



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
GENEL SEKRETERLİĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PATOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim sorumlusu: Prof. Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA ANTI- HİSTONE H1.5  
VE AMACR EKSPRESYONU, KLİNİKOPATOLOJİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE WHO 2016'YA GÖRE  
YENİDEN SKORLANMASI**

**Dr. Canan RIZAOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2017**



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
GENEL SEKRETERLİĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PATOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim sorumlusu: Prof. Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA ANTI- HİSTONE H1.5  
VE AMACR EKSPRESYONU, KLİNİKOPATOLOJİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE WHO 2016'YA GÖRE  
YENİDEN SKORLANMASI**

**Dr. Canan RIZAOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Uzm. Dr. Eylem Pınar ESER**

**ANKARA-2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, her zaman saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu'na,

Engin bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım eğitim görevlimiz Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye,

Bilgisi, karakteri ve yardımseverliği ile bana çok şey öğrettiğine inandığım, tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her türlü sıkıntıda yanımda olan, tanımaktan ve çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım, Uzm. Dr. Eylem Pınar ESER'e,

Asistanlığım süresince her konuda bana destek olan saygıdeğer uzmanlarım, Uzm. Dr. Pınar CELEPLİ, Uzm. Dr. Elif ÖZER, Uzm. Dr. Mehmet Alparlan GÖNÜLTAŞ, Uzm. Dr. Özlem Tanas IŞIKÇI, Uzm. Dr. Yıldız ALBAYRAK, Uzm. Dr. İbrahim İNCE ve Uzm. Dr. Hatice ÜNVERDİ'ye,

Asistanlık sürecini paylaştığım, çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Onur ORAL, Dr. Ahmet BARIN, Dr. Serap YOLCU, Dr. Emrah KUMCU, Dr.Şeyma YALÇIN, Dr. Duygu TÜRKBEY, Dr. Zümrüt Merve YAŞARAN, Dr. Reyhan TANSEL ve Dr. Kübra EKŞİ'ye

Her zaman desteklerini gördüğüm, cana yakın tavırları ile işlerimi kolaylaştıran Şefika MERCAN, Kadriye AĞLAMAZ, Haydar KAYABAŞ, Ahmet İNCEKOL, Huzuli ASİL, Ayşe TOKMAK, Tuğba ÖZTÜRK, Mustafa BURHANOĞLU olmak üzere güler yüzlü laboratuvar personeline ve sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve her konuda örnek aldığım canım annem, babam ve kardeşime,

Sevgisiyle, anlayışıyla, sabrıyla, maddi ve manevi hertürlü desteğiyle her zaman yanımda olan, varlığından güç aldığım hayat arkadaşım, eşim Ubeyde RIZAOĞLU' na ve göz bebeğim, canım oğlum Ahmet Cihat'ıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. Canan RIZAOĞLU**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
RESİMLER DİZİNİ .....	xi
ÖZET .....	xii
ABSTRACT .....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ .....	3
2.2. ANATOMİ .....	3
2.3. HİSTOLOJİ .....	6
2.4. FİZYOLOJİ .....	10
2.5. PROSTAT KANSERİ .....	11
2.5.1. Epidemiyoloji .....	13
2.5.2. Radikal Sistoprostatektomi ve Otopsilerdeki Prostat Adenokarsinomu Prevalansı .....	14
2.5.3. Mortalite .....	15
2.5.4. Yaş Dağılımı .....	16
2.5.5. Etyoloji ve Patogenez .....	17
2.5.6. Lokalizasyon .....	18
2.5.7. Klinik Özellikler .....	19
2.5.8. Prostat Kanserinde Muayene ve Görüntüleme Yöntemleri .....	21
2.5.9. Prostat Kanserinde Tanı İçin Doku Örnekleme Metodları .....	22
2.5.10. Prostat Kanseri Histopatolojisi .....	26
2.5.10.1. Arkitektürel Özellikler .....	26

2.5.10.2.	Nükleer Özellikler .....	27
2.5.10.3.	Sitoplazmik Özellikler .....	28
2.5.10.4.	İntraluminal Özellikler .....	29
2.5.10.5.	Stromal Özellikler .....	30
2.5.10.6.	Maligniteye Spesifik Özellikler .....	30
2.5.11.	İmmünohistokimya .....	32
2.5.11.1.	İğne Biyopsisinde Minimal Adenokarsinom Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri .....	32
2.5.11.2.	Az Differansiye Prostat Adenokarsinomu/ Ürotelyal Karsinom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri .....	35
2.5.11.3.	Yüksek Gradelı Prostat Adenokarsinomu / Granüloamatöz Prostatit - Ksantom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri .....	35
2.5.11.4.	Yüksek Gradelı Prostat Adenokarsinomu / Kolonrektal Adenokarsinom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri .....	35
2.5.11.5.	Metastatik Prostat Adenokarsinom Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri .....	36
2.5.12.	Asiner Prostat Adenokarsinomu Varyantları .....	36
2.5.12.1.	Atrofik Varyant .....	36
2.5.12.2.	Psödohiperplastik Karsinom .....	36
2.5.12.3.	Mikrokistik Varyant .....	37
2.5.12.4.	Köpüksü Bez Varyant .....	37
2.5.12.5.	Müsinöz Varyant .....	37
2.5.12.6.	Taşlı Yüzük Hücreli Varyant .....	38
2.5.12.7.	Pleomorfik Dev Hücreli Varyant .....	38
2.5.12.8.	Sarkomatoid Varyant .....	38
2.5.13.	Prostat Kanseri Güncel Gradeleme .....	39
2.5.14.	Prostat Kanseri Genetik Profil .....	42
2.5.15.	Prostat Kanserinde Prognoz Ve Prediktif Faktörler .....	46
2.5.15.1.	İğne Biyopsi .....	46

2.5.15.2. Tur/Açık Prostatektomi .....	46
2.5.15.3. Radikal Prostatektomi.....	47
2.5.16. Histone H1.5 .....	50
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>53</b>
3.1. ARAŞTIRMA GRUBU .....	53
3.2. MAKROARRAY YÖNTEMİ .....	53
3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA .....	54
3.3.1. İmmünhistokimyasal Değerlendirme .....	54
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	56
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>57</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>84</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>91</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>95</b>

## KISALTMALAR

<b>AKT</b>	: v-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene
<b>AMACR</b>	: Alfa-metilaçil CoA rasemaz
<b>APC</b>	: Adenomatöz polipozis koli
<b>AR</b>	: Androjen reseptör
<b>BPH</b>	: Benign prostat hiperplazisi
<b>BRCA</b>	: Breast cancer gene
<b>CAG</b>	: Sitozin-Adenin- Guanin
<b>CAP</b>	: The Collage of American Pathologist
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyojenik antijen
<b>CHD1</b>	: Chromadomain helicase DNA binding protein 1
<b>EMA</b>	: Epitelyal membran antijen
<b>ERG</b>	: ETS-related gene
<b>ETS</b>	: Erythroblast transformation-specific
<b>ETV1</b>	: ETS variant 1
<b>GATA3</b>	: GATA binding protein 3
<b>GTSP1</b>	: Glutathione S-Transferase Pi 1
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen- Eozin
<b>HGPIN</b>	: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
<b>HH1.5</b>	: Anti- Histone H1.5
<b>HOXB13</b>	: Homeobox B13
<b>MLH1</b>	: mutL homolog 1
<b>MpMRI</b>	: Çok parametrelili MRG
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MSH2</b>	: mutS homolog 2
<b>mTOR</b>	: Mammalian target of rapamycin
<b>NKX3.1</b>	: NK3 homeobox 1
<b>P13K</b>	: PI3- kinase
<b>P13K</b>	: Fosfatidilinozitol-3-kinaz
<b>PAF</b>	: Prostatik asit fosfataz
<b>PAP</b>	: Prostatik asit fosfataz

<b>PAS</b>	: Periodic Acid-Schiff
<b>PCA3</b>	: Prostate cancer antigen 3
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PIN</b>	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
<b>PIP3</b>	: Fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat
<b>PNI</b>	: Perinöral invazyon
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>PSAP</b>	: Prostat spesifik alkalen fosfataz
<b>PSMA</b>	: Prostat spesifik membran antijeni
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome TEN
<b>RB</b>	: Retinoblastom
<b>RP</b>	: Radikal prostatektomi
<b>SPOP</b>	: Speckle Type BTB/POZ Protein
<b>TMPRSS2</b>	: Transmembrane Protease, Serine 2
<b>TRiB</b>	: Transrektal iğne biyopsi
<b>TRUS</b>	: Transrektal USG
<b>TUR-P</b>	: Transüretal rezeksiyon-Prostat
<b>WHO</b>	: "World Health Organization"
<b>YMASK</b>	: Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 1:</b> Prostat bezinin zonal anatomisi.....	4
<b>Şekil 2:</b> Erkek pelvisinin sagittal düzlemde kesiti ve prostatın arterial beslenmesi, venöz drenajı ve sinir pleksusları .....	5
<b>Şekil 3:</b> Prostat glandını döşeyen içte sekretuar, dışta bazal hücreler .....	7
<b>Şekil 4:</b> Prostatik üretranın proksimalini döşeyen ürotelyal hücreler .....	8
<b>Şekil 5:</b> Prostat glandında H&E' de rutin olarak seçilemeyen nöroendokrin hücreler .....	9
<b>Şekil 6:</b> Dünya genelinde ülkelere göre her 100.000 kişide tahmini prostat kanseri görülme ve mortalite sıklığı .....	14
<b>Şekil 7:</b> Prostat kanseri insidansının (A) ve mortalite hızının (B) dünya genelinde oranları.....	16
<b>Şekil 8:</b> Radikal prostatektomi materyalinin makroskobisi.....	24
<b>Şekil 9:</b> Radikal prostatektomi materyalinin makroskobisi.....	25
<b>Şekil 10:</b> Prostat adenokarsinomunda, benign glandlara kıyasla daha küçük, daha kalabalık ve sırt sırta vermiş gland yapıları .....	26
<b>Şekil 11:</b> Prostat adenokarsinomundaki hücrelerdeki nükleol belirginliği ....	27
<b>Şekil 12:</b> Prostat adenokarsinomunda çevresindeki şeffaf- soluk sitoplazmalı benign glandlara kıyasla izlenen amfofilik sitoplazma .....	28
<b>Şekil 13:</b> Prostat adenokarsinomunda glandların lümenlerinde izlenen kristalloidler .....	29
<b>Şekil 14:</b> Prostat adenokarsinomunda görülen intralüminal müsinöz ve pembe, yoğun, amorf, asellüler sekretler .....	30
<b>Şekil 15:</b> Prostat adenokarsinomunda kollajenöz mikronodül formasyonu .....	31
<b>Şekil 16:</b> Prostat adenokarsinomunda glomerülasyon .....	31
<b>Şekil 17:</b> Perinöral invazyon.....	32
<b>Şekil 18:</b> 2015 ISUP toplantısında kabul gören modifiye Gleason gradelemesinin şematik çizimi.....	40

<b>Şekil 19:</b> RP sonrası hastalarda yıllara göre progresyon eğrisi.....	41
<b>Şekil 20:</b> Prostat kanseri onkogenezinde ve progresyonundaki moleküler değişiklikler .....	42
<b>Şekil 21:</b> P13K/PTEN/AKT yolağı .....	43
<b>Şekil 22:</b> Prostat kanserinin moleküler klasifikasyonu.....	45
<b>Şekil 23:</b> Histone H1'in nükleozom içindeki şematik modeli.....	50



## GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Grafik 1:</b> Olguların örnekleme yöntemine göre dağılımı .....	57
<b>Grafik 2:</b> Olguların Grade Gruplarına Göre Dağılımı .....	59



## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1:</b> Histone H1 ailesi üyeleri [135].....	51
<b>Tablo 2:</b> Prostat malign glandlarda, benign glandlarda ve PIN'de HH1.5 ekspresyonu.....	58
<b>Tablo 3:</b> HH1.5 ekspresyonu ve grade grup ilişkisi .....	63
<b>Tablo 4:</b> AMACR ekspresyonu ve grade grup ilişkisi.....	64
<b>Tablo 5:</b> HH1.5 ekspresyonu ve patern 4 yüzdesi ilişkisi .....	65
<b>Tablo 6:</b> AMACR ekspresyonu ve patern 4 yüzdesi ilişkisi.....	66
<b>Tablo 7:</b> HH1.5 ekspresyonu ve yaş ilişkisi .....	66
<b>Tablo 8:</b> AMACR ekspresyonu ve yaş ilişkisi .....	67
<b>Tablo 9:</b> HH1.5 ekspresyonu ve total PSA ilişkisi.....	68
<b>Tablo 10:</b> AMACR ekspresyonu ve total PSA ilişkisi.....	68
<b>Tablo 11:</b> HH1.5 ekspresyonu ve PNI ilişkisi.....	69
<b>Tablo 12:</b> AMACR ekspresyonu ve PNI ilişkisi.....	69
<b>Tablo 13:</b> HH1.5 ekspresyonu ve tümör hacmi ilişkisi .....	71
<b>Tablo 14:</b> AMACR ekspresyonu ve tümör hacmi ilişkisi .....	71
<b>Tablo 15:</b> HH1.5 ekspresyonu ve LN ilişkisi .....	72
<b>Tablo 16:</b> AMACR ekspresyonu ve LN ilişkisi .....	72
<b>Tablo 17:</b> HH1.5 ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım ilişkisi .....	74
<b>Tablo 18:</b> AMACR ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım ilişkisi .....	74
<b>Tablo 19:</b> HH1.5 ekspresyonu ve cerrahi sınır ilişkisi.....	75
<b>Tablo 20:</b> AMACR ekspresyonu ve cerrahi sınır ilişkisi .....	75
<b>Tablo 21:</b> HH1.5 ekspresyonu ve patolojik evre ilişkisi.....	76
<b>Tablo 22:</b> AMACR ekspresyonu ve patolojik evre ilişkisi.....	77

## RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Resim 1:</b> Grade grup 1 olgusu (H&Ex100).....	60
<b>Resim 2:</b> Grade grup 2 olgusu (H&Ex100).....	60
<b>Resim 3:</b> Grade grup 3 olgusu (H&Ex100).....	61
<b>Resim 4:</b> Grade grup 4 olgusu (H&Ex100).....	61
<b>Resim 5:</b> Grade grup 4 olgusu (H&Ex100).....	62
<b>Resim 6:</b> Grade grup 5 olgusu (H&Ex100).....	62
<b>Resim 7:</b> Grade grup 5 olgusu (H&Ex100).....	63
<b>Resim 8:</b> Perinöral invazyon (H&EX40) .....	70
<b>Resim 9:</b> Metastatik lenf nodu (H&EX40).....	73
<b>Resim 10:</b> Cerrahi sınır pozitifliği (H&EX40) .....	76
<b>Resim 11:</b> Prostat kanseri metastazı olgularından bazıları (H&E X40- 100),.....	78
<b>Resim 12:</b> HH1.5 ile şiddetli boyanma (x100) .....	78
<b>Resim 13:</b> HH1.5 ile orta şiddette boyanma (x100).....	79
<b>Resim 14:</b> HH1.5 ile zayıf şiddette boyanma (x100) .....	79
<b>Resim 15:</b> HH1.5 ile negatif boyanma (x200).....	80
<b>Resim 16:</b> HH1.5 ile tümör glandlarında hafif şiddette boyanma, PIN'de negatif boyanma (x200).....	80
<b>Resim 17:</b> AMACR ile şiddetli boyanma (x200) .....	81
<b>Resim 18:</b> AMACR ile orta şiddette boyanma (x100).....	81
<b>Resim 19:</b> AMACR ile zayıf şiddette boyanma (x200) .....	82
<b>Resim 20:</b> AMACR ile negatif boyanma (x200).....	82
<b>Resim 21:</b> AMACR ile hem tümör glandlarında hem de PIN'de orta şiddette boyanma (x40) .....	83

## ÖZET

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık 2. nedenidir. 2012 yılında prostat kanserine bağlı 1.1 milyon yeni vaka ve 307 bin ölüm tespit edilmiştir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, hassas tarama yöntemleri, biyopsi teknikleri ve histopatolojik ve immünohistokimyasal gelişmeler nedeniyle günümüzde daha genç yaşlarda, erken evrelerde de prostat kanseri saptanabilmektedir.

Prostat kanseri tanısında bunca gelişmelere rağmen, transrektal iğne biyopsilerinde (TRİB) kanser tanısı koymak, özellikle de minimal prostat adenokarsinomlarını benign taklitçilerden ayırmak halen zorlayıcı olabilmektedir. Bu zorluklar histopatolojik bulguların yanısıra bazal hücre markırları ve AMACR gibi immünohistokimyasal bazı ek yöntemler kullanarak aşılmaya çalışılmaktadır. Fakat bu immünohistokimyasal markırların da bazı sınırlı tarafları bulunmaktadır. Ayrıca bu immünohistokimyasal markırların gleason skoru gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognozu öngörmede bir yardımı bulunmamaktadır.

Histonlar, ökaryot canlıların kromozomundaki nükleozom yapısını oluşturan temel proteinlerdir. Histone H1.5 (HH1.5); histon H1 ailesinin 7 somatik subtipinden bir tanesidir. Kromatin yapısının düzenlenmesinde, transkripsiyonu düzenlemede ve gen ekspresyonunu düzenlemede kritik rolleri bulunmaktadır.

Çalışmamızda prostat kanseri tanısında HH1.5'un oldukça faydalı bir immünohistokimyasal markır olduğu, birçok klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve HH1.5'un hem diagnostik, hem de prognostik olarak AMACR'a üstün olduğunu araştırmak hedeflenmiştir. Ayrıca vakalarımız "2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs"da en son yer aldığı şekliyle yeniden derecelendirilmiştir. Grade grup 2 (3+4=7) ve grade grup 3 (4+3=7) arasında HH1.5 ve AMACR ile immünohistokimyasal olarak boyanma farklılığı olup olmadığını araştırılmıştır. Grade grup 2 ve 3

prostat kanserlerinde patern 4'ün yüzdesine göre HH1.5 ve AMACR ile boyanma oranları değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza transrektal iğne biyopsilerinde prostat adenokarsinomu tanısı almış 242 olgu, RP materyallerinde prostat adenokarsinomu tanısı almış 85 olgu, TUR-P materyallerinde prostat adenokarsinomu tanısı almış 52 olgu, ve metastatik odakta prostat kanseri tanısı almış 10 olgu olmak üzere toplam 389 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör çevresindeki benign bezlerde de HH1.5 ve AMACR ile boyanma olup olmamasına bakılmıştır.

