainor BJ. A profile of metastatic carcinoma of the spine. *Spine* 110(1):19-20, 1985.
67. Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, Brady MF. Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res* 45(10):5173-5179, 1985.
68. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 197(2s) 200-207, 2017.

69. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 350(22):2239-2246, 2004.
70. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *Eur Urol* 70(1):93-105, 2016.
71. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Prostate Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Erişim: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>
72. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 17(3):307-315, 2004.
73. Egevad L, Allsbrook WC, Jr., Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. *Hum Pathol* 37(3):292-297, 2006.
74. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 23(8):918-924, 1999.
75. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50:125-128, 1966.
76. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40(2):244-252, 2016.
77. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 40(2):244-252, 2016.
78. Humphrey PA, Moch H, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, pp152-162, 4th edition, Lyon, 2016.

79. Boulukos KE, Pognonec P, Rabault B, Begue A, Ghysdael J. Definition of an Ets1 protein domain required for nuclear localization in cells and DNA-binding activity in vitro. *Mol Cell Biol* 9(12):5718-5721, 1989.
80. Lautenberger JA, Burdett LA, Gunnell MA, Qi S, Watson DK, O'Brien SJ, Papas TS. Genomic dispersal of the ets gene family during metazoan evolution. *Oncogene* 7(9):1713-1719, 1992.
81. Ng AP, Loughran SJ, Metcalf D, Hyland CD, de Graaf CA, Hu Y, Smyth GK, Hilton DJ, Kile BT, Alexander WS. Erg is required for self-renewal of hematopoietic stem cells during stress hematopoiesis in mice. *Blood* 118(9):2454-2461, 2011.
82. Lathen C, Zhang Y, Chow J, Singh M1, Lin G, Nigam V, Ashraf YA, Yuan JX, Robbins IM1, Thistlethwaite PA2. ERG-APLNR axis controls pulmonary venule endothelial proliferation in pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 130(14):1179-1191. 2014.
83. Rivera RR, Stuver MH, Steenbergen R, Murre C. Ets proteins: new factors that regulate immunoglobulin heavy-chain gene expression. *Mol Cell Biol* 13(11):7163-7169, 1993.
84. Zhao HZ, Jia M, Luo ZB, Xiao-Jun Xu, Si-Si Li, Jing-Ying Zhang, Xiao-Ping Guo, and Yong-Min Tang. ETS-related gene is a novel prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett* 13(1):455-462, 2017.
85. Thoms JA, Birger Y, Foster S, Knezevic K, Kirschenbaum Y, Chandrakanthan V, Jonquieres G, Spensberger D, Wong JW, Oram SH, Kinston SJ, Groner Y, Lock R, MacKenzie KL, Göttgens B, Izraeli S, Pimanda JE. ERG promotes T-acute lymphoblastic leukemia and is transcriptionally regulated in leukemic cells by a stem cell enhancer. *Blood* 117(26):7079-7089 2011.
86. Dong J, Xiao L, Sheng L, Xu J, Sun ZQ. TMPRSS2:ETS fusions and clinicopathologic characteristics of prostate cancer patients from Eastern China. *Asian Pac J Cancer Prev* 15(7):3099-3103, 2014.

87. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andrén O, Schmidt F, Setlur SR, Hoshida Y, Mosquera JM, Pawitan Y, Lee C, Adami HO, Mucci LA, Kantoff PW, Andersson SO, Chinnaiyan AM, Johansson JE, Rubin MA. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 26(31):4596-4599. 2007.
88. Mehra R, Tomlins SA, Shen R, Nadeem O, Wang L, Wei JT, Pienta KJ, Ghosh D, Rubin MA, Chinnaiyan AM, Shah RB. Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 20(5):538-544, 2007.
89. Wang J, Cai Y, Yu W, Ren C, Spencer DM, Ittmann M. Pleiotropic biological activities of alternatively spliced TMPRSS2/ERG fusion gene transcripts. *Cancer Res* 68(20):8516-8524, 2008.
90. Klezovitch O, Risk M, Coleman I, Lucas JM, Null M, True LD, Nelson PS, Vasioukhin V. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(6):2105-2110, 2008.
91. Waxman A. World Health Assembly, *Food Nutr Bull* 25(3):292-302, 2004.
92. Hashmi AA, Khan EY, Irfan M, Ali R, Asif H, Naeem M, Nisar L, Faridi N, Khan A, Edhi MM. ERG oncoprotein expression in prostatic acinar adenocarcinoma; clinicopathologic significance. *BMC Res Notes* 12(1):35, 2019.
93. Ferlay J, Colombet, M, Soerjomataram I, Dyba, T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*; 103:356-387, 2018.
94. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394-424, 2018.
95. Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furusato B, Sun C, Chen Y, Nau M, Ravindranath L, Chen Y, Dobi A, Srikantan V, Sesterhenn IA, McLeod DG, Vahey M, Moul JW, Srivastava S. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene* 24(23):3847-3852, 2005.