Çalışmamızda HH1.5 ile malign glandlarda nükleer ekspresyon oranı %96.2 saptanmıştır. Benign glandların %98.7'sinde HH1.5 ile nükleer ekspresyon izlenmemiştir. İzlenen prostatik intraepitelyal neoplazi alanlarının %82'sinde HH1.5 ile nükleer ekspresyon görülmemiştir. Sonuçta olgularımızda HH1.5 ile benign- malign gland ayırımında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. AMACR ile malign glandların %95.8'inde ekspresyon izlenmiştir. HH1.5 ile boyanmayan prostat kanseri olgularının %60'ı, AMACR ile boyanmayan olguların %75'i grade grup 5 özelliğinde olduğu izlenmiştir. Yani her iki markırın da, tümörlerde differansiasyon azaldıkça boyanmama oranında artış saptanmıştır.

Çalışmamızda grade grup arttıkça, HH1.5 ekspresyon şiddetinde de artma izlenmiştir. Grade grup 2 ile grade grup 3 arasında da HH1.5 ekspresyonundaki farklılık açısından da çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. AMACR ekspresyonu ile grade grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. AMACR ekspresyonu ile grade grup 2 ve grade grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Grade grup 2 ve grade grup 3 olgulardaki patern 4'ün yüzdesi hesaplanmıştır. HH1.5 ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık bulunurken, AMACR ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında ilişki bulunamamıştır.

HH1.5 ekspresyonu ile hasta yaşı, preoperatif total PSA seviyesi, PNI varlığı, tümör hacmi, ekstrakapsüler yayılım, patolojik evre gibi klinikopatolojik parametreler arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanırken, AMACR

ekspresyonu ile PNI arasındaki anlamlılık haricinde diğer klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, HH1.5'un prostat adenokarsinomunda hem diagnostik hem de prognostik açıdan oldukça faydalı bir immünohistokimyasal markır olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür. HH1.5'un diagnostik olarak da AMACR'a üstünlüğü bulunmakla beraber, özellikle prognostik olarak AMACR'a üstün olduğu çalışmamızdaki sonuçlarla tespit edilmiştir. Ayrıca nükleer boyanma göstermesi ve internal kontrol olarak lenfositlerin kullanılması da HH1.5'un değerlendirilmesini AMACR 'a üstün kılmaktadır. Bizim çalışmamız; grade grup 2 ve grade grup 3 olgular arasındaki ve patern 4 yüzdesi ile HH1.5 ve AMACR ekspresyonu açısından farkın araştırılması, HH1.5'un birçok klinikopatolojik parametrelerle ekspresyonunun değerlendirilmesi ve tümörlerin yeniden derecelendirilmesi de dahil olmak üzere birçok konuda ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu veriler takip edecek çalışmalarla desteklenerek, HH1.5'un gelecekte prostat kanseri tanısında, özellikle de iğne biyopsilerdeki küçük şüpheli odakların değerlendirilmesinde ve prognozunu öngörmeye faydalı bir imünohistokimyasal markır olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, Histone H1.5, AMACR, Grade grup



## ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common cause of cancer-related deaths in men worldwide. In 2012, 1.1 million new cases of prostate cancer and 307 thousand deaths were detected. The incidence is increasing with age but prostate cancer can be detected at younger ages and at early stages due to sensitive screening methods, biopsy techniques and histopathological and immunohistochemical developments.

Despite many advances in the definition of prostate cancer, it is still challenging to diagnose cancer in transrectal needle biopsies (TRIB), especially to distinguish minimal prostate adenocarcinomas from benign imitators. In addition to histopathological findings, these difficulties are being overcome by using immunohistochemical methods such as basal cell markers and AMACR. However, these immunohistochemical markers also have some limited aspects. Furthermore, these immunohistochemical markers are not associated with clinicopathologic parameters such as gleason score and are not helpful in predicting prognosis.

Histones are the basic proteins that make up the nucleosome structure in the chromosome of eukaryotic organisms. Histone H 1.5 (HH 1.5); is one of 7 somatic subtypes of Histone H1 family. It has critical roles in chromatin structure regulation, transcription regulation and gene expression regulation.

Our study aimed to investigate HH1.5 as a highly useful immunohistochemical marker for prostate cancer and its relation to many clinicopathologic parameters and to demonstrate that HH1.5 is superior to AMACR both as a diagnostic and as a prognostic marker . In addition, our cases have been re-graded as recently as they were in the “2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs”. We investigated immunohistochemical staining for HH1.5 and AMACR between grade group 2 (3 + 4 = 7) and grade group 3 (4 + 3 = 7). In Grade group 2 and 3 prostate cancers, staining rates with HH1.5 and AMACR were assessed for to the percentage of pattern 4.

A total of 389 cases were included in the study; 242 cases were diagnosed in TRİB materials, 85 cases were diagnosed in RP materials, 52 cases were diagnosed in TUR-P materials and 10 cases were diagnosed in a biopsy from metastatic focus. Benign glands surrounding the tumor were also examined for staining with HH1.5 and AMACR.

In our study, the ratio of nuclear expression in malignant glands with HH1.5 was 96.2%. Nuclear expression with HH1.5 was not observed in 98.7% of benign glands. Nuclear expression with HH1.5 was not observed in 82% of the prostatic intraepithelial neoplasia sites. As a result, we found a very high statistical significance between benign and malign glands with HH1.5 in our cases. Expression was observed in 95.8% of malignant glands with AMACR. It was observed that 60% of the cases which are not stained with HH1.5 and 75% of the cases which are not stained with AMACR were grade group 5. Negative cases with both HH1.5 and AMACR had poorly differentiated tumors.

As the grade group increased in our study, the HH1.5 expression intensity was also increased. A very high statistical significance was also found between grade group 2 and grade group 3 with HH1.5 expression. There was no statistical significance between AMACR expression and grade group. There was no statistically significant difference between AMACR expression and grade group 2 and grade group 3.

Percentage of pattern 4 in grade group 2 and grade group 3 cases was calculated. There was a very high statistical significance between HH1.5 expression and pattern 4 percent, but no correlation was found between AMACR expression and pattern 4 percent.

There was a very high statistical significance between HH1.5 expression and clinicopathologic parameters such as patient age, preoperative total PSA level, presence of PNI, tumor volume, extracapsular spread and pathological stage. There was no statistical significance with clinicopathologic parameters except for the significance between AMACR expression and PNI.

The data we have obtained from our study suggest that, HH1.5 can be used as an immunohistochemical marker for prostate adenocarcinoma, which

is both highly useful as a prognostic and diagnostic agent. Although HH1.5 is more useful than AMACR in diagnosis, it has been identified with the results of our study that, it is superior to AMACR, especially prognostically. In addition, nuclear staining and the use of lymphocytes as internal control make HH1.5 evaluation superior to AMACR. Our work is important because of this is first study about evaluation of HH1.5 and AMACR expression between grade group 2 and grade group 3, and assessment of pattern 4 percentage with the HH1.5 and AMACR expression and evaluation of HH1.5 expression with many clinicopathologic parameters and re-grading of tumors. With the help of follow-up studies, HH1.5 can be used as a useful immunohistochemical marker for prostate cancer diagnosis in the future, particularly in the evaluation of small suspicious foci in needle biopsies and for predicting the prognosis.

**Key words:** Prostate cancer, Histone H1.5, AMACR, Grade group

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat adenokarsinomu; erkeklerde dünya çapında klinik olarak saptanabilen en sık non-kütanöz malign tümördür. Akciğer kanserinden sonra erkeklerde ölüme sebep olan en sık 2. kanserdir. 2012 yılında 1.1 milyon yeni vaka, 307 bin ölüm tespit edilmiştir (tüm erkek ölümlerinin yaklaşık %6.6'sı) [1, 2].

Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, insidansı en yüksek ülkeler Kuzey Amerika, Karayipler, Brezilya, Batı Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zelanda'dır [2]. Günümüzde ömrün uzamasıyla birlikte yaşlanma sürecinin bir parçası olarak, ileri yaş hastalarda oldukça sık rastlanmaktadır. Ancak son yıllarda genç yaş grubunda da görülme sıklığında artış bulunmaktadır [3].

Günümüzde hassas PSA (Prostat spesifik antijen) ölçümü, gelişmiş biyopsi teknikleri ve histomorfolojik bulgularla beraber, uygulanan immünohistokimyasal boyalar gibi ek yöntemler sayesinde prostat kanserinin önemli bir kısmı klinik açıdan sessiz olduğu dönemde tanı almaktadır. Bu nedenle hastalar çok erken evrede yakalanmaktadır [3]. Bunların sonucunda prostat kanserine bağlı ölüm hızı 1990'dan beri hızla azalmaktadır. Beş yıllık sağ kalım oranı 1970'lerin ortasında %69 iken, günümüzde prostat kanserinden 5 yıl içinde ölüm oldukça nadirdir [4]. İğne biyopsilerde, özellikle çok küçük tümör odağı bulunduğu takdirde tümörü saptamak ve benign taklitçilerinden ayırmak bazen oldukça zorlu hale gelebilir. Bu durumda histomorfolojik bulgular yanısıra p63, Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (YMASK) ve Alfa- metilaçil CoA rasemaz (AMACR/ P504s) gibi bazı immünohistokimyasal tetkikler mükemmel olmamakla birlikte, prostat kanserini saptamada oldukça yardımcı olabilir [5]. YMASK ve p63 gibi immünohistokimyasal bazal hücre markırları ile parsiyel atrofi, adenozis ve yüksek gradeli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) gibi lezyonlarda bazal hücreler görülemeyebilir ve yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. AMACR ile de prostat kanserlerinde boyanma beklenirken, yaklaşık %25 prostat kanserinde AMACR ile boyanma görülmemektedir. Ayrıca AMACR ile; HGPIN,

atrofik glandlar ve adenozis alanlarında sırası ile %64, %36 ve %18 oranında boyanma bulunmaktadır [5].

Anti-Histone H1.5 (HH1.5); nükleus yerleşimli linker protein olan histon H1 ailesinin somatik subtipidir. Hücre proliferasyonunda, DNA tamirinde, gen ekspresyonunda, kromatin stabilizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Prostat kanserine spesifik olmamakla birlikte, prostat kanser hücrelerinde kuvvetli ekspresyona sahiptir. Benign prostat epitelinde ise ekspresyonu oldukça nadirdir. AMACR ile kıyaslandığında; AMACR ile HGPIN ve prostat kanser hücrelerinde benzer şiddette, benzer oranda boyanma saptanırken; HH1.5 ile kanser hücrelerinde kuvvetli boyanma, HGPIN'lerde ise zayıf boyanma saptanmaktadır. Bu nedenle HH1.5 immünohistokimyasal boyası, prostat kanserini saptamada, malign glandları benign glandlardan ayırmada AMACR'a kıyasla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ayrıca bazı çalışmalarda AMACR'ın boyanma şiddeti ile prognostik parametreler arasında net ilişki bulunamamışken, HH1.5'un boyanma şiddeti ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple HH1.5'un sadece tanıda değil, prognozu öngörmeye de AMACR'a üstünlüğünün olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HH1.5'ta izlenen nükleer boyanma değerlendirmeyi daha kolay kılmaktadır. HH1.5 özellikle iğne biyopsilerdeki küçük prostat kanseri odaklarını saptamada oldukça faydalı immünohistokimyasal bir marker olarak görülmektedir [5]. Bu nedenle biz de araştırmamızda Transrektal iğne biyopsi (TRİB), Transüretral rezeksiyon (TUR-P) ve Radikal prostatektomi (RP) materyallerinde ve metastatik odaklardan yapılan biyopsilerdeki prostat kanserlerinde HH1.5 ile AMACR'ın karşılaştırılmasını, her iki markerın da bazı prognostik parametrelerle ilişkisini saptamayı amaçladık. Ayrıca tüm olguları 2016 "WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs" da en son yer aldığı şekliyle yeniden derecelendirdik.

## 2. GENEL BİLGİLER

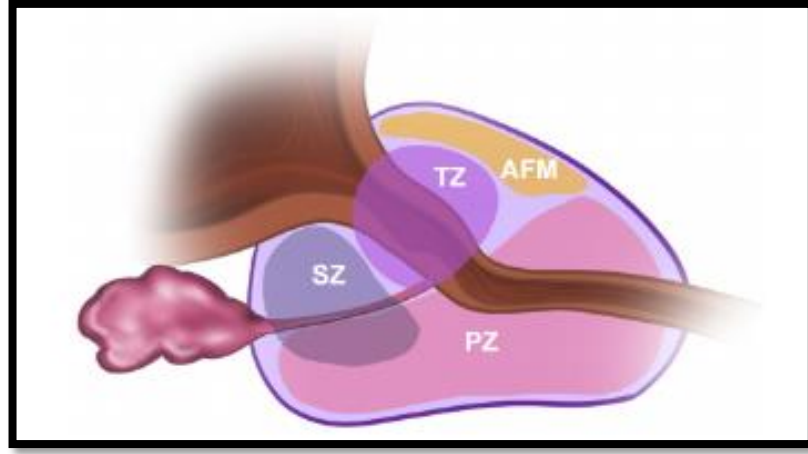
### 2.1. EMBRİYOLOJİ

Prostatın bezinin gelişimi gebeliğin 10-12. Haftasından sonra ürogenital sinüs endoderminden üretra çevresinde mezenkimin kondanse olmasıyla gelişir [3, 6]. Endodermal yapılardan prostatın glandüler bez epiteli gelişirken, mezonefrik kanaldan köken alan mezenkimden ise prostatın stroması ve düz kasları oluşmaktadır. Bu nedenle prostat çift kökenli gelişim göstermektedir [6]. Postnatal dönemde prostat gelişimi yavaşlar ve puberteye gelindiğinde halen çapı 2 cm'nin altındadır. Puberteden sonra prostatın gelişimi hızlanır ve matürasyonu 20 yaşına kadar devam eder. Prostatın gelişim basamakları dihidrotestesteron tarafından kontrol edilir [6].

### 2.2. ANATOMİ

Prostat bezi; 20-30 gram ağırlığında, yaklaşık 4x3x2 cm boyutlarında erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Ortasından 3-4 cm uzunluğunda ve verumontanumun anterior kısmında 35°lik açılanma yapan prostatik üretranın geçtiği, ters koni şeklinde bir bezdir. Anteriorda simfizis pubisin alt kısmıyla ve buradaki çizgili kaslarla, posteriorda rektumla, süperiorda mesane arka alt yüzüyle ve inferiorda diafragma ürogenitalis ile sınırlandırılmıştır. Arka üst kısmında bir çift vesicula seminalis ve bunların arasında duktus deferensler bulunur. Arka duvarda prostat ve vesicula seminalisler rektumdan ince, fibröz bir bağ doku tabakası olan Denonviller fasyası ile ayrılır. Normalde rektal tuşe ile bu fasya prostat üzerinde hareket ettirilebilirken, prostat kanseri geliştiğinde bu özellik kaybolur [3, 7].

Prostat; McNeal modeline göre, Periferik zon, Santral zon, Transizyonel zon ve Anterior fibromüsküler stroma olmak üzere makroskopik olarak belirsiz 4 zona ayrılır (**Şekil-1**).



**Şekil 1:** Prostat bezinin zonal anatomisi [3]

Histopatolojik olarak farklı bez ve stroma yapısına sahip olmaları ve hastalıkların farklı zonlardan köken almaları nedeniyle bu zonal ayrışmanın önemi vardır. Benign prostat hiperplazisi (BPH); daha çok iç zonlardan (santral zon ve transizyonel zon) gelişirken, kanserleri daha çok periferik zondan kaynaklanmaktadır [3, 4, 8].

Periferik zon: prostatın en büyük bölgesidir ve prostatın glandüler dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Proksimalde ve posteriorda santral zonu, anteriorda transizyonel zonu çevreler. Distal üretra çevresinin tamamına yakını oluşturur. Karsinom, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve inflamasyonun en sık geliştiği zondur [8, 9].

Santral zon; prostatın glandüler dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve posteriorda ejakulatuar duktusları çevreler. Ayrıca prostatın tabanının çoğunluğunu oluşturur [7].

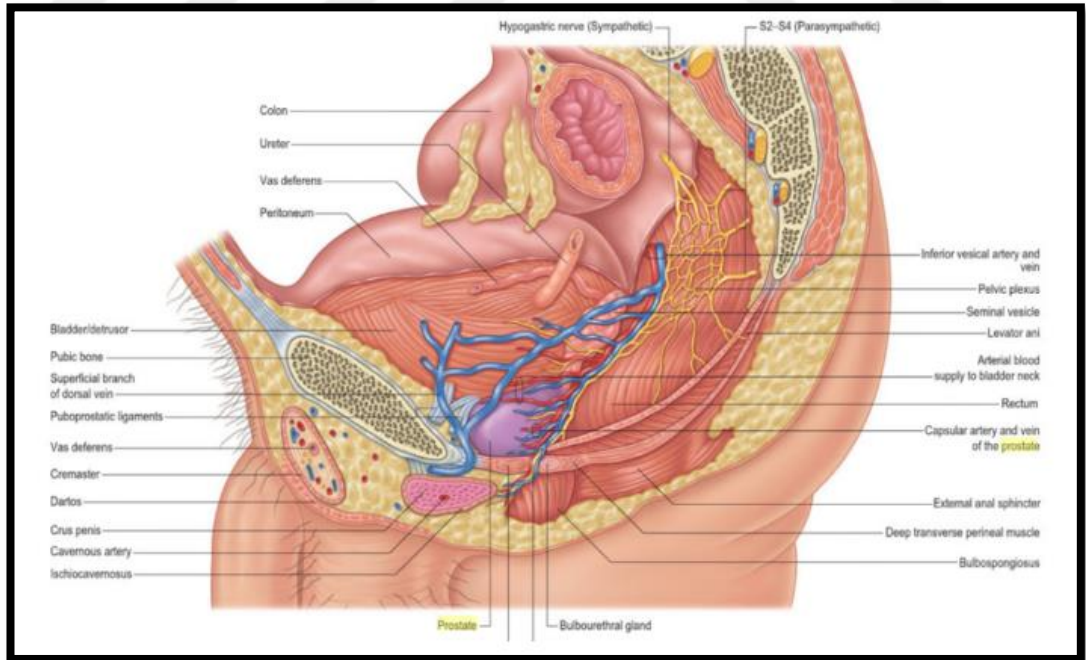
Transizyonel zon; prostatın glandüler dokusunun yaklaşık %5'ini oluşturur ve prostatik üretranın anterolateralini çevreler. BPH'da en çok tutulan bölgedir. BPH'da anterior fibromüsküler stroma ile birlikte genişleyerek geniş boyutlara ulaşabilir [7, 10].

Anterior fibromüsküler stroma, prostatın anterior-medial yüzünü kaplar ve prostatın öne doğru dış bükeyliğinden sorumlu olduğu düşünülür [3, 7].

Prostatın beslenmesinden sorumlu arterler; arteria vesikalıs inferior, arteria rektalis media ve arteria pudenda internadır. Prostat-mesane bileşkesinden başlayıp prostat apeksine kadar prostat posterolateralinde uzanırlar [11, 12].

Prostatın venöz drenajı; plexus venosus vesicalıs ve plexus venosus prostaticus aracılığı ile vena iliaca interna'ya dökülür. Bu plexusların presakral vertebral plexuslarla (Batson venleri) anastomoz yapması, prostat kansinomlarının erken vertebral metastazını sağlar [10].

Prostatın innervasyonu; parasempatik olarak S2-4'den, sempatik olarak plexus hipogastricus inferior'dan sağlanır. Prostat kapsülü posterolateralden çok sayıda sinir lifleri ve ganglionlarca sarılmıştır ve bu lifler periprostatik sinir plexusunu oluşturur. Preprostatik sfinkter sinir liflerinden en zengin bölge iken, anterior fibromüsküler stroma ve periferik zon sinir innervasyonu açısından daha fakir bölgelerdir. Bu zengin sinir ağı radikal prostatektomi operasyonu esnasında kolaylıkla zarar görebileceğinden operasyon esnasında dikkatli olunmalıdır (**Şekil-2**) [11].



**Şekil 2:** Erkek pelvisinin sagittal düzlemde kesiti ve prostatın arterial beslenmesi, venöz drenajı ve sinir plexusları [11]



Prostatın lenfatik drenajı; internal iliak, sakral ve obturatuvar lenf nodlarına olur [10, 11].

### 2.3. HİSTOLOJİ

Prostat bezi; histolojik olarak fibromüsküler bir stromadan ve epitel hücrelerinin oluşturduğu asini ve duktuslardan oluşan glandüler bir komponentten oluşmaktadır [3]. Duktuslar uzun dallanan tübüllerdir ve kör bir uçla asinusta sona ererler. Duktuslar iki bölümde ele alınır:

- 1- Majör (primer, eksretuar)
- 2- Minör (sekonder, periferal) [9]

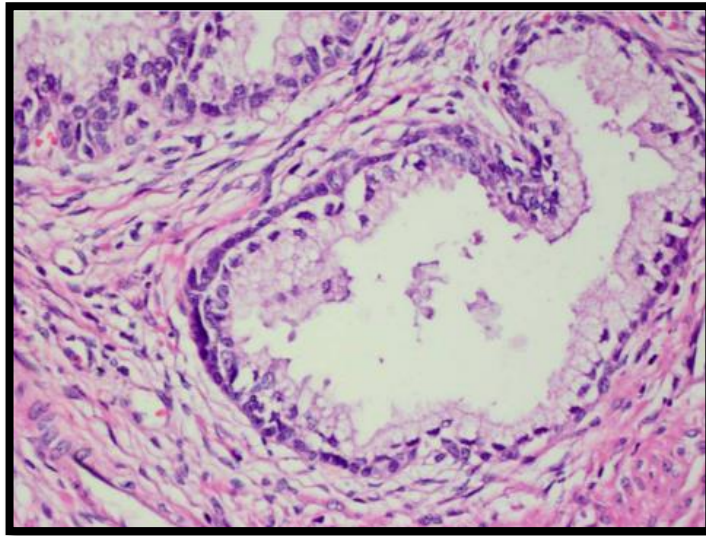
Hem asinuslar, hem de duktuslar epitelyal hücrelerle döşelidir. Epitelyal hücreler 4 tip hücreden oluşmaktadır:

- 1- Sekretuar hücreler
- 2- Bazal hücreler
- 3- Ürotelyal (transizyonel) hücreler
- 4- Nöroendokrin hücreler [8]

**1- Sekretuar hücreler:** Glandın lüminal tarafında yerleşim gösteren sekretuar hücreler, epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Kolumnar şekilli, uzun, soluk veya berrak sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Nükleol belirginliği yoktur ya da çok küçük bazofilik nükleol içerebilirler. Prostat spesifik antijen (PSA), Prostat spesifik alkalen fosfataz (PSAP), Prostatik asit fosfataz (PAP) üretirler. Bu hücreler Androjen reseptörü içerirler [3, 13]. PSA; normal, hiperplastik ya da neoplastik prostat sekretuar epitelyal hücreleri tarafından sentezlenen glikoprotein yapısında bir serin proteazdır ve immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. PSAP, PSA'ya göre daha duyarlı ve daha az özgüdür. PSA, PSAP ve PAP proteinleri organa spesifik oluşları nedeniyle tanısal açıdan önemlidirler. Sekretuar hücreler immünohistokimyasal olarak Epitelyal membran antijen

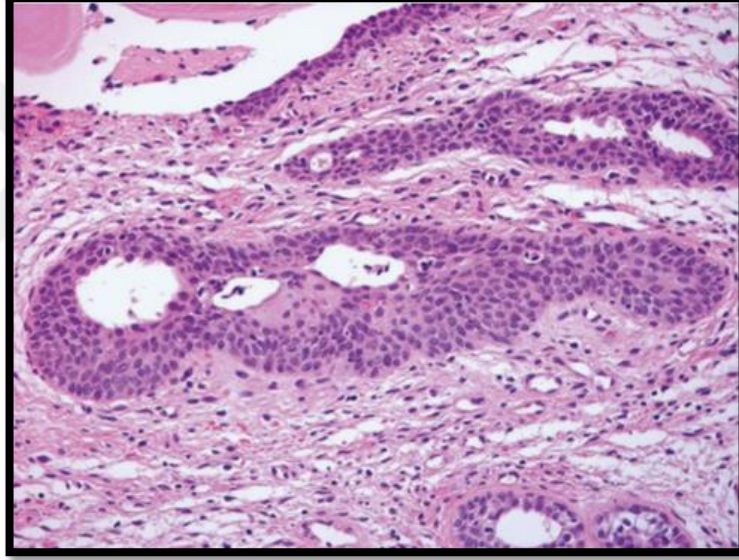
(EMA), Karsinoembriyogenik antijen (CEA) ile boyanırken, P63 ve YMASK eksprese etmezler [3, 9].

**2- Bazal hücreler:** Sekretuar hücreler ile bazal membran arasında yerleşirler. (**Şekil-3**) Bazal membrana paralel uzanırlar. Küçük, hiperkromatik, yuvarlak, oval ya da iğsi şekilli nükleusları, dar sitoplazmaları vardır [4]. Küçük, bazofilik nükleoller olabilir. Hematoksilen- Eozin (H&E) boyalı kesitlerde her zaman seçilemeyebilir. Bazal hücreler; prostat içinde en yüksek proliferasyon özelliğine sahip hücrelerdir ve sekretuar hücrelerin kök hücre popülasyonu olarak düşünülmektedirler. Bazal hücreler memedeki myoepitelyal hücrelerden farklıdır ve myoepitelyal hücrelerin aksine immünohistokimyasal S100 ve aktin ile boyanmazlar [9, 14, 15]. Ultrastrüktürel çalışmalarda da myoepitelyal hücrelerden farklı olarak kontraktıl eleman içermedikleri görülür [8]. İmmünohistokimyasal olarak p63 ile nükleer, YMASK ile sitoplazmik boyanırlar. Sekretuar hücrelerden farklı olarak PSA, PSAP ile boyanmazlar ve androjen reseptörü taşımazlar [3]. Bazal hücreleri bazen çevredeki fibroblastlardan ayırt etmek zor olabilir. Bazal hücreleri tanımak, varlığını kanıtlamak önemlidir, çünkü bazal hücreler prostat adenokarsinomunda bulunmaz [16, 17]. Fibroblastların hiperkromatik, sivri çekirdekleri olmasına karşın, bazal hücreler daha ovoid olup, soluk kromatine sahiptir. Zor durumlarda immünohistokimyasal çalışmalar yardımcı olabilir [8].



**Şekil 3:** Prostat glandını döşeyen içte sekretuar, dışta bazal hücreler [3]

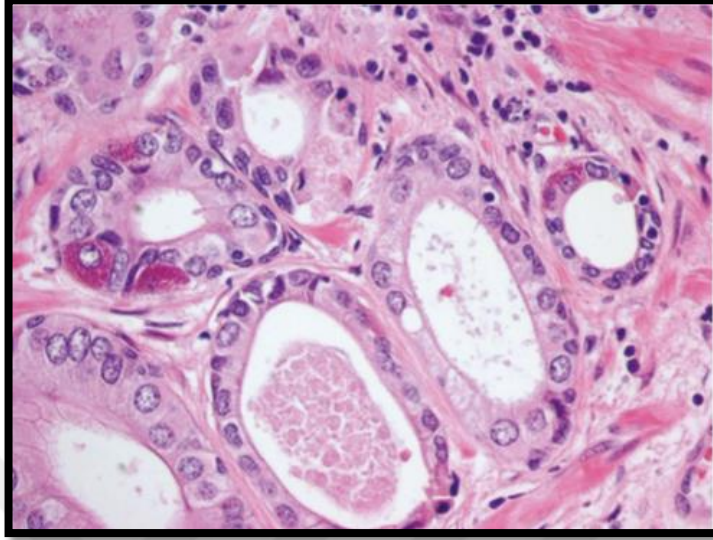
**3- Ürotelyal hücreler:** Prostatik üretra ve üretraya açılan prostatik duktusların özellikle üretraya yakın distal kısımları ürotelyum ile döşelidir. Ürotelyal hücre tabakası uzun ekseni bazal membrana dik, düzenli yerleşim gösteren, 3-5 sıralı, sıklıkla nükleer oluklar içeren, dar sitoplazmalı, iğsi şekilli epitelyal hücrelerdir ve immünohistokimyasal olarak p63 ile nükleer boyanma gösterir. Yenidoğanda ve infantlarda prostat bezlerinin tamamı bu tip epitelle döşelidir. Bazen üretradan uzak alanlardaki bezlerde de ürotelyal epitel görülebilir. Bu epitelin metaplastik epitel olup olmadığı kesin olmamakla birlikte, daha çok metaplastik olduğu düşünülmektedir. [3, 8]. PSA ve PAP ile immünreaktifdirler, skuamöz metaplastik değişiklikler gösterebilirler (**Şekil-4**). [9].



**Şekil 4:** Prostatik üretranın proksimalini döşeyen ürotelyal hücreler [7]

**4- Nöroendokrin hücreler:** H&E boyamada zor seçilen az sayıda hücre grubudur. Kromogranin A ve B, Sekretogranin II, Somatostatin, Kalsitonin ve Bombesin gibi peptid hormonları eksprese ederler [9]. İmmünohistokimyasal olarak PSA eksprese etmeleri sekretuar hücrelerle ortak bir orijine sahip olduklarını desteklemektedir. Fakat bu hücreler androjen reseptörü ile negatiftir.[13] İşlevleri net olmamakla birlikte diğer organlara benzer şekilde büyüme ve gelişmede parakrin-endokrin düzenleyici role sahip oldukları

düşünülmektedir. Veromontanum bölgesinde daha yoğun bulunurlar (**Şekil-5**) [18].



**Şekil 5:** Prostat glandında H&E’ de rutin olarak seçilemeyen nöroendokrin hücreler [18]

Prostat bezlerinin lümeninde genellikle nötral müsin ve koyu eozinofilik boyanan, yuvarlak, hyalen, konsantrik lamellasyon gösteren “ korpora amilasea” denilen yapılar bulunur. Korpora amilasea daha çok benign glandlarda bulunmakla birlikte, karsinomlarda nadiren saptanabilir [19, 20]. Prostat adenokarsinomunun bir bulgusu olan kristalloid tip salgı da % 5 civarında benign bezlerde saptanabilir [3]. Lipofuskin pigmenti de daha çok vesikula seminalis bezlerinde bezlerinde görülse de, bazen normal, hiperplastik veya neoplastik prostat glandlarının sekretuar hücrelerinin sitoplazmasında da saptanabilir [8]. Lipofuskin pigmenti; Fontana-Masson ve PAS boyaları ile boyanır [3].

Prostat glandlarının ve stromasının histolojik görüntüsü zonlara göre değişiklik gösterebilir. Periferik zon glandları düz kas ve kollajenden oluşan gevşek bir stroma içinde yuvarlak veya oval basit şekillidir. Transizyonel zon glandları; periferik zondaki glandlara benzer fakat stroma periferik zona göre daha sellüler ve kompaktır. Santral zonda stroma kondanse olup, glandları daha geniş ve kompleks morfolojidedir. Glandlar lümene doğru papiller yapılar,

köprüleşmeler hatta kribriform benzeri yapılar gösterebilir. Santral zonda epitel-stroma oranı prostatın diğer bölgelerine göre daha yüksektir ve epitel hücreleri daha eozinofilik sitoplazmalı ve nükleuslar daha kalabalıktır. Bu morfoloji ile santral zon glandları PIN ile karıştırılabilir [7]. Anterior fibromüsküler stromada, çok az bez bulunur, ancak bu bezler apekte ve anteriorda çizgili kaslar arasında izlenebildiğinden tümörle karışabilir [3].

Prostat stroması ise; fibröz ve müsküler dokudan oluşur. Yoğun düz kas lifleri içerir ve bu sayede stimüle olduğu zaman prostat sekretinin atılmasını sağlar. Bu özellik meme gibi organlarda bulunan fakat prostatta bulunmayan myoepitelyal hücrelerin fonksiyonu gibidir [9]. Stromada fibroblastlar, kollajen ve düz kas yanısıra vasküler yapılar, yer yer çizgili kaslar, periferik sinirler ve ganglionlar da içerir. Prostatın çevresinde de periferik sinirlerden ve ganglionlardan zengin periprostatik yağ doku bulunur. Prostatta ayrıca gerçek bir kapsül olmamakla birlikte, fibromüsküler stromanın kondanse olmasıyla oluşmuş iç katmanda düz kastan, dış katmanda ise kollajenöz membrandan oluşan posterior ve lateralde daha net izlenebilen, anteriorda stroma içinde kaybolan bir kapsül ile çevrilidir. Apeks ve mesane boynunda da kapsül yoktur [3, 6].

## 2.4. FİZYOLOJİ

Prostat bezi, idrarın üretraya geçişi için fonksiyonel bir ileti yolu oluşturur ve ejakülasyon sırasında semen oluşumu için sperme besleyici salgılar sağlar [21]. Prostatik sekresyon kısmen apokrin natürdedir. Salgıyı oluşturan komponentler arasında prostatik asit fosfataz (PAF) ve sitrik asid bulunur. Fibrinolizin, fibrinojenaz, aminopeptidaz gibi bir miktar proteolitik enzim de saptanmıştır. Bu enzimler semenin likefaksiyonunu sağlar [22]. Kısa aralıklarla, her gün 0.5-2 ml sekret üretraya dökülür ve idrara karışır. Ejakülasyon esnasında 0.5-1 ml sekret daha ilave olur [4].