96. Xu B, Chevarie-Davis M, Chevalier S, Scarlata E, Zeizafoun N, Dragomir A, Tanguay S, Kassouf W, Aprikian A, Brimo F. The prognostic role of ERG immunopositivity in prostatic acinar adenocarcinoma: a study including 454 cases and review of the literature. *Hum Pathol* 45(3):488-497, 2014.
97. Minner S, Enodien M, Sirma H, Luebke AM, Krohn A, Mayer PS, Simon R, Tennstedt P, Müller J, Scholz L, Brase JC, Liu AY, Schlüter H, Pantel K, Schumacher U, Bokemeyer C, Steuber T, Graefen M, Sauter G, Schlomm T. ERG status is unrelated to PSA recurrence in radically operated prostate cancer in the absence of antihormonal therapy. *Clin Cancer Res* 17(18):5878-5888, 2011.
98. Braun M, Scheble VJ, Menon R, Scharf G, Wilbertz T, Petersen K, Beschoner C, Reischl M, Kuefer R, Schilling D, Stenzl A, Kristiansen G, Rubin MA, Fend F, Perner S.. Relevance of cohort design for studying the frequency of the ERG rearrangement in prostate cancer. *Histopathology* 58(7):1028-1036, 2011.
99. Weinmann S, Van Den Eeden SK, Haque R, Chen C, Richert-Boe K, Schwartzman J, Gao L, Berry DL, Kallakury BV, Alumkal JJ. Immunohistochemical expression of ERG in the molecular epidemiology of fatal prostate cancer study. *Prostate* 73(13):1371-1377, 2013.
100. Green WM, Hicks JL, De Marzo A, Illei PP, Epstein JI. Immunohistochemical evaluation of TMPRSS2-ERG gene fusion in adenosis of the prostate. *Hum Pathol* 44(9):1895-1901. 2013.
101. Spencer ES, Johnston RB, Gordon RR, Lucas JM, Ussakli CH, Hurtado-Coll A, Srivastava S, Nelson PS, Porter CR. Prognostic value of ERG oncoprotein in prostate cancer recurrence and cause-specific mortality. *Prostate* 73(9):905-912, 2013.
102. Abdel-Hady A, El-Hindawi A, Hammam O, Khalil H, Diab S, El-Aziz SA, Badawy M, Ismail A, Helmy N, Kamel N, Anis S, Kholy AE, Osili KA, Abdel-Hady A, Nour H, Akl M. Expression of ERG Protein and TMRPSS2-ERG Fusion in Prostatic Carcinoma in Egyptian Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 5(2):147-154, 2017.

103. Xue L, Mao X, Ren G, Stankiewicz E, Kudahetti SC, Lin D, Beltran L, Berney DM, Lu YJ. Chinese and Western prostate cancers show alternate pathogenetic pathways in association with ERG status. *Am J Cancer Res* 2(6):736-744, 2012.
104. Rajput AB, Miller MA, De Luca A, Boyd N, Leung S, Hurtado-Coll A, Fazli L, Jones EC, Palmer JB, Gleave ME, Cox ME, Huntsman DG. Frequency of the TMPRSS2:ERG gene fusion is increased in moderate to poorly differentiated prostate cancers. *J Clin Pathol* 60(11):1238-1243, 2007.
105. Liu S, Yoshimoto M, Trpkov K, Duan Q, Firszt M, Corcos J, Squire JA, Bismar TA. Detection of ERG gene rearrangements and PTEN deletions in unsuspected prostate cancer of the transition zone. *Cancer Biol Ther* 11(6):562-566, 2011.
106. Nam RK, Sugar L, Wang Z, Yang W, Kitching R, Klotz LH, Venkateswaran V, Narod SA, Seth A.I. Expression of TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. *Cancer Biol Ther* 6(1):40-45, 2007.
107. Hofer MD, Kuefer R, Maier C, Herkommer K, Perner S, Demichelis F, Paiss T, Vogel W, Rubin MA, Hoegel J.. Genome-wide linkage analysis of TMPRSS2-ERG fusion in familial prostate cancer. *Cancer Res* 69(2):640-646, 2009.
108. Kimura T, Furusato B, Miki J, Yamamoto T, Hayashi N, Takahashi H, Kamata Y, van Leenders GJ, Visakorpi T, Egawa S.. Expression of ERG oncoprotein is associated with a less aggressive tumor phenotype in Japanese prostate cancer patients. *Pathol Int* 62(11):742-748, 2012.
109. Rawal S, Young D, Williams M, Colombo M, Krishnappa R, Petrovics G, McLeod DG, Srivastava S, Sesterhenn IA. Low Frequency of the ERG Oncogene Alterations in Prostate Cancer Patients from India. *J Cancer* 4(6):468-472, 2013.
110. Bonaccorsi L, Nesi G, Nuti F, Paglierani M, Krausz C, Masieri L, Serni S, Proietti-Pannunzi L, Fang Y, Jhanwar SC, Orlando C, Carini M, Forti G, Baldi E, Luzzatto L. Persistence of expression of the TMPRSS2:ERG fusion gene after pre-surgery androgen ablation may be associated with early prostate specific antigen relapse of prostate cancer: preliminary results. *J Endocrinol Invest* 32(7):590-596, 2009.

111. Rubio-Briones J, Fernandez-Serra A, Calatrava A, García-Casado Z, Rubio L, Bonillo MA, Iborra I, Solsona E, López-Guerrero JA. Clinical implications of TMPRSS2-ERG gene fusion expression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 183(5):2054-2061, 2010.
112. Wang J, Cai Y, Ren C, Ittmann M. Expression of variant TMPRSS2/ERG fusion messenger RNAs is associated with aggressive prostate cancer. *Cancer Res* 66(17):8347-8351, 2006
113. Leinonen KA, Tolonen TT, Bracken H, Stenman UH, Tammela TL, Saramäki OR, Visakorpi T. Association of SPINK1 expression and TMPRSS2:ERG fusion with prognosis in endocrine-treated prostate cancer. *Clin Cancer Res* 16(10):2845-2851, 2010.
114. Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt MJ, Lis RT, Stack EC, Martin NE, Kunz L, Penney KL, Ligon AH, Suppan C, Flavin R, Sesso HD, Rider JR, Sweeney C, Stampfer MJ, Fiorentino M, Kantoff PW, Sanda MG, Giovannucci EL, Ding EL, Loda M, Mucci LA. The TMPRSS2: ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(9):1497-1509, 2012.
115. Yilmaz O, Berber U, Okcelik S, Soydan H, Ates F, Karademir K. TMPRSS2-ERG gene fusion in Turkish patients with localized prostate cancer: results of radical prostatectomy specimens. *Turk J Urol* 42(2):60-63, 2016.
116. Schaefer G, Mosquera JM, Ramoner R, Park K, Romanel A, Steiner E, Horninger W, Bektic J, Ladurner-Rennau M, Rubin MA, Demichelis F, Klocker H. Distinct ERG rearrangement prevalence in prostate cancer: higher frequency in young age and in low PSA prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16(2):132-138, 2013.
117. Steurer S, Mayer PS, Adam M, Krohn A, Koop C, Ospina-Klinck D, Tehrani AA, Simon R, Tennstedt P, Graefen M, Wittmer C, Brors B, Plass C, Korbel J, Weischenfeldt J, Sauter G, Huland H, Tsourlakis MC, Minner S, Schlomm T. TMPRSS2-ERG fusions are strongly linked to young patient age in low-grade prostate cancer. *Eur Urol* 66(6):978-981, 2014.