## 2.5. PROSTAT KANSERİ

Prostat tümörlerinin sınıflandırılması (WHO 2016)

### ❖ Epiteyial tümörler

- Glandüler neoplazmlar
  - Asiner adenokarsinoma
    - Atrofik
    - Psödohiperplastik
    - Mikrokistik
    - Köpüksü
    - Müsinöz (kolloid)
    - Taşlı yüzük hücreli benzeri
    - Pleomorfik dev hücreli
    - Sarkomatoid
  - Prostatik intraepiteyial neoplazi, yüksek dereceli
  - İntraduktal karsinoma
  - Duktal adenokarsinoma
    - Kribriform
    - Papiller
    - Solid
  - Ürotelyal karsinoma
- Skuamöz neoplazmlar
  - Adenoskuamöz karsinoma
  - Skuamöz hücreli karsinoma
- Bazal hücreli karsinoma

### ❖ Nöroendokrin tümörler

- Nöroendokrin differansiyasyon gösteren adenokarsinoma
- İyi differansiye nöroendokrin tümör
- Küçük hücreli nöroendokrin karsinoma
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma

### ❖ Mezenşimal tümörler

- Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör
- Stromal sarkoma
- Leiomyosarkoma
- Rabdomyosarkoma
- Leiomyoma
- Anjiosarkoma
- Sinovyal sarkoma
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Osteosarkoma
- Andifferansiye pleomorfik sarkoma
- Soliter fibröz tümör
- Soliter fibröz tümör, malign
- Hemanjioma
- Granüler hücreli tümör

### ❖ Hematolenfoid tümörler

- Diffüz large B cell lenfoma
- Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
- Folliküler lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma

- Akut myeloid lösemi
- B lenfoblastik lösemi/ lenfoma

#### ❖ Diğer tümörler

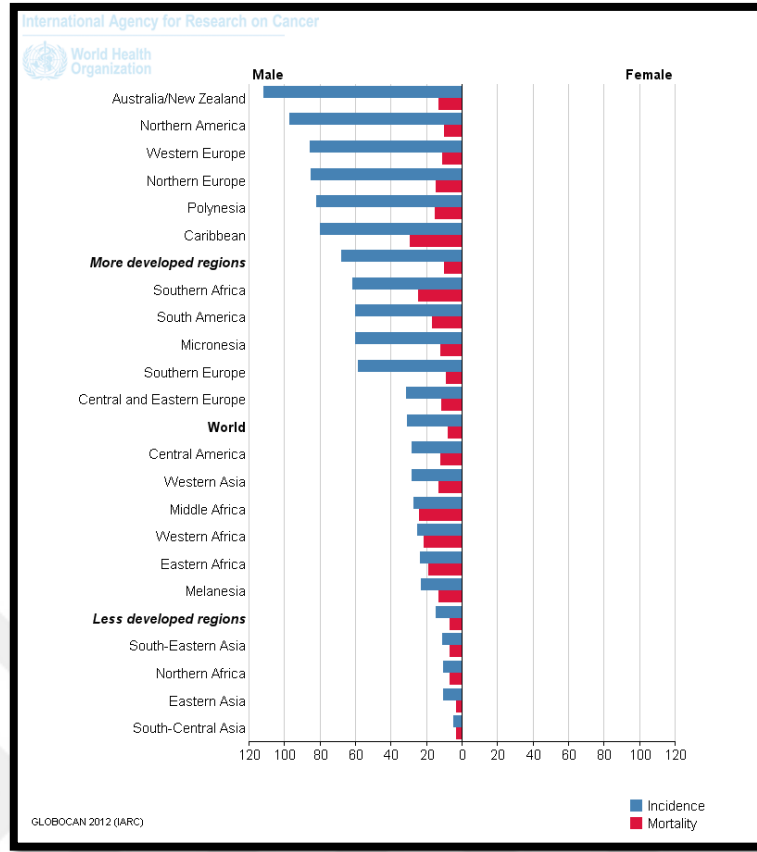
- Kistadenoma
- Nefroblastoma
- Rabdoid tümör
- Germ hücreli tümör
- Şeffaf hücreli adenokarsinoma
- Melanoma
- Paraganglioma
- Nöroblastoma

#### ❖ Metastatik tümörler [1]

### 2.5.1. Epidemiyoloji

Prostat adenokarsinomu; erkeklerde dünya çapında klinik olarak saptanabilen en sık non-kütanöz malign tümördür. Akciğer kanserinden sonra erkeklerde ölüme sebep olan en sık 2. kanserdir. 2012 yılında 1.1 milyon yeni vaka, 307 bin ölüm tespit edilmiştir (tüm erkek ölümlerinin yaklaşık %6.6'sı) [1, 2]. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, insidansı en yüksek ülkeler Kuzey Amerika, Karayipler, Brezilya, Batı Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zelanda'dır [2] (**Şekil-6**).





**Şekil 6:** Dünya genelinde ülkelere göre her 100.000 kişide tahmini prostat kanseri görülme ve mortalite sıklığı [2].

2012'de saptanan prostat kanserlerinin yaklaşık %60'ı Kuzey Amerika ve Avrupa'da tanı almıştır. 84 ülkede prostat kanseri en sık kanser olmakla birlikte; Asya, Orta Doğudaki bazı ülkeler ve Afrika prostat kanseri görülme insidansı en düşük olan yerlerdir. Ülkemizde ise yapılan bir çalışmanın sonucuna göre görülme sıklığı  $35/10^5$  olarak saptanmıştır [3]. Prostat kanseri; bu insidans farklılıkları da göze alındığında etyolojide hem genetik hem de çevresel faktörler suçlanmaktadır [1, 23].

### 2.5.2. Radikal Sistoprostektomi ve Otopilerdeki Prostat Adenokarsinomu Prevalansı

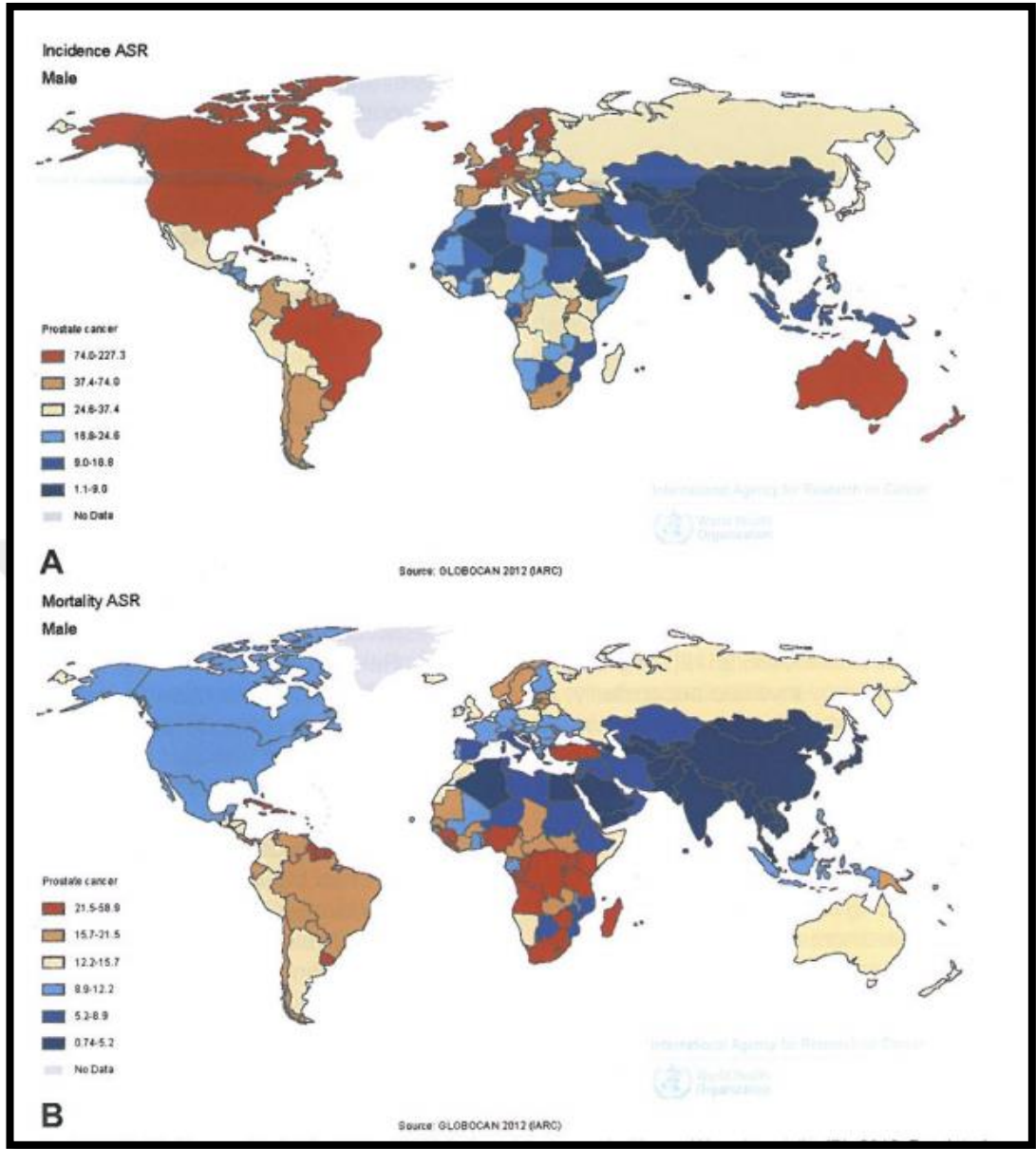
Otopilerde saptanan prostat karsinomu prevalansı Asya'da yaklaşık %15-20 iken, batı ülkelerinde %30-40 civarındadır [1, 24]. Klinik olarak

saptanan prostat kanserleri gibi otopside saptanan latent prostat karsinomları da belirgin coğrafik varyasyonlar göstermektedir. Otopsilerde latent prostat kanseri saptanma prevalansı da klinik prostat kanserleri gibi belirgin yaş ve etnik köken ile bağlantılıdır. USA'de 50 yaş üstü erkeklerde otopside prostat kanseri saptanma oranı (%42), klinik olarak prostat kanseri saptanan 50 yaş üstü erkeklerden (%9.5) belirgin olarak daha yüksektir.

Radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda insidental prostat kanseri saptanma sıklığı batı ülkelerinde %50 civarında iken, bu oran Asya ülkelerinde %10 civarındadır [1, 25].

### **2.5.3. Mortalite**

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık 2. nedenidir ve 2012 yılında prostat kanserine bağlı 307.000 ölüm tespit edilmiştir. Mortalite hızı siyahi popülasyonda belirgin olarak yüksektir [1, 26] (**Şekil-7**).



**Şekil 7:** Prostat kanseri insidansının (A) ve mortalite hızının (B) dünya genelinde oranları [26].

#### 2.5.4. Yaş Dağılımı

Prostat kanseri belirgin olarak hastanın yaşı ile ilişkilidir. Çoğu hastalar 60 yaş üstünde teşhis edilirler. 50 yaş altındaki prostat kanseri saptanan erkekler, tüm prostat kanseri vakalarının yaklaşık %1'idir. Bunun aksine; USA'de 30-50 yaş erkeklerin otopsilerinin %30'unda prostat kanseri saptanmıştır [27].

### 2.5.5. Etyoloji ve Patogenez

Prostat kanseri etyolojisinde genetik, çevresel, hormonal faktörler, ırk, yaş ve aile hikayesinin rolü belirgindir [3]. Yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları uzun zamandır prostat kanseri için risk faktörü olarak görülmektedir [28]. Ayrıca düşük insidanslı bölgelerden, yüksek insidanslı bölgelere göç eden insanlarda prostat kanseri görülme oranlarındaki artış, çevresel faktörlerin de etyolojideki rolünü kanıtlamaktadır [29].

Androjenlerin, prostat kanserinde önemli bir rolü vardır. Normal prostattaki hücreler gibi prostat kanseri hücrelerinin de çoğalması ve hayatta kalması, androjen reseptörlerine bağlanan androjenlere bağlıdır. X kromozomu yerleşimli AR geninde glutamin sentezinden sorumlu CAG (Sitozin-Adenin- Guanin) kodonu tekrarları androjenlerin bu reseptörlere sensitivitesini belirler. CAG kodonu tekrarı en kısa Afrika kökenli Amerika ırkında, en uzun ise Asya ırkında bulunur. Bu da prostat kanserinin ırksal insidans ve mortalite farklılıklarını açıklar. Ayrıca prostat kanseri hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalmasındaki androjenlerin önemi, tümörün regresyonunu sağlayan kastrasyon ve antiandrojen tedavisinin terapötik etkisi ile de açıklanabilir. Ancak maalesef bazı prostat kanserlerinde antiandrojen tedavilere direnç görülebilir. Bu tarz tümörlerde AR gen amplifikasyonu ile düşük androjen seviyelerine hipersensitivite, ligand bağımsız AR aktivasyonu, AR geninde mutasyonlar görülebilir, ayrıca bazı epigenetik değişiklikler alternatif sinyal yollarını aktive eder ve AR yollarını bypass geçer. Bu yolların en önemlilerinden biri P13K/AKT sinyal yolağının artmış aktivasyonu (PTEN tümör süpresör geninin kaybı) olup, bu tümörler antiandrojen tedaviye dirençlidirler [29].

Prostat kanseri gelişiminde kalıtsal faktörler de yadsınamaz. Ailesinde prostat kanseri öyküsü olmayan erkeklere göre, 1. derece akrabalarından bir kişide prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde 2 kat, 2 kişide prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde ise 5 kat risk artışı vardır. Ayrıca BRCA-2 tümör süpresör geninde germline mutasyon olan erkeklerde 20 kat artmış risk bulunmaktadır. Ailelerin çok az bir kısmında da prostat bezinin gelişimini

düzenleyen transkripsiyon faktörünü kodlayan HOXB13 geninde de germline mutasyonlar saptanmıştır [29].

Prostat kanserlerinin çoğundan sorumlu olan diğer bir mekanizma ise, TMPRSS2 promoterine bitişik olan ETS ailesi transkripsiyon faktör genlerindeki (en sık ERG ve ETV1) gen füzyonlarıdır. TMPRSS2-ERG füzyonu en sık rastlanan füzyon tipidir [1, 29].

Diyetteki karsinojenler veya oksidanlar kanser gelişimini başlatmak için uygun ortam olan kronik inflamatuvar çevreyi tetiklemektedir [30]. Diyetle özellikle prostat kanseri için risk olarak suçlanan gıdalar; kırmızı et ve hayvansal yağlardır [1, 31]. Kırmızı etlerin yüksek ısıda ve mangalla işlem görmesi ile açığa çıkan heterosiklik aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar prostat kanseri patogeneğinde suçlanmaktadır [32]. Süt ve süt ürünleri, lökopenler (domateste), omega 3 yağ asitleri (balıkta), soya ve turpgillerden olan bazı sebzelerin (karnabahar, brokoli, vs.) prostat kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir [1]. Seks steroid hormonları ve enfeksiyöz ajanlar (trikomonas, klamidy, gonore) suçlanan diğer çevresel etkenlerdir. Bunların otoimmüniteyi uyararak ve kronik inflamasyon oluşturarak, prostat kanserine zemin hazırladıkları düşünülmektedir [33, 34]. Epitelyal hasar ve ardından gelen inflamasyonun, çevresel karsinojenlerin prostat kanseri gelişimindeki esas mekanizma olduğu düşünülmektedir. Persistan oksidatif strese cevap olarak, epitelyal hücrelerden alfa ve pi sınıfı glutatyon S-transferaz siklooksijenaz 2 ve bu gibi hücrenin hayatta kalmasını indükleyen diğer mediatörler ekspresye edilir [35, 36]. Sonuçta; kanser progresyon fazlarında, özellikle hücre bölünmesinde, kritik bir rolü olan kromozom 11q13'da lokalize GSTP-1 geni başta olmak üzere yüzlerce gende (PTEN, RB, p16/INK4, MLH1, MSH2 ve APC vs) epigenetik susma meydana gelir ve hücreler kansere doğru ilerler [1, 29].

### **2.5.6. Lokalizasyon**

Prostat kanserlerinin çoğu (%75-80) periferik zon posterior/posterolateral yerleşim gösterir. Anterior prostatik tümörlerde kısmen

göreceli bir artış olmakla birlikte, bu tümörler anterior periferal zonda veya transizyonel zonda yerleşim gösterebilir. Bu tümörler sıklıkla anterior fibromüsküler stroma ve mesane boynunu da tutmaktadır [37, 38]. Santral zonun primer yerleşimli tümörü nadirdir ve tipik olarak diğer zonlardaki tümörün infiltrasyonu ile tutulum göstermektedir [39].

### **2.5.7. Klinik Özellikler**

Prostat adenokarsinomu genellikle tanı esnasında asemptomatiktir. İlerlemiş vakalarda işeme sıklığı, işeme zorluğu, pelvik ağrı ya da hematüri gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Nadir olarak da ejakulatör duktusların destrüksiyonuna bağlı hematospermi, nörovasküler invazyona bağlı impotans, priapizm görülebilir. Metastatik durumlarda, kemik ağrıları, patolojik kırıklar, lenfadenopatiler, akciğer ve karaciğer metastazlarına bağlı semptomlar ortaya çıkabilir [1, 3].

Dijital rektal muayene ve/veya serum PSA düzeyi bakılması sonrası yapılan iğne biyopsisi standart ardışık tanı yöntemleridir [3].

Serum PSA düzeyi ölçümü basit, kolay bakılabilen, non-invaziv, düşük maliyetli bir test olması nedeniyle prostat kanseri için biyopsi endikasyonu koymada önemli bir göstergedir [3]. PSA; prostatik duktus ve asinüslerdeki sekretuar hücrelerce üretilen kallikrein ailesinden bir serin proteazdır [40]. Seminal sıvı içine sekrete edilir ve semenin akışkanlığından sorumludur [41]. Serum PSA seviyeleri prostat kanseri riski ile kuvvetle ilişkilidir [42]. Serum PSA düzeyi, tümör hacmi, tümör yayılımı ve tedaviye yanıtın indirek göstergesidir ve tanı anındaki PSA düzeyi önemli prognostik bir parametredir [9]. Serum PSA seviyesi, tanısız, prognostik ve terapötik öneme sahip olup; hastanın yaşı, dijital rektal muayene bulguları, ırk ve aile hikayesi gibi bulgularla birlikte değerlendirilerek iğne biyopsisi endikasyonu konur [1]. Serum PSA değeri bireysel olarak değişkenlik göstermekle birlikte, cutt-off değeri 2-4 ng/ml olarak kullanılmaktadır [43]. Benign prostat hiperplazilerinde, prostatitlerde ve dijital rektal muayenede de sıklıkla serum PSA seviyelerinin yükselmesi; ayrıca serum PSA düzeyinin biyolojik varyasyonlar göstermesi;

PSA'nın spesifitesinin ve pozitif prediktif değerinin düşük olmasına yol açmaktadır ve tek başına tarama yöntemi olarak kullanılmasını sınırlamaktadır [44, 45]. Buna rağmen serum PSA seviyesi <1 ng/ ml olan erkeklerde prostat kanseri riski çok düşüktür [42]. Serum PSA testinin spesifitesini arttırmak için PSA dansitesi, PSA iki katına çıkma süresi ve PSA değişim hızı gibi bazı PSA derivasyonlarının kullanılması bazı çalışmalarda daha spesifik olarak değerlendirilmiştir [46, 47]. PSA'nın %5'i kanda herhangi bir taşıyıcı moleküle bağlı olmadan dolaşır, buna serbest (*free*) PSA adı verilir. Serbest PSA'nın total PSA'ya oranının yüksek olması, kanser açısından total PSA düzeyine göre daha değerli bir göstergedir. Serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasındaki olgularda gereksiz biyopsi işlemini önlemek amacıyla serbest PSA oranı dikkate alınır. PSA dışında PAP ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) gibi bazı moleküllerin de prostat kanserinde yükseldiği bilinmektedir. Ancak PSA kadar değerli olmadıklarından kullanım yaygınlığı kazanmamışlardır [3].

PCA3 (Prostate cancer antigen 3); miktarı real –time PCR ile saptanabilen, gen kodlamayan, idrardaki miktarı ölçülebilen bir mRNA'dır. PCA3 transkriptleri; normal prostat ve benign prostat hiperplazilerinin aksine, prostat adenokarsinomlarında oldukça çok eksprese edilir [48]. Bazı çalışmalar, prostat kanserini saptamada PCA3'ün spesifitesinin ve klinik faydasının, tPSA ve %fPSA'ya göre daha üstün olduğunu göstermiştir [49, 50]. PSA'nın aksine, PCA3; prostat boyutundan, prostatitlerden, 5alfa redüktaz inhibitörleri tedavisinden etkilenmez [51, 52]. Yine de, uygun cut-off değerlerini saptamadaki problemler nedeniyle; PCA3, tarama testi ve tanısal bir test olarak PSA'nın yerini alamamaktadır. Ayrıca, yüksek maliyetli olması, kompleks ölçme prosedürleri, düşük sensitivite olması bu testin kullanılmasını sınırlamaktadır [45, 49].

TMPRSS2-ERG gen füzyonu; prostat kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde saptanmaktadır. TMPRSS2-ERG transkriptlerini saptamak için idrar RNA tahlili prostat kanserinin klinik deneysel çalışmalarında ve risk hesaplamasında kullanılmaktadır [53, 54]. Bazı son çalışmalar, prostat kanseri tanısında PCA3 ve TMPRSS2-ERG gen çalışmalarının kombine kullanılmasını daha faydalı bulmuştur [55, 56].

### 2.5.8. Prostat Kanserinde Muayene ve Görüntüleme Yöntemleri

Dijital rektal muayenede; asimetri, endürasyon ve sert nodüller kanser yönünden şüpheli bulgulardır. Anormal dijital rektal muayene pozitif öngörü değeri sadece %22'den %36'ya kadardır. Okült kanserler dijital rektal muayene ile atlanabilir. Şu anda klinik iğne biyopsisi ile saptanan tümörlerin çoğunluğu nonpalpablardır (evre T1c). Ayrıca transizyonel zon tümörleri de dijital rektal muayene ile palpe edilemez. Bu nedenle dijital rektal muayene, düşük duyarlılığa sahip bir yöntemdir. Hatta anormal dijital rektal muayene bulguları için ürologlar arasında da uyum zayıftır [8].

Transrektal USG (TRUS); anormal dijital rektal muayene bulguları ve yüksek serum PSA ile klinik olarak prostat kanseri şüphesi olgularında, ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir [1]. Prostat kanseri tespiti için, bu testin büyük bir değeri olduğunu iddia eden ilk çalışmalara rağmen, daha sonraki çalışmaların sonuçlarında zayıf duyarlılık ve özgüllük nedeniyle kullanılabilirliği sınırlı bulunmuştur [57, 58]. TRUS, birçok eksikliklerine rağmen şu an en önemli rolü şüpheli odaklardan prostat iğne biyopsilerinin doğru bir dağılımını sağlamaktır [8]. Ayrıca şunu da belirtmek gerekir ki, TRUS eşliğinde biyopsi ile prostat kanseri saptama oranında belirgin bir artış olmuştur [59].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); lokalize prostat kanserli hastaların klinik evrelemesinde, boyutunu ve invazivliğini saptamada kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir [60]. Son on yılda endorektal MRG ve daha yakın zamanda çok parametrelili MRG (mpMRI) kullanıma sıklığında artış olmuştur. MpMRI; şu an mütevazı bir duyarlılık ve özgüllük (sırasıyla %76 ve %82) göstermesi nedeniyle, daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır [8].

Pozitron emisyon tomografisi (PET); hem erken evre prostat kanserinde, hem de ilerlemiş prostat kanserinde kemik metastazlarını değerlendirmede kullanımını destekleyen giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Prostat kanserinde PET'in optimal rolünü saptamak için, prospektif klinik görüntüleme çalışmaları gerekmektedir [61].



### 2.5.9. Prostat Kanserinde Tanı İçin Doku Örneklemeye Metodları

**İnce İğne aspirasyon biyopsisi:** İğne kor biyopsi yöntemi yaygınlaşmadan önce kısmen sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen; inflamasyona sekonder reaktif hücresel değişiklikler, yayma artefaktları, komşu organlardan kontaminasyon gibi yanlış pozitiflikler ve bazal hücrelerin immünohistokimyasal olarak gösterilememesi, Gleason gradeleme yapılamaması ve tümör yayılımının değerlendirilememesi gibi nedenlerle artık uygulanmamaktadır [62] .

**İğne kor biyopsisi:** Prostat kanseri tanısı için, TRUS eşliğinde sıklıkla 18 gauge iğne ile, 10-12 kadrandan kalın iğne biyopsisi uygulanır. Sağ ve soldan ayrı ayrı olmak üzere apeks, apeks lateral, orta, orta lateral, taban, taban lateral alanlarından biyopsiler alınır. Tekrar biyopsilerde, transizyonel zondan da biyopsiler eklenebilir. 10-12 kadrandan alınan biyopsilerde yanlış negatif sonuç oranı %5'tir. Bazı merkezlerde daha fazla kadrandan yapılan "satürasyon biyopsisi" de uygulanabilmektedir. Satürasyon biyopsisi çeşitli kaynaklarda 12, 16, 18, 20, 24'ten fazla kadrandan ya da her bir alandan 10 adet olmak üzere yapılan biyopsiler için kullanılan bir tanımlamadır. Biyopsi yapılan kadrans sayısı arttıkça, doğal olarak tümör yakalama olasılığı da artacaktır [3]. İğne biyopsileri için en yaygın olarak kullanılan fiksatif formalin olmasına rağmen, Bouin veya Hollande solusyonları da kullanılmaktadır. Son iki solusyonun formaline göre dezavantajı, benign bezlerde nükleollerin görünebilir olmasıdır ki, karsinom için şüpheli atipik bezlerde nükleol bulmak önemli bir kriter olduğundan, bu solusyonlarla tespit edilmiş biyopsilerde şüpheli bezleri, benign olduğundan emin olduğumuz bezlerle kıyaslamak gerekmektedir [8]. Dokuları kasete koyarken teknisyenin görmesi için Eozin ya da başka bir boyama maddesi ile makroskopik olarak boyanabilir. Her kadrans biyopsileri ayrı ayrı kasetlenmelidir ve bir kadrana ait 2'den fazla doku olduğunda da, kesit aşamasında doku kaybını önlemek için ayrı ayrı kasetlerde örneklenmelidir [3].

**Transüretal rezeksiyon (TUR):** Geçmişe göre medikal tedavi seçeneklerinin ve alternatif cerrahi seçeneklerinin (kriyoterapi, mikrodalga ve

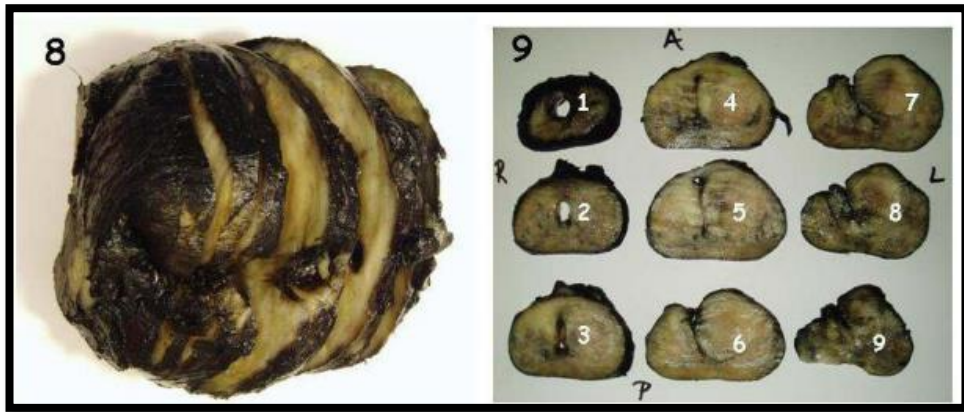
lazer tedavisi vs) Benign prostat hiperplazisi (BPH)'lı hastalarda daha yaygın kullanılmasından ötürü TUR materyalleri ve buna bağlı olarak TUR materyallerinde saptanan tümör insidansı azalmaktadır. Fakat medikal tedavi alamayan, alternatif tedavi seçenekleri olmayan, benign prostat hiperplazili (BPH) hastaları rahatlatmak amaçlı bir tedavi olarak TUR uygulanmaktadır. TUR materyallerinde insidental olarak tümör odağı saptanabilmektedir [1]. TUR materyallerinde makroskopik olarak tümörden şüphelenmek pek mümkün olmamaktadır. Makroskopik olarak TUR materyallerinde hacim yerine ağırlık verilmesi önerilmektedir. 12 gram'dan az ise, tamamı örneklenir (6-8 kaset). 12 gramdan fazla ise, 12 gramı örneklenir ayrıca kalan her 5 gram için 1 kaset doku örneklenir. Aşağıdaki durumlarda TUR materyallerinin tamamının örneklenmesi gereklidir:

- Hasta 60 yaşından genç ise,
- PSA yüksekliği varsa
- İlk alınan örneklerde yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YD-PİN), adenokarsinom kuşkulu odak ya da %5'ten az oranda tümör varsa (T1a), (T1b tümörler için ek örnekleme gerekli değildir)
- Adenozis varlığında da TUR materyalinin tamamının alınması önerilir.

**Açık Prostatektomi/ Enükleasyon:** BPH nedeniyle prostatın TUR yapılamayacak kadar büyüdüğü olgularda idrar çıkışını kolaylaştırmak için prostatın kapsülü ve minimal periferik kısmı bırakılarak enükleasyon şeklinde çıkartılması işlemidir. Materyal 0,5 cm aralıklarla dilimlenerek kesit yüzleri incelenir. Genel kural en büyük ölçüsünün her cm'i başına 1 örnek alınır. Rastlantısal bir tümörü atlamamak için sarı renkli alanları örneklemeye çalışılmalıdır [3, 17].

**Radikal prostatektomi:** Radikal prostatektomi; laparoskopik, açık ve robotik olarak uygulanabilen klinik olarak lokalize prostat kanserinin tedavisinde uygulanan kesin tedavi yöntemlerinden biridir. Radikal prostatektomi materyallerinin uygun makroskopik muayenesi ve uygun örneklenmesi; grade, hacim, patolojik evre, cerrahi sınır durumu, gibi

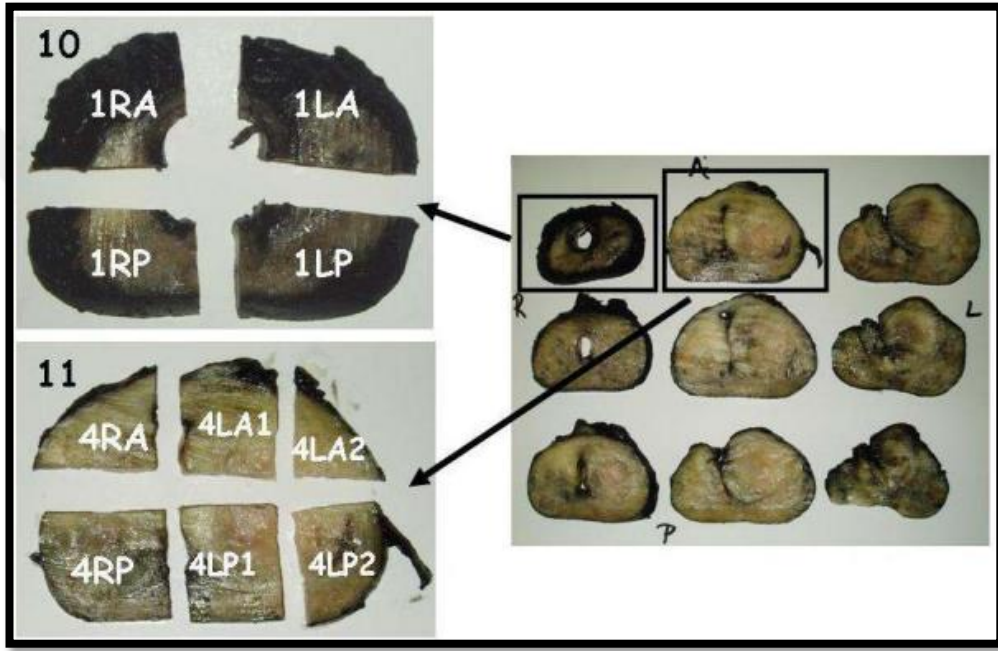
prognostik parametreleri; ayrıca hastanın sonraki tedavi yönetimini ve izlemini direk etkileyeceğinden dikkatli incelenmesi gereklidir [63, 64]. Prostat glandı %10luk formalin ile en az 24 saat fikse edilmelidir. Prostat glandının ağırlığı v. seminalisler rezeksiyon üzerinden ayrılmadan önce ve ayrıldıktan sonra ölçülmelidir. Vertikal (bazal-apikal arası), transvers ( sağ-sol arası) ve sagittal (anterior- posterior arası) olmak üzere 3 boyutunun ölçümü ile başlanır (Şekil-8). Duktus deferenslerin uzunluğu ve çapı verilir. Dış yüzde varsa patolojik bulgular not edilir ve materyal cerrahi sınır boyası ile çepeçevre boyanır. Boyanın sabitlenmesi için, boyadıktan hemen sonra aseton ya da Bouin tespit solusyonuna batırılabilir ya da birkaç dakika kuruması beklenir [3]. Vesikula seminalisler prostata bitiştiği alandan kesilerek buradan vesikula seminalis kök örnekleri ve isteğe bağlı olarak serbest uç örnekleri alınır. Kök örnekleri az miktarda prostatik doku da içerirse v. seminalis invazyonu daha iyi değerlendirilir. V. seminalislerin tamamını örnekleme gerek yoktur. Tümörlerin duktus deferensler boyunca yayılması pek rastlanan bir durum olmadığından d. deferens cerrahi sınırlarını örnekleme de isteğe bağlıdır. 0,5 -1 cm kalınlıkta taban ve apeks dilimleri ayrıldıktan sonra, konizasyon şeklinde sağ ve sol posterior ve anterior olarak 0,3 cm kalınlıkta dilimlenerek tümü yan yatırılarak işleme alınır. Arda kalan prostat bezi 0,3-0,5 cm aralıklarla enine dilimlenir. Tüm dilimler sıralı olarak fotoğraflanır (Şekil-8) [65].



**Şekil 8:** Radikal prostatektomi materyalinin makroskobisi

Tüm prostat, 3 mm aralıklarla distalden proksimale doğru dilimlenir (8). Dilimler sırayla üzerinde sağ, sol, anterior ve posterior yönler belirtilmiş bir kağıda sıralanır ve numaralandırılır (9). Makroskopik olarak tüm dilimler değerlendirilir ve not edilir [65].

Kesit yüzlerinde tümör ile ilişkili olabilecek sarı renkli alanlar, nodüller ya da nekroz ve kanama gibi özellikler belirtilir. Laboratuvar koşulları uygunsa, prostat bezinin tamamı örneklenir. Prostat dilimleri numaralandırılarak, sağ ve sol, anterior ve posterior olarak üretradan geçecek şekilde kesilerek 4'e bölünür ve tüm dilimler doku takip işlemine alınır. Örnekler kasete hep aynı yüz kesilecek şekilde konmalıdır. Kasete sığmayan parçalar tercihe bağlı olarak boylamasına (iç ve dış olmak üzere) olarak 2'ye bölünerek kasetlenir (**Şekil-9**) [65].



**Şekil 9:** Radikal prostatektomi materyalinin makroskobisi

Her bir dilim dörde ayrılarak ve sıra numarası ile birlikte lokalizasyonu kodlanarak kasetlenir (10). Dörde ayrıldığında, dilimler kasete sığmazsa, ikiye ayrılır ve uygun kodlama yapılır (11). Numaralandırma distalden (apeksten) proksimale doğru yapılır [65].

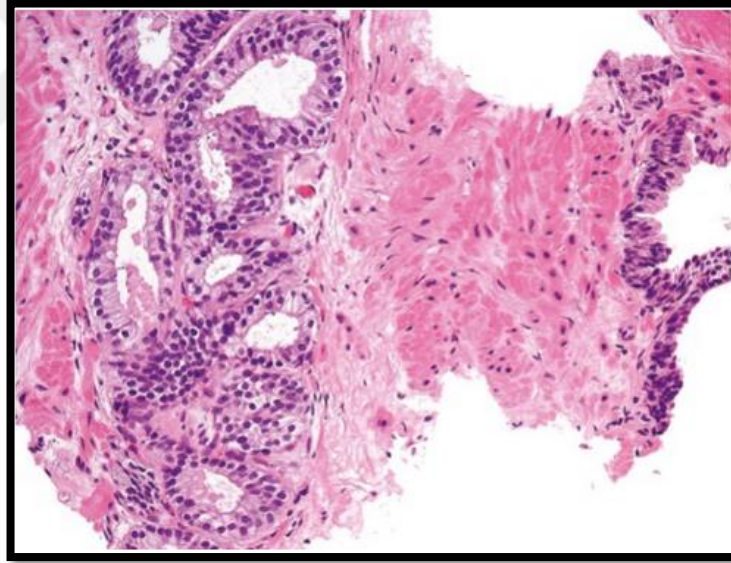
Ayrıca gönderilen lenf düğümlerinin sayısı ve kesit yüzü özellikleri tanımlanmalıdır. Lenf düğümleri 0,3-0,4 cm aralıklarla dilimlenmeli ve çevre yağ doku dahil materyalin tamamı örneklenmelidir [1, 3].

### 2.5.10. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat kanserlerinin %90-95'inin histolojik türü klasik asiner adenokarsinom olduğundan prostat kanserinden bahsedildiğinde asiner adenokarsinom anlaşılır. Prostat adenokarsinomunun histopatolojik incelenmesinde diğer organların adenokarsinomlarından farklı olarak malign bezler benign bezlerden daha az farkedilir görünümündedir. Prostat kanseri tanısı; tek bir kriter yerine, birçok kriterin birlikte değerlendirilmesi ile konulur [1].

#### 2.5.10.1. Arkitektürel Özellikler

Arkitektürel olarak kalabalıklaşmış küçük glandlar prostat kanseri tanısı için oldukça şüpheli olup, kesin tanısal bir özellik değildir (**Şekil-10**) [7].