118. Falzarano SM, Zhou M, Hernandez AV, Klein EA, Rubin MA, Magi-Galluzzi C. Single focus prostate cancer: pathological features and ERG fusion status. *J Urol* 185(2):489-494, 2011.
119. Sun QP, Li LY, Chen Z, Pang J, Yang WJ, Zhou XF, Qiu JG, Su ZL, He D, Gao X.. Detection of TMPRSS2-ETS fusions by a multiprobe fluorescence in situ hybridization assay for the early diagnosis of prostate cancer: a pilot study. *J Mol Diagn* 12(5):718-724, 2010.
120. Fitz Gerald LM, Agalliu I, Johnson K, Miller MA, Kwon EM, Hurtado-Coll A, Fazli L, Rajput AB, Gleave ME, Cox ME, Ostrander EA, Stanford JL, Huntsman DG. Association of TMPRSS2-ERG gene fusion with clinical characteristics and outcomes: results from a population-based study of prostate cancer. *BMC Cancer* 8:230, 2008.
121. Tu JJ, Rohan S, Kao J, Kitabayashi N, Mathew S, Chen YT. Gene fusions between TMPRSS2 and ETS family genes in prostate cancer: frequency and transcript variant analysis by RT-PCR and FISH on paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol* 20(9):921-928, 2007.
122. Svensson MA, LaFargue CJ, MacDonald TY, Pflueger D, Kitabayashi N, Santa-Cruz AM, Garsha KE, Sathyanarayana UG, Riley JP, Yun CS, Nagy D, Kosmeder JW, Pestano GA, Tewari AK, Demichelis F, Rubin MA. Testing mutual exclusivity of ETS rearranged prostate cancer. *Lab Invest* 91(3):404-412, 2011.
123. Verdu M, Trias I, Roman R, Rodon N, Garcia-Pelaez B, Calvo M, Dominguez A, Banus JM, Puig X. ERG expression and prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch* 462(6):639-644, 2013.
124. Sabaliauskaite R, Jarmalaite S, Petroska D, Dasevicius D, Laurinavicius A, Jankevicius F, Lazutka JR.. Combined analysis of TMPRSS2-ERG and TERT for improved prognosis of biochemical recurrence in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 51(8):781-791, 2012.
125. Kron K, Liu L, Trudel D, Pethe V, Trachtenberg J, Fleshner N, Bapat B, van der Kwast T.. Correlation of ERG expression and DNA methylation biomarkers with adverse clinicopathologic features of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 18(10):2896-2904, 2012.

126. Miyagi Y, Sasaki T, Fujinami K, Sano J, Senga Y, Miura T, Kameda Y, Sakuma Y, Nakamura Y, Harada M, Tsuchiya E. ETS family-associated gene fusions in Japanese prostate cancer: analysis of 194 radical prostatectomy samples. *Mod Pathol* 23(11):1492-1498, 2010.
127. Paulo P, Barros-Silva JD, Ribeiro FR, Ramalho-Carvalho J, Jerónimo C, Henrique R, Lind GE, Skotheim RI, Lothe RA, Teixeira MR. FLI1 is a novel ETS transcription factor involved in gene fusions in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 51(3):240-249, 2012.
128. Rosen P, Pfister D, Young D, Petrovics G, Chen Y, Cullen J, Böhm D, Perner S, Dobi A, McLeod DG, Sesterhenn IA, Srivastava S. Differences in frequency of ERG oncoprotein expression between index tumors of Caucasian and African American patients with prostate cancer. *Urology* 80(4):749-753, 2012.
129. Furusato B, Tan SH, Young D, Dobi A, Sun C, Mohamed AA, Thangapazham R, Chen Y, McMaster G, Sreenath T, Petrovics G, McLeod DG, Srivastava S, Sesterhenn IA. ERG oncoprotein expression in prostate cancer: clonal progression of ERG-positive tumor cells and potential for ERG-based stratification. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13(3):228-237, 2010.
130. Szasz AM, Majoros A, Rosen P, Srivastava S, Dobi A, Szendrői A, Kulka J, Nyirády P. Prognostic potential of ERG (ETS-related gene) expression in prostatic adenocarcinoma. *Int Urology Nephrol* 45(3):727-733, 2013.
131. Barros-Silva JD, Ribeiro FR, Rodrigues A, Cruz R, Martins AT, Jerónimo C, Henrique R, Teixeira MR. Relative 8q gain predicts disease-specific survival irrespective of the TMPRSS2-ERG fusion status in diagnostic biopsies of prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 50(8):662-671, 2011.
132. Darnel AD, Lafargue CJ, Vollmer RT, Corcos J, Bismar TA. TMPRSS2-ERG fusion is frequently observed in Gleason pattern 3 prostate cancer in a Canadian cohort. *Cancer Biol Ther* 8(2):125-130, 2009.
133. Abou-Ouf H, Zhao L, Bismar TA. ERG expression in prostate cancer: biological relevance and clinical implication. *J Cancer Res Clin Oncol* 142(8):1781-1793, 2016.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 03/01/2018
TOPLANTI NO : 2018/01