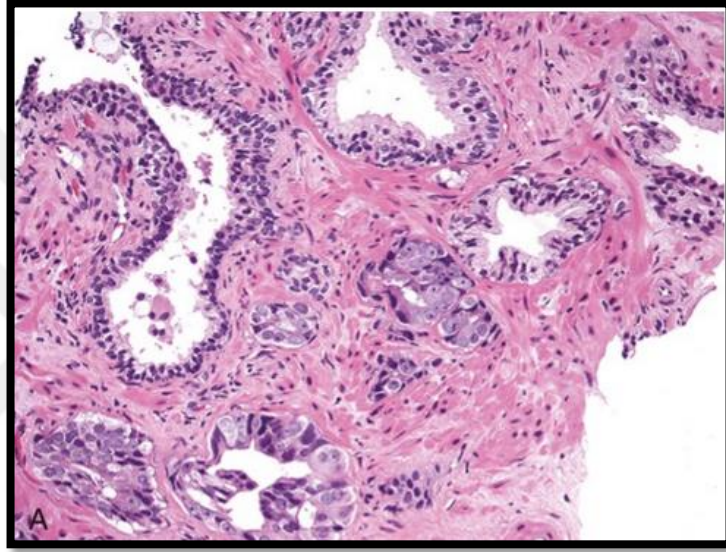
**Şekil 10:** Prostat adenokarsinomunda, benign glandlara kıyasla daha küçük, daha kalabalık ve sırt sırta vermiş gland yapıları [7]

Arkitektürel olarak karsinom için daha spesifik olan özellikler; kor biyopside küçük, atipik, malign glandların biyopsinin enine doğru, boydan boya lineer sıralanması veya benign glandın her iki tarafında küçük, atipik, malign morfolojide glandların bulunmasıdır [1].

Kanser taklitçileri de bazen infiltratif olabileceğinden sitolojik özellikler olmadan sadece arkitektürel özelliklerle tanı koyulmamalıdır [1]. Tümörün differansiasyonu azaldıkça glandüler morfolojisini de kaybeder [3].

### 2.5.10.2. Nükleer Özellikler

Prostat kansinomu için en önemli sitolojik özellik nükleol belirginliğidir (**Şekil-11**) [7].



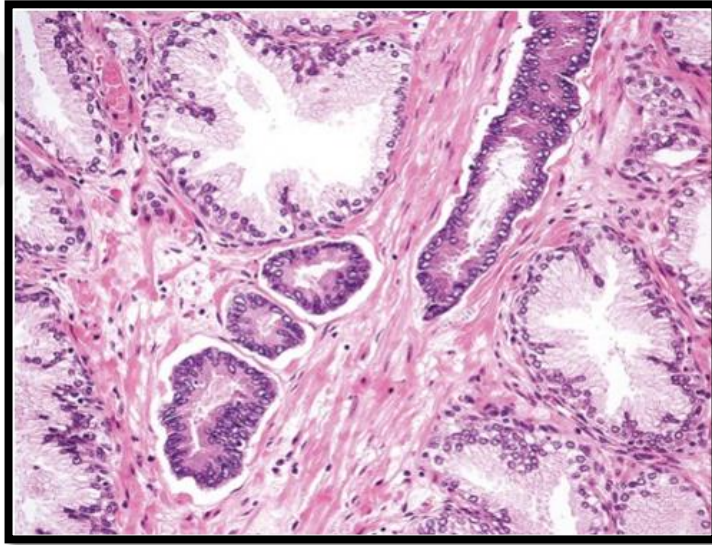
**Şekil 11:** Prostat adenokarsinomundaki hücrelerdeki nükleol belirginliği [7]

Fakat belirgin nükleol bazen prostat kanseri taklitçilerinde de görülebilir. Ayrıca bazı prostat kanseri vakalarında da belirgin nükleol görülmeyebilir [66, 67]. Tümör hücrelerinde nükleol görülememesi; örnekleme problemi (tümörün belirgin nükleollü alanının iğne biyopsi ile örneklenememesi), mikroskopik kesitlerin koyu boyanması veya kalın kesit nedeniyle olabilir. Ayrıca köpüksü bez adenokarsinomlarında ve düşük gradeli (gleason skor 4/5) transizyonel zon adenokarsinomlarında nükleol belirginliği görülmeyebilir. Perifere yerleşmiş multipl nükleol prostat adenokarsinomu tanısında faydalı değildir [68]. Nükleer büyüme ve hiperkromazi prostat adenokarsinomu tanısında faydalı olan diğer nükleer özelliklerdir. Mitoz; adenokarsinomlarda benign glandlara göre daha sıktır fakat iğne biyopsilerdeki Gleason skor 6 ve sınırlı

prostat adenokarsinomlarda nadiren saptanır [66, 69]. Mitotik figürler yüksek gradeli prostat adenokarsinomlarında daha siktır [70, 71]. Apoptotik cisimcikler benign glandlarda ve benign adenokarsinom taklitçilerinde çok nadir olmasına rağmen prostat adenokarsinomlarının yaklaşık 1/3'ünde, HGPIN'lerin yaklaşık %13'ünde görülür [68].

### 2.5.10.3. Sitoplazmik Özellikler

Nükleer özelliklerle beraber görülen bazı sitoplazmik özellikler prostat adenokarsinomu tanısında faydalı olabilir. Prostat adenokarsinomu hücrelerinin sitoplazması çevredeki daha şeffaf- soluk sitoplazmalı benign glandlarla karşılaştırıldığında daha amfofiliktir (**Şekil-12**) [66].

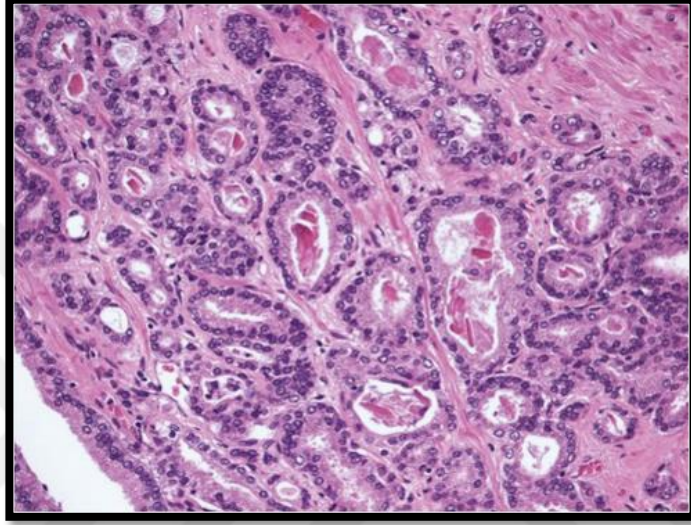


**Şekil 12:** Prostat adenokarsinomunda çevresindeki şeffaf- soluk sitoplazmalı benign glandlara kıyasla izlenen amfofilik sitoplazma [7]

Luminal dalgalanmalar, papiller katlantılar içeren nonatrofik benign glandlara kıyasla, keskin luminal sınır ve bol sitoplazma içermesi prostat kanseri için önemli özelliklerdendir [1].

#### 2.5.10.4. İntرالuminal Özellikler

İntرالuminal içerikler de prostat adenokarsinomu tanısı için yardımcı olabilir. Prostatik kristalloidler; dikdörtgen, altıgen, üçgen veya çubuk gibi değişik geometrik şekillerde görülen, yoğun eozinofilik kristal benzeri yapılardır [66, 72]. Kristalloidler, prostatadenokarsinomu için tanısal olmamakla birlikte, malign glandlarda benign glandlara kıyasla daha sık görülürler (**Şekil-13**) [7].

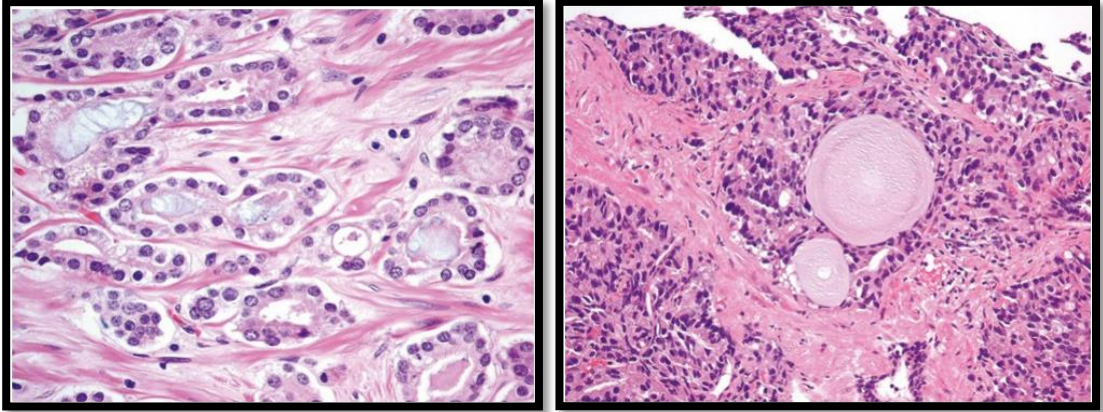


**Şekil 13:** Prostat adenokarsinomunda glandların lümenlerinde izlenen kristalloidler [7]

Prostat adenokarsinomu taklitçilerinden lümeninde kristalloid içeren tek lezyon adenozistir. Fakat benign glandlar arasına infiltre küçük glandların lümeninde kristalloid görüldüğünde adenozis tanısı kolayca dışlanır. Nadir de olsa eğer benign glandların lümeninde kristalloid görülürse, bu prostat adenokarsinomu için risk olarak değerlendirilmez [73].

Maviye çalan müsinöz karakterdeki ve pembe, yoğun, amorf, asellüler karakterdeki sekresyonlar prostat adenokarsinomu tanısı için değerli olan diğer intraluminal özelliklerdendir (**Şekil-14**) [3].





**Şekil 14:** Prostat adenokarsinomunda görülen intralüminal müsinöz ve pembe, yoğun, amorf, asellüler sekretler [7]

Bu özellikler tek başına veya birlikte görülebilirler [66]. Histokimyasal müsin boyaları kanser ve taklitçilerini ayırt etmek için faydalı değildir [74]. Prostat adenokarsinomunda görülen pembe, yoğun, amorf, asellüler sekreti ise; sıklıkla benign glandlarda görülen, malign glandlarda nadiren saptanan konsantrik lameller halkalardan oluşan yuvarlak- oval şekilli, düzgün sınırlı korpora amileseadan ayırt etmek gerekir [75].

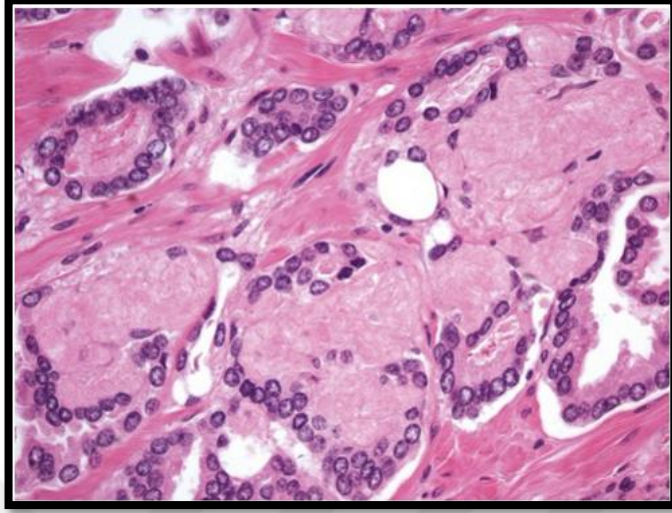
#### **2.5.10.5. Stromal Özellikler**

Prostat adenokarsinomunda genelde stromada desmoplastik reaksiyon ve inflamatuvar cevap bulunmaz. Stromal değişiklikler sıklıkla yüksek gradeli prostat adenokarsinomu ile ilişkilidir. Retraksiyon artefaktı genellikle prostat adenokarsinomu glandlarında bulunur fakat, malignite için spesifik değildir [76].

#### **2.5.10.6. Maligniteye Spesifik Özellikler**

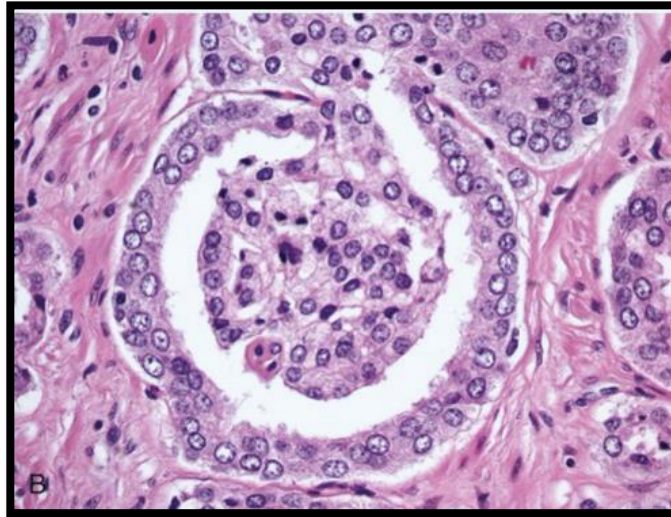
Müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodül), glomerülasyon ve perinöral invazyon benign glandlarda tanımlanmamış ve karsinom için tanısal olan 3 özelliktir. Müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodül), birkaç küçük bez kümesini birbirine birleştiren, hücreden yoksun bağ doku oluşumu ile

karakterlidir. Müsin üretimine stromanın verdiği yanıt olarak düşünölmektedir (**Şekil-15**) [77].



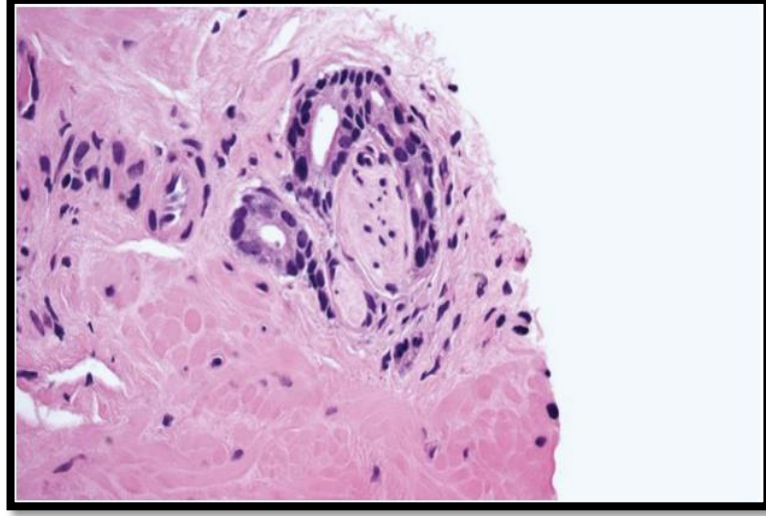
**Şekil 15:** Prostat adenokarsinomunda kollajenöz mikronodöl formasyonu [7]

Glandın sadece bir köşesine tutunmuş kribriform formasyon oluşturan gland, histopatolojik olarak glomeröllere benzediği için glomerölasyon olarak tanımlanır (**Şekil-16**) [77].



**Şekil 16:** Prostat adenokarsinomunda glomerölasyon [7]

Perinöral invazyon; malign glandların siniri çepeçevre sarması veya sinir boyunca ilerlemesi ile karakterlidir (**Şekil-17**) [1].



**Şekil 17:** Perinöral invazyon [7]

### **2.5.11. İmmünohistokimya**

Prostat kanserinde özellikle belirli vakalarda tanıda immünohistokimyanın değeri oldukça fazladır. İmmünohistokimyasal markırlar, histomorfolojik, klinik ve radyolojik bulgularla beraber değerlendirilmelidir. İmmünohistokimyanın yeri, iğne biyopsisinde minimal adenokarsinom tanısında, az differansiye prostat adenokarsinomunu ürotelyal karsinomdan ayırt etmede, yüksek gradeli prostat adenokarsinomunu granülomatöz prostatit/ksantomdan, mesane adenokarsinomundan, kolorektal adenokarsinomdan ayırt etmede ve metastatik prostat adenokarsinom tanısında oldukça önemlidir [1].

#### **2.5.11.1. İğne Biyopsisinde Minimal Adenokarsinom Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri**

Prostatta immünohistokimyanın en çok iğne biyopsisinde küçük adenokarsinom odağında (iğne biyopside 1 mm'nin altında veya iğne biyopsisinin %5'inden az ) bazal hücreleri göstermede kullanılır. Çünkü invaziv adenokarsinomlarda bazal hücreler bulunmaz. Yüksek ağırlıklı sitokeratin (34Be12/CK903 ) ve p63 en sık kullanılan ve en faydalı immünohistokimyasal bazal hücre markırlarıdır. P63'ün bir izoformu olan p40 da bazal hücreleri

göstermek için kullanılabilir, fakat p63 ile karşılaştırıldığında daha fazla nonspesifik sitoplazmik boyanma gösterir [78]. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve p63'ün birlikte kullanımı bazal hücre saptama duyarlılığını artırır [79].

Alfa metilaçil-CoA rasemaz (AMACR, P504S), dallı zincirli yağ asitlerinin beta- oksidasyonuna katılan bir enzim olup, pristanik asid içerir ve prostat kanserinde önemli ölçüde yüksek regüle olur [80, 81]. Son çalışmalar göstermiştir ki pristanik asid hücre büyümesini artırmaktadır [82]. 2000 yılında Xu ve arkadaşları tarafından bulunan bir sitoplazmik immün işaretleyici proteindir, prostat dokusundan “high throughput microarray” görüntülemesi ile birlikte “cDNA library subtraction” analizi ile elde edilmiştir [83]. Dallı zincir yağ asidleri ve yağ asidi türevlerinin “racemic” karışımı; AMACR ile peroksizom ve mitokondride S izomerine dönüşür. S-stereoizomerleri; dallı zincir açıl KoA oksidaz ile sonraki reaksiyon olan peroksizomal B oksidasyona hazırlanır. Açıl-KoA oksidaz da; oksidize substrat hidroksidi hidrojene (hidrojen peroksit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) transforme eder. Hidrojen peroksit; prokarsinojenik oksidatif hasar kaynağıdır [84]. Dalkanmış zincirli yağ asidleri kırmızı et ve et ürünlerinde bulunur, bunlar R pozisyonunda metil grup içermektedirler ve AMACR için substrattırlar. AMACR bu enzimleri “racemisation’a” uğratar. Ayrıca batı ülkelerinin dietlerinde olan pristanik asit da artmış AMACR seviyelerine neden olabilir [85].

AMACR mutasyona uğradığında; AMACR enzim eksikliği ortaya çıkar. Bu da yetişkin başlangıçlı duyuşal, motor nöropati ve pigmenter nöropati, Atipik Refsum Hastalığı, yağda çözünen vitamin malabsorbsiyonuna eşlik eden neonatal kolestaza neden olabilir [85].

AMACR; prostat kanser hücrelerinde ise esas olarak peroksizomlarda lokalizedir, fakat regülasyonu artmıştır; bu da DNA'a yapılan oksidatif hasarlar ve bilinmeyen başka nedenlerle bazı hücrelerde kanserin başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır [86]. Prostat kanseri hücreleri normal hücrelerden daha çok, diet ile alınan dallanmış zincir yağ asidlerinin metabolize etme kapasitesine sahiptir [85].

Prostat karsinogenezi için öne sürülen iki yol mevcuttur;

- 1- Dallı zincir yağ asidlerinin ana kaynağı olan süt, et ve ürünleri tüketimi (bunlar AMACR için substrat olan R pozisyonunda metil grup içermektedirler)
- 2- Peroksizomal B oksidasyon sonrasında oluşan hidrojen peroksit [87].

Gen ürününe, P504S proteinine karşı immünohistokimyasal antikolar geliştirilmiştir [81]. İmmünohistokimyasal olarak prostat kanserlerinin çoğu AMACR için pozitif olup, duyarlılığı çeşitli çalışmalarda %82'den %100'e değişkenlik gösterir. Genellikle boyanma granüler ve luminal taraf baskın olmak üzere sitoplazmik olur [8]. AMACR immünohistokimyasal boyanmasını, bazal hücre markırları ile birlikte değerlendirmek gereklidir. Çünkü AMACR, YDPIN lezyonlarında da pozitif boyanır. Ayrıca AMACR, neoplastik prostat glandları için spesifik değildir. AMACR overekspresyonu kolon, meme, malign melanom, over karsinomu, lenfoma, genitoüriner sistem tümörlerinde, papiller renal karsinomda izlenmektedir. Prostat adenokarsinomu taklitçilerinden atrofi, adenozis, nefrojenik adenom gibi lezyonlarda da pozitif olabilir. Normal benign glandlarda da AMACR pozitifliği nadiren görülebilir fakat boyanma genelde fokal ve çepeçevre değildir. YMASK ve p63 için kahverengi kromojen, AMACR için kırmızı kromojen kullanılan üçlü bir kokteyl boyanın, sadece bazal hücre belirteçlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir [88].

Prostatın sınırlı adenokarsinomlarında yardımcı olacak diğer belirteç olarak ERG ileri sürülmüştür. Prostat adenokarsinomlarında androjenle düzenlenen bir transmembran proteaz serin 2 geni (TMPRSS2) ve ERG geni arasında %40-50 oranında bir füzyon mevcuttur. TMPRSS2-ERG gen füzyonları, monoklonal anti-ERG antikoları ile immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Bu belirteç prostat kanseri için oldukça spesifik bir markırdır. ERG'in bir tanı testi olarak kısıtlılığı düşük duyarlılığıdır. Prostat adenokarsinomlarının yaklaşık %50'sinde boyanma saptanır. Negatif olması prostat adenokarsinomunu dışlamaz. Bu sebeble iğne biyopside minimal

adenokarsinom tanısında bazal hücre markırları ve AMACR'ın ötesinde bir fayda sağlamaz [89].

#### **2.5.11.2. Az Differansiye Prostat Adenokarsinomu/ Ürotelyal Karsinom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri**

PSA ve GATA3 az differansiye prostat adenokarsinomu ve ürotelyal karsinomu ayırmadaki en faydalı immünohistokimyasal markırlardır. PSA az differansiye prostat adenokarsinomlarında bile %90-95 oranında pozitifdir. Ürotelyal karsinomlarda ise negatifdir. GATA3 yüksek gradeli ürotelyal karsinomlarda %80 civarında pozitif iken, prostatik adenokarsinomlarda hemen daima negatifdir. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin ve p63 ürotelyal karsinom için kullanılan diğer markırlardır. Nadiren de olsa az differansiye bir tümörde PSA ve ürotelyal markırlar negatif ise, prostatein (P501S) ve NKX3.1 gibi prostatik markırlar uygulanabilir [90] .

#### **2.5.11.3. Yüksek Gradeli Prostat Adenokarsinomu / Granüloamatöz Prostatit - Ksantom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri**

İmmünohistokimyasal olarak PanCK (AE1/AE3 ve Cam5.2) ile prostat adenokarsinomu hücreleri boyanırken, CD68 histiyositleri boyar [1].

#### **2.5.11.4. Yüksek Gradeli Prostat Adenokarsinomu / Kolorektal Adenokarsinom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri**

PSA, PSAP, prostatein, NKX3.1 kolorektal adenokarsinomda negatif iken, villin, CDX2 kolorektal adenokarsinomlar için sensitif markırlardır [90].

### **2.5.11.5. Metastatik Prostat Adenokarsinom Tanısında İmmünohistokimyanın Yeri**

PSA, PSAP, prostatein, NKX3.1 metastatik prostat adenokarsinomu tanısında oldukça sensitif markırlardır. Bu dört markırın hepsinin sensitivitesi %94'ün üzerindedir [90, 91]. PSA ve PSAP androjen blokajı tedavisi sonrası boyanmasında azalma olabilir. Bu durumda prostatein ve NKX3.1 faydalı olabilir. PSA ve PSAP tamamen prostat adenokarsinomuna spesifik değildir. PSA tükruk bezi tümörlerinde, PSAP tükruk bezi tümörlerinde ve nöroendokrin tümörlerinde pozitif olabilir [92]. Prostein mesane adenokarsinomlarında pozitif olabilir fakat boyanma karakteristik granüler perinükleer boyanması şeklinde değildir [93]. NKX3.1 ekspresyonu prostat adenokarsinomu için oldukça spesifiktir [91]. ERG, AR ve AMACR ekspresyonunun metastatik prostat adenokarsinomlarında faydası oldukça sınırlıdır.

### **2.5.12. Asiner Prostat Adenokarsinomu Varyantları**

#### **2.5.12.1. Atrofik Varyant**

Sitolojik olarak dar sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu, atrofik bezlere benzeyen, bazofilik görünümlü, düzgün, yuvarlak bez proliferasyonu ile karakterli tümörlerdir. Asiner adenokarsinom ile birlikte sık görülür. Gleason skorlaması asiner adenokarsinom gibi yapılır. Genellikle patern 3 bezlerden oluşur. Büyük büyütmelerde iri nükleuslar ve nükleol belirginliğinin görülmesi yanısıra immünohistokimyasal incelemede bazal hücrelerin yokluğu ile atrofik benign glandlardan ayrımı yapılabilir. İğne biyopsilerinde %2, RP materyallerinde %16 oranında görülür. AMACR ile klasik asiner adenokarsinoma göre daha az (%70) boyanma görülür [3].

#### **2.5.12.2. Psödohiperplastik Karsinom**

İğne biyopsilerinde %2 oranında görülür. RP materyallerinde sıklıkla klasik asiner adenokarsinom alanları eşlik ettiğinden, tanısal zorluğa neden olmazlar. Ancak iğne biyopsilere saf olarak düşebilirler ve sıkça yanlış olarak

benign hiperplastik bezler olarak değerlendirilirler. Asiner adenokarsinomun malignite ilişkili histopatolojik bulguları görülebilir. Bazal yerleşimli iri nükleuslu, kolumnar şekilli neoplastik hücrelerde nükleol belirginliği genellikle vardır ancak her zaman görülemeyebilir. Neoplastik bezler bazal hücre içermezler. %70-83 oranında AMACR ile boyanırlar. Gleason paterni genellikle 3'tür [3].

#### **2.5.12.3. Mikrokistik Varyant**

Yassı bir epitelle döşeli, yuvarlak, kistik, genişlemiş bezlerle karakterlidir. Bezler asiner adenokarsinomun bezlerine göre 10 kat daha büyüktür. Asiner varyantın luminal özellikleri hemen her zaman bulunur. AMACR ile olguların tamamına yakınında boyanma görülür. Gleason patern 3 olarak değerlendirilir [3].

#### **2.5.12.4. Köpüksü Bez Varyant**

Köpüksü bez karsinomu oldukça geniş, ksantomatöz sitoplazmalı poligonal ya da kolumnar şekilli hücrelerin oluşturduğu bezlerle karakterlidir. Sitoplazmanın bu görünümünden müsin ya da lipid varlığı sorumlu değildir, basit bir ince vakuolizasyon sonucu oluşur. Bez lümeninde pembe amorf salgı sıktır. Nükleuslar küçük ve bazal yerleşimlidir. Nükleol belirginliği pek görülmez. Bu tümörlerin büyük kısmı gleason skor 6 veya 7 tümörlerdir. Yüksek dereceli olduğunda nükleol belirginliği daha sık saptanır. Genellikle asiner adenokarsinom ile birlikte (%16-22), pür formu çok nadirdir(%0,2-2). Prognozu asiner adenokarsinomdan farklı değildir [3].

#### **2.5.12.5. Müsinöz Varyant**

Tümörün en az %25'i ekstrasellüler müsin gölcüklerinden oluştuğunda müsinöz adenokarsinom olarak tanımlandığından, bu tanı yalnızca RP materyalinde konulabilir. Nadir görülen bir varyanttır. İğne biyopsi, TUR ve %25'ten az müsin içeren RP materyalleri "müsinöz özellikler gösteren prostat adenokarsinomu" olarak tanıda ya da yorumda belirtilir. Eşlik eden asiner



adenokarsinom alanları genellikle yüksek derecelidir. Gleason skoru altta yatan paterne göre verilir [3].

#### **2.5.12.6. Taşlı Yüzük Hücreli Varyant**

Tümörün %25'ten fazlasını taşlı yüzük komponentinin oluşturması durumunda taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilir. Nadir görünürler. Her 100.000 prostat kanseri vakasının 30'u taşlı yüzük hücreli karsinomdur [94]. Sıklıkla ileri evrede saptanırlar. Midenin taşlı yüzük hücreli karsinomundan farklı olarak, bu hücreler hücre içi müsin içermezler, boş vakuollerden oluşur [95].

#### **2.5.12.7. Pleomorfik Dev Hücreli Varyant**

Oldukça nadir bir varyanttır. 10'dan az vaka bildirilmiştir [96, 97] Pleomorfik nükleuslu anaplastik, bizar, dev hücrelerden oluşur. Pleomorfik dev hücreli karsinom vakalarının tümüne Gleason skor 9 konvansiyonel adenokarsinom eşlik eder. Pleomorfik dev hücreli adenokarsinomlu hastaların bir kısmında daha önce olan konvansiyonel prostat adenokarsinomu, ayrıca hormon veya radyasyon tedavisi öyküsü mevcuttur. Yaklaşık vakaların %50'si PSA pozitifdir [96, 97].

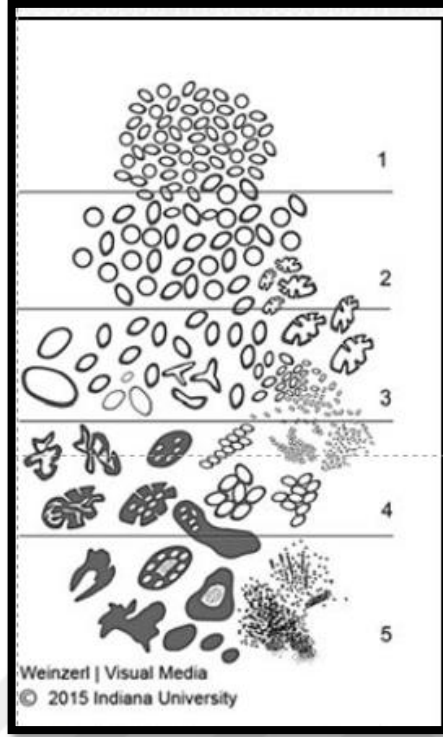
#### **2.5.12.8. Sarkomatoid Varyant**

Karsinosarkom olarak da adlandırılır. Epitelyal ve mezenşimal differansiasyon gösteren bifazik malign neoplazmdır [98, 99]. Son moleküler çalışmalar her iki komponentin aynı klonal orjine sahip olduğunu göstermektedir [100]. Daha yaşlı erkeklerde görülür [101]. Yaklaşık hastaların yarısında hormon tedavisi ve/veya radyasyon tedavisi almış konvansiyonel asiner prostat adenokarsinomu hikayesi mevcuttur [98, 99]. Mikroskopik olarak sarkomatoid karsinomun epitelyal komponenti genellikle yüksek gradeli bir adenokarsinom olup, mezenşimal komponenti osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom anjiosarkom gibi multipl

heterolog differansiasyon gösterebilir [98, 101]. Epitelyal komponent Keratin, PSA, PSAP ile pozitifken, sarkomatoid elemanlar mezenşimal markırlarla pozitifdir. Tedavisi prostat adenokarsinomu ile aynıdır [98, 101].

### **2.5.13. Prostat Kanseri Güncel Gradeleme**

Şu an dünya çapında kabul görüp, kullanılan prostat kanser gradeleme sistemi 1966-1974 yıllarında Dr. Donald Gleason tarafından ortaya atılmıştır [102, 103]. Bu eşsiz gradeleme sistemi temel olarak yapısal paterne dayanır, nükleer değişiklikler dikkate alınmaz [102, 103]. Tanımlanmış paternlere göre 1 ile 5 arasında en sık ve ikinci en sık görülen paternler saptanır ve bunların toplamı Gleason skorunu oluşturur. Paternler sıklıkla küçük büyütmede saptanır [103, 104]. Gleason gradeleme tanımlandıktan sonra günümüze kadar pek çok değişim göstermesine karşın temel özellikleri değişmemiştir. Son değişim Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından 2005'te yapılmış, büyük ölçüde sorunlar çözülmüştür. En son olarak da Kasım 2014'te Chicago'da toplantı yapılmış, ertelenen bazı sorunlar da burada karara bağlanmıştır, bazı değişiklikler ile Gleason sistemi modifiye edilmiştir (**Şekil-18**) [105].



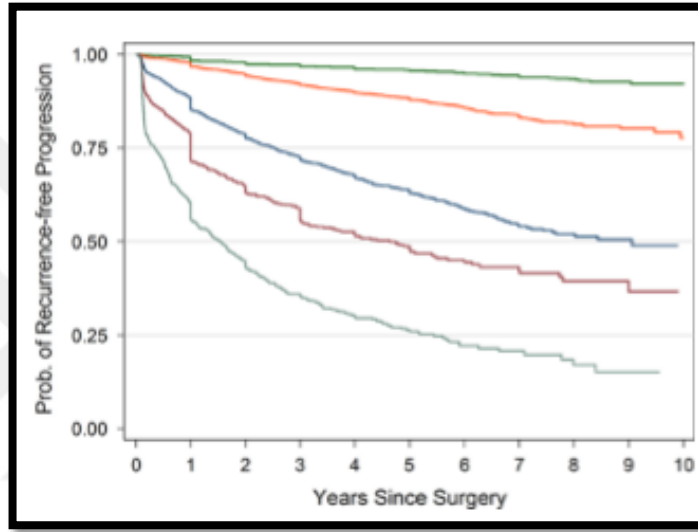
**Şekil 18:** 2015 ISUP toplantısında kabul gören modifiye Gleason gradelemesinin şematik çizimi [105]

Ayrıca bu toplantıda Gleason skorlamasının prognostik gruplara ayrılması önerilmiştir [105].

- Gleason skor  $\leq 6$ : Grade grup 1
- Gleason skor 3+4 =7: Grade grup 2
- Gleason skor 4+3 =7: Grade grup 3
- Gleason skor 8: Grade grup 4
- Gleason skor 9-10: Grade grup 5

Bu şekilde gruplamanın hastalar ve ürolog açısından değerlendirme kolaylığı sağlayacağı ve yanlış anlaşılmaları düzeltereği düşünülmüştür. Bu yeni klasifikasyon şu anki kullanılan gradeleme sistemine göre tümörlerin daha doğru gradelenmesine ve gradelemede kullanılan numaralandırma sisteminde daha basitleşmeye olanak sunmuştur. En düşük grade şu an kullanılan gleason gradelemede 6 iken, bu yeni klasifikasyonla en düşük grade 1 olarak tanımlanır. Örneğin 10'luk bir sistemde Gleason grade 6 olan bir

tümör, hastalığının seyri mükemmel olmasına rağmen, hastaya daha agresif bir kansere sahip olduğunu düşündürmektedir [105]. Ayrıca Gleason skoru 7 olan grupta (3+4) ve (4+3) hastalar arasında net bir prognostik farklılık olduğunun belirtilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (Şekil-19) [105]. Hatta iğne biyopsiler ve RP materyallerinde Gleason skor 7 olan tümörlerde Gleason patern 4'ün yüzdesinin verilmesi de önerilmiştir. Bu sayede hastanın tedavi stratejisi değerlendirilecek ve radyasyon tedavisi gibi tedavi protokollerine karar verilebilecektir [1].