KARARLAR :

- 7- Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-06-G3/01 Protokol no'lu "Prostatik Adenokarsinomda İmmünohistokimyasal Erg Geni Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnu ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Bulgular Tablosu

No	Yaş	Operasyon öncesi tPSA (ng/ml)	Gleason Skor	Gleason Grade Grup	Evre	ERG H-Skor
1	53	4,5	3+3:6	1	pT2	0
2	58	7,7	3+4:7	2	pT2	0
3	63	24	4+3:7	3	pT3b	0
4	71	4,2	3+3:6	1	pT2	0
5	61	2,8	3+4:7	2	pT3a	164
6	59	5,2	3+4:7	2	pT2	223
7	65	4,6	3+3:6	1	pT3a	142
8	74	10,7	3+3:6	1	pT2	213
9	57	14,8	3+4:7	2	pT3b	84
10	68	11,4	3+4:7	2	pT3a	118
11	60	11,9	3+3:6	1	pT2	183
12	65	13,9	3+4:7	2	pT2	0
13	60	4,13	4+3:7	3	pT2	0
14	58	11,4	4+3:7	3	pT2	213
15	73	20	3+4:7	2	pT3a	262
16	61	6,8	3+3:6	1	pT2	221
17	58	15	3+4:7	2	pT2	136
18	70	10,1	3+3:6	1	pT2	174
19	62	18,8	3+3:6	1	pT2	0
20	67	9,3	3+3:6	1	pT2	202
21	67	12,5	3+4:7	2	pT2	166
22	66	3,4	3+3:6	1	pT2	0
23	70	6,8	3+3:6	1	pT2	0
24	59	12,5	3+3:6	1	pT2	80
25	69	9,7	3+4:7	2	pT3b	0
26	71	4,2	3+3:6	1	pT2	122
27	60	15,8	3+3:6	1	pT2	116
28	70	6,4	3+4:7	2	pT2	78
29	54	16,7	3+4:7	2	pT2	0
30	63	6,7	4+5:9	5	pT3b	0
31	52	8,2	3+3:6	1	pT2	164
32	65	9,5	3+3:6	1	pT2	0
33	67	15,3	3+4:7	2	pT2	0
34	66	27,28	4+3:7	3	pT3b	142
35	56	5,13	3+4:7	2	pT2	160
36	65	35,6	4+5:9	5	pT3b	0
37	60	9,45	4+3:7	3	pT3a	0
38	55	12,3	3+3:6	1	pT2	0

No	Yaş	Operasyon öncesi tPSA (ng/ml)	Gleason Skor	Gleason Grade Grup	Evre	ERG H-Skor
39	61	10,77	4+3:7	3	pT3a	0
40	63	36,72	4+4:8	4	pT3a	0
41	69	7,6	3+4:7	2	pT3a	124
42	63	20,55	3+3:6	1	pT2	0
43	55	4,4	3+4:7	2	pT3b	0
44	60	5,76	3+3:6	1	pT3a	136
45	55	6,45	3+3:6	1	pT2	88
46	62	13,41	3+4:7	2	pT3b	138
47	68	17,6	3+4:7	2	pT2	248
48	69	5,6	3+3:6	1	pT2	0
49	71	6,84	3+4:7	2	pT2	0
50	64	6,07	3+3:6	1	pT2	0
51	64	12,8	3+3:6	1	pT2	0
52	62	46,2	3+4:7	2	pT4	0
53	55	3,55	3+3:6	1	pT2	0
54	59	6,09	4+3:7	3	pT3b	0
55	69	6,85	3+3:6	1	pT2	0
56	55	6,05	4+3:7	3	pT4	106
57	59	5,72	3+3:6	1	pT2	0
58	71	7,99	3+4:7	2	pT3a	0
59	58	4,65	3+3:6	1	pT2	76
60	68	9,37	3+3:6	1	pT4	118
61	70	6,7	4+3:7	3	pT2	33
62	60	5,65	4+4:8	4	pT3b	104
63	65	3,1	3+4:7	2	pT2	52
64	57	5,2	3+4:7	2	pT2	84
65	55	28	3+4:7	2	pT4	148
66	59	9,78	3+3:6	1	pT2	0
67	60	6,18	3+3:6	1	pT2	258
68	64	8,29	3+4:7	2	pT3a	245
69	56	8,5	5+4:9	5	pT4	83
70	60	7,18	3+3:6	1	pT2	0
71	49	8,2	3+3:6	1	pT3a	171
72	68	9,42	3+3:6	1	pT2	0
73	66	5,98	3+3:6	1	pT2	184
74	65	7,5	3+3:6	1	pT2	0
75	68	8,42	3+3:6	1	pT2	0
76	60	5,52	3+3:6	1	pT2	0
77	64	7,5	3+4:7	2	pT3a	94
78	64	6,45	3+3:6	1	pT2	0

No	Yaş	Operasyon öncesi tPSA (ng/ml)	Gleason Skor	Gleason Grade Grup	Evre	ERG H-Skor
79	63	5,92	3+3:6	1	pT2	206
80	68	6,39	3+5:8	4	pT2	0
81	54	5,3	3+3:6	1	pT2	100
82	47	4,2	3+3:6	1	pT2	186
83	70	4,32	4+3:7	3	pT2	0
84	62	6,45	3+3:6	1	pT2	204
85	61	4,37	3+3:6	1	pT2	78
86	67	13,22	3+3:6	1	pT2	0
87	70	7,55	3+3:6	1	pT2	198
88	49	12,78	3+5:8	4	pT3a	193
89	59	7,85	3+4:7	2	pT4	0
90	54	6,85	3+3:6	1	pT2	0
91	70	7,56	3+4:7	2	pT2	164
92	80	6,54	5+4:9	5	pT4	0
93	65	9,56	3+3:6	1	pT2	248
94	60	11,43	3+3:6	1	pT2	219
95	67	10,28	3+3:6	1	pT2	0
96	62	7,11	3+4:7	2	pT2	208
97	66	5,26	3+3:6	1	pT2	0
98	64	5,03	3+3:6	1	pT2	0
99	57	5,46	3+3:6	1	pT3a	55
100	62	12,35	3+3:6	1	pT3a	202
101	61	23,29	3+3:6	1	pT3a	272
102	60	16,49	4+3:7	3	pT2	0
103	69	5,38	3+4:7	2	pT2	273
104	63	16,11	3+4:7	2	pT3b	181
105	61	8,56	3+3:6	1	pT2	0
106	57	13,41	3+4:7	2	pT2	170
107	52	6,18	3+3:6	1	pT2	269
108	59	15,03	3+4:7	2	pT2	206
109	67	11,64	3+3:6	1	pT2	0
110	69	4,56	3+3:6	1	pT2	276
111	67	72,49	4+5:9	5	pT4	277
112	61	9,49	3+4:7	2	pT2	230
113	64	5,35	4+5:9	5	pT2	171
114	70	6	3+4:7	2	pT2	0
115	56	8,96	3+3:6	1	pT3a	0
116	58	11,9	3+3:6	1	pT2	0
117	69	7,76	3+3:6	1	pT2	0
118	68	10,43	3+3:6	1	pT3a	0

No	Yaş	Operasyon öncesi tPSA (ng/ml)	Gleason Skor	Gleason Grade Grup	Evre	ERG H-Skor
119	59	7,61	3+3:6	1	pT2	184
120	61	4,84	3+3:6	1	pT3b	0
121	68	4,47	3+4:7	2	pT2	0
122	61	5,56	3+3:6	1	pT2	0