**Şekil 19:** RP sonrası hastalarda yıllara göre progresyon eğrisi

(yeşil çizgi: grade grup 1, turuncu çizgi: grade grup 2, lacivert çizgi: grade grup 3, kahverengi çizgi: grade grup 4, gri çizgi: grade grup 5) [105]

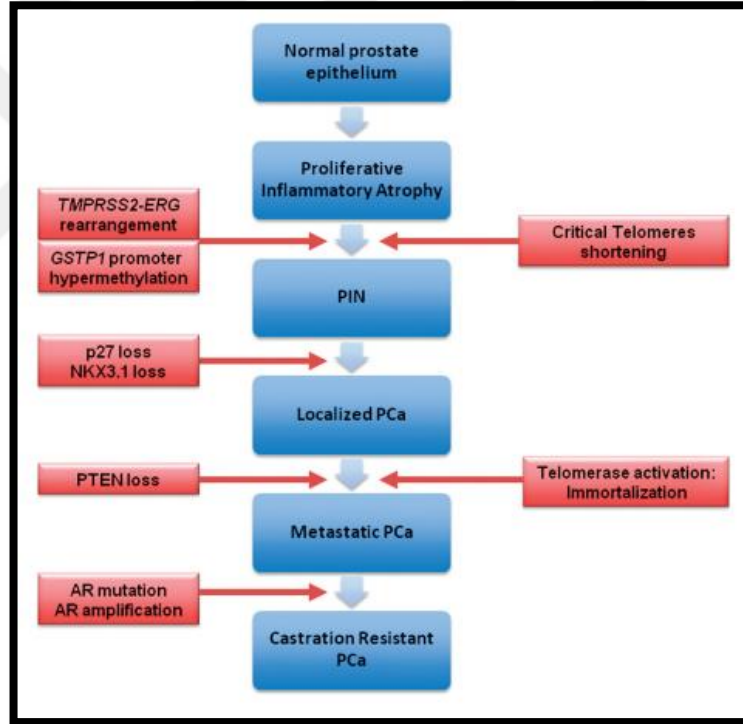
Grade gruplarına göre 5 yıllık sağ kalımları;

- Grade Grup 1: %96
- Grade Grup 2: %88
- Grade Grup 3: %63
- Grade Grup 4: %48
- Grade Grup 5: %26 olarak hesaplandı [105].

Biz de çalışmamızda vakalarımızı 2014 ISUP toplantısında kararlaştırıldığı ve 2016 WHO'da tavsiye edildiği üzere en son gradeleme sistemi ile yeniden sınıflandırarak prognostik gruplara ayırdık.

#### 2.5.14. Prostat Kanseri Genetik Profil

Diğer bütün kanserler gibi, prostat kanseri de, onkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerinin inaktivasyonu ile karakterli genetik bir hastalıktır. İlk tüm gen sekanslama çalışmaları prostat kanseri etyolojisinde kompleks rearanjmanlar ortaya çıkarmıştır [106, 107]. İleri evre prostat kanserleri ile kıyaslandığında, lokalize prostat kanserlerinde nispeten daha az rekürren sinonim olmayan nokta mutasyonları bulunmuştur [108, 109]. Prostat kanseri gelişimi altında yatan moleküler olaylar ve prostat kanseri progresyonunda rol alan epigenetik ve genetik değişiklikler incelenmiştir ve bu moleküler değişiklikler hastalığın akibetini öngörmedeki potansiyel rolleri açısından değerlendirilmiştir (**Şekil-20**) [110].

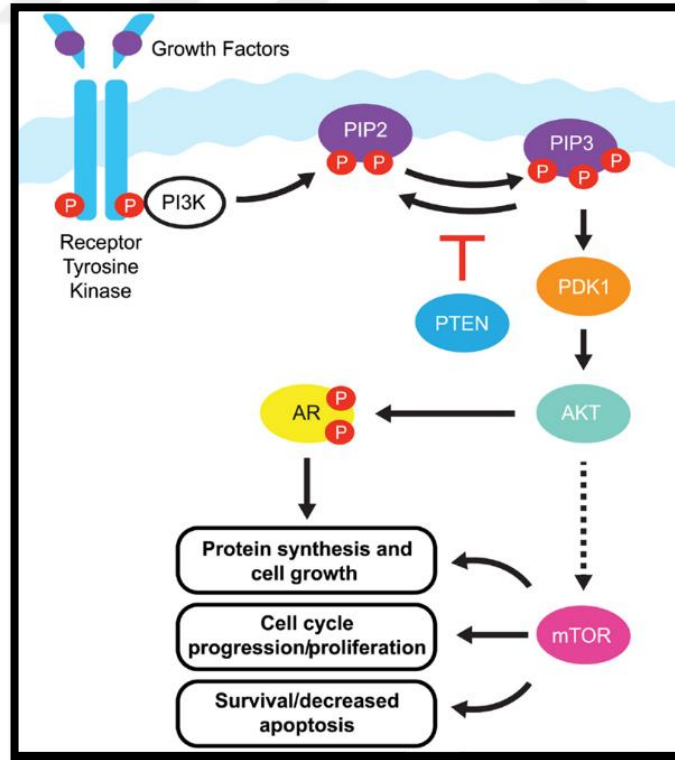


**Şekil 20:** Prostat kanseri onkogenezinde ve progresyonundaki moleküler değişiklikler [110].

Prostat kanseri moleküler bazlı belirleyicileri içinde; proliferasyon indeksi (Ki67), mikrodamar dansitesi, nükleer morfometre, tümör süpresör genleri (p53, p21, p27, NKX3.1, PTEN, RB), onkogenler (Bcl-2, c-myc, EZH2

ve HER2/Neu), adezyon molekülleri (CD44,E-Kadherin), P13K/akt/mTOR yolağı, androjen reseptör durumu, nöroendokrin diferansiasyon belirteçleri ve prostat doku köken spesifik belirleyicilerin ekspresyonu (PSA, PSAP, PSMA) yer almaktadır [111, 112].

PTEN kanserlerde en sık inaktivasyon gösteren tümör süpresör genidir. PTEN (10q23) kaybı prostat kanserlerinin yaklaşık %50'sinde görülür ve yüksek Gleason skorla ve ileri evre ilişkilidir [111]. PTEN fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP3)'ün defosforilasyon ve inaktivasyonundan sorumludur. P13K ise, PIP2'nin fosforilasyonundan sorumludur. PTEN kaybı ve P13K aktivasyonu ile aktive olan PIP3 protein kinaz AKT'yi aktive eder. AKT aktivasyonu apoptozu inhibe eder ve hücre proliferasyonunu tetikler. Ayrıca AR sinyal yolağını aktive ederek, androjen bağımsız, kastrasyona dirençli prostat kanserlerine yol açar. P13K ve AKT; bir serin/treonin kinaz olan tümörogeneziste önemli rol oynayan, mammalian target of rapamycin (mTOR) proteinini aktive eder. Bu yolaktaki (PI3K/AKT/mTOR) P13K, AKT ve mTOR sinyalinin inhibisyonu prostat kanseri tedavi stratejisi için umut vericidir (**Şekil- 21**) [111, 113].



**Şekil 21:** P13K/PTEN/AKT yolağı [111, 113]

MYC protoonkogeni (8q24) geni tarafından sentezlenen myc transkripsiyon faktörü hücre proliferasyonunda, differansiasyonunda, metabolizma ve apoptozda düzenleyici olarak rol alır. MYC geni amplifikasyonunun prostat kanser başlangıcı ve progresyonunda önemli onkojenik bir olay olabileceği düşünülmektedir [114]. MYC amplifikasyonunun prostat kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir [111].

Tümör süpresör gen olan TP53 insanlardaki kanserlerde en sık mutasyona uğrayan genidir. Son veriler TP53 lokusundaki nokta mutasyonları ve delesyonların metastatik olanlar başta olmak üzere %70 kadar prostat kanserlerinde bulunduğunu göstermektedir [109, 115, 116].

Retinoblastom (RB), hücre döngüsünü kontrol eden tümör süpresör bir proteindir. Bazı kanserler delesyon veya mutasyonu saptanmıştır. RB1 13q14'te lokalize olup, lokalize prostat kanserlerinde nadiren delesyon saptanmakla birlikte, kastrasyon dirençli prostat kanserlerinde %45 oranında inaktivasyon saptanmıştır [109, 115, 116].

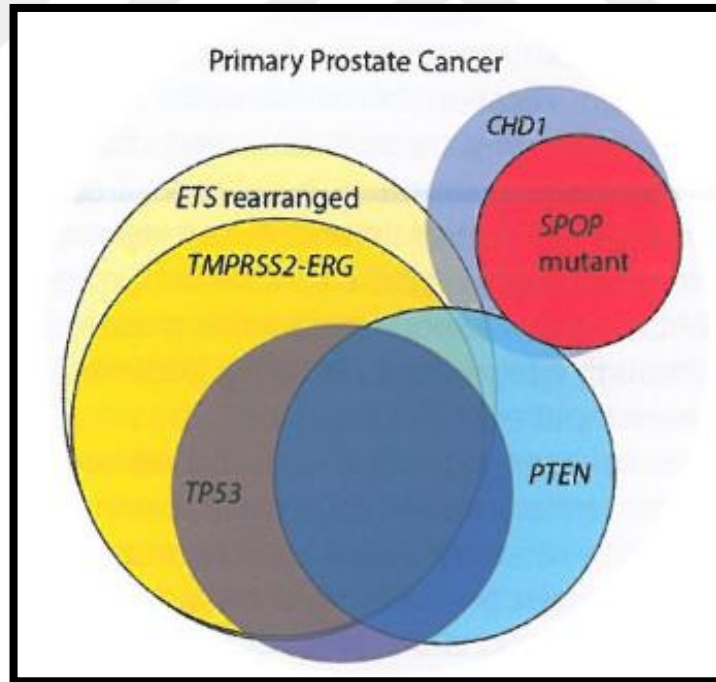
RAS/RAF/MAPK gibi bazı genetik yollar, diğer bazı kanser tiplerinde önemli olmasına rağmen, sporadik prostat kanserinde etkileri oldukça kısıtlıdır ve çok nadiren prostat kanserinde rol alırlar [117].

Androjen reseptörü (AR), ligand bağımlı nükleer transkripsiyon faktörüdür. Önemli bir sinyal yolağı olmakla birlikte prostat kanserinde esas terapötik hedeftir. Prostat kanserinde AR genindeki değişiklikler (amplifikasyon, nokta mutasyonu vs) aktivitesinde artışa neden olur [118, 119]. Fakat bu değişiklikler metastatik, kastrasyona dirençli prostat kanserlerine sınırlıdır [119, 120]. Son çalışmalarda metastatik prostat kanserlerinin %40-50'sinde AR geninde amplifikasyon, %10'unda nokta mutasyonu saptanmıştır. AR geninin prostat kanseri patogenezinde rol almadığı, tedavide androjen yolağını hedefleyen tedavilerin uygulandığı sürede tedaviye direnç mekanizması olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu hipoteze dayanarak klinik olarak lokalize prostat kanserinde bu genetik değişiklikler yoktur [108, 115, 116].

TMPRSS2 (21q22.2)-ERG (21q22.3) füzyonu başta olmak üzere, ERG ailesinin (ETV1, ETV4, ETV5, FLI1) tekrarlayan gen füzyonları birçok prostat kanserinde saptanmaktadır. RP ve iğne biyopsilerindeki prostat kanserlerinin yaklaşık %27-79'unda saptamaktadır [121-123].

SPOP gen mutasyonu prostat kanserinde son zamanlarda tanımlanmıştır. Primer prostat kanserinde görülen en sık nokta mutasyondur (%5-15) [108, 124]. SPOP mutasyonunun onkojenik mekanizması şu an net değildir, fakat androjen sinyal yolağında değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [125].

CHD1 (5q21) geni, kromodomain helikaz DNA bağlayıcı proteini kodlar ve transkripsiyonu regüle eder. Primer ve metastatik prostat kanserlerinin yaklaşık %10-25'inde tekrarlayan delesyonları saptanmıştır. CHD1 mutasyonları güçlü bir şekilde SPOP mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur (**Şekil-22**) [106, 108, 126].



**Şekil 22:** Prostat kanserinin moleküler klasifikasyonu [126]



## **2.5.15. Prostat Kanserinde Prognoz Ve Prediktif Faktörler**

### **2.5.15.1. İğne Biyopsi**

“The Collage of American Pathologist” (CAP), iğne biyopside tümörün histolojik tipini, kanser için pozitif kor sayısını, toplam kor sayısını, lineer kanser uzunluğu ve/veya kanserli dokunun oranı, Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonunun belirtilmesini tavsiye etmektedir [127].

En önemli prognostik ve prediktif faktör Gleason grade'dir. İğne biyopsideki Gleason skor, RP materyalinde Gleason skoru, postoperatif evreyi, tümör progresyonunu ve prostat kanserine bağlı mortaliteyi öngörmeyi sağlar [128, 129]. Gleason grade tedaviyi şekillendirmede çok önemli rol oynar. Ayrıca biyopsilerdeki kanser miktarı da patolojik evre ve hastalığın gidişatı ile ilişkilidir [128, 129]. İğne biyopsilerdeki kanserli korların sayısının ve kor biyopsilerdeki kanserli alanların uzunluğu ve/veya yüzdesinin belirtilmesi önerilmektedir. Çünkü bu verilerin herbirinin prognostik önemi bulunmaktadır [127]. Bazı çalışmalarda iğne biyopsilerdeki perinöral invazyon varlığı, RP materyallerindeki patolojik evre ile korele bulunmuştur, bu yüzden iğne biyopsisinde saptandığında belirtilmelidir [130]. İğne biyopsisinde adipöz dokuya infiltrasyon gösteren kanser görüldüğünde ekstraprostatik yayılım olarak belirtilmelidir [131]. İğne biyopsilerinde ekstraprostatik yayılım oldukça nadir olmakla birlikte genellikle yüksek gradeli kanserlerle ilişkilidir [131]. İğne biyopsilerde seminal veziküller nadiren hedeflenmekle birlikte, seminal vezikül invazyonu prostat tabanına ait biyopsilerde genellikle saptanmaktadır. İğne biyopsilerde lenfovasküler invazyon nadiren görülmektedir ve genellikle yüksek gradeli kanserlerde saptanmaktadır [1].

### **2.5.15.2. Tur/Açık Prostatektomi**

İğne biyopsilerdeki aynı prognostik parametreler TUR veya açık prostatektomi materyallerinde de belirtilmelidir [132].

### 2.5.15.3. Radikal Prostatektomi

**Patolojik evre:** Patolojik evre; grade'den sonra, radikal prostatektomi materyallerinde rekürrens ve prostat kanserine spesifik mortalite için en önemli prognostik parametredir.

pT2: Organa sınırlı tümör

pT2a: Tek taraflı ve bir tarafın yarısını ya da daha azını tutan tümör

pT2b: Tek taraflı ve bir tarafın yarısından fazlasını tutan tümör

pT2c: Çift taraflı tümör

pT3: Ekstraprostatik yayılım

pT3a: Ekstraprostatik yayılım ya da mesane boynunun mikroskopik invazyonu

pT3b: Vezikula seminalis invazyonu

pT4: Rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar invazyonu

RP materyalleri için patolojik olarak T1 sınıflaması yoktur [133]. RP materyallerinde tümör hacminin prognostik etkisi ve evrelemede yer alan pT2'nin alt gruplara bölünmesi konusu tartışmalı olduğundan değiştirilmesi beklenmektedir. Bu nedenle pT2 alt gruplarını belirtmek koşul değildir. Ancak tümörün yaygınlığının yine de belirtilmesi önerilmektedir [3].

**Kapsül invazyonu ve intraprostatik insizyon:** Bazı patologlar kapsül invazyonunu ayrı olarak belirtse de kapsülü aşmadığı sürece kapsülün kendisinin invazyonu pT2'dir. İntraprostatik insizyon (kapsüler insizyon) terimi, RP materyalinde prostatın tamamının cerrahi olarak çıkarılmadığı durumlar için kullanılır. Bu durumda makroskopik olarak düzensiz periferik sınırlara sahip RP materyalinde insizyon alanında cerrahi sınırdaki devam eden tümörün ekstraprostatik yayılım yapıp yapmadığı bilinemez ve pT2+ ya da pT2x olarak evrelendirilir.

En sık apeks ve tabanda görülen non-tümöral intraprostatik insizyonunun prognostik öneminin olmadığı belirtilmektedir. Ancak RP

sonrası, PSA'nın beklenen düzeye inmemesini açıklayabileceğinden, benign bezlerin kapsüler insizyonunun da bildirilmesi önerilmektedir [3].

**Ekstraprostatik yayılım:** Tümörün prostat kapsülünün dışına çıkması olarak tanımlanan ekstraprostatik yayılım (pT3a) RP materyallerinde ortalama %36 oranında saptanmaktadır. Ekstraprostatik alanın en geniş olduğu anatomik bölgeler olan prostatın posterioru ve laterali ekstraprostatik yayılımın da en sık görüldüğü ve en kolay değerlendirildiği alanlardır [3]. Ekstraprostatik yayılım için 3 ölçüt vardır:

- ✓ Yağ dokuda tümör varlığı
- ✓ Yağ doku düzeyi ile aynı düzeydeki gevşek bağ doku invazyonu
- ✓ Yağ dokudaki ya da yağ doku ile aynı düzeydeki gevşek bağ doku içerisindeki büyük nörovasküler demetlerde perinöral invazyon varlığı

Ekstraprostatik alan içermediğinden prostat apeksinde ekstraprostatik yayılımdan bahsedilmez. Apikal cerrahi sınır pozitifliği olmadığı sürece organa sınırlı (pT2) bir tümör olarak kabul edilir. Eğer apikal cerrahi sınırda tümör varsa, ekstraprostatik yayılım ve intraprostatik insizyon alanındaki cerrahi sınır pozitifliği ayırt edilemeyeceği için pT2+ olarak evrenir.

Apeks iğne biyopsilerinde çizgili kaslar ile komşu tümöral bezlerin bulunması ekstraprostatik yayılım olarak değerlendirilmemelidir. Mesane boynu örneklerinde kalın kas demetleri arasında tümöral bezler bulunması ekstraprostatik yayılım olarak değerlendirilir. Ekstraprostatik yayılımın varlığı ve yaygınlığı patoloji raporunda yer almalıdır.

Ekstraprostatik yayılım bir ya da iki dilimde bir küçük büyütme alanından (x4) küçükse "sınırlı", bir küçük büyütme alanından büyükse "yaygın" olarak değerlendirilir [3].

**Cerrahi sınır pozitifliği:** Cerrahi sınır pozitifliği ekstraprostatik yayılım ile ilişkili olduğundan en sık posterior ve posterolateral bölgede saptanır. Operasyon sonrası biyokimyasal nüks ve progresyonu öngören ve adjuvan radyoterapi yapılmasını belirleyen önemli bir kötü prognostik faktördür.

Ekstraprostatik yayılım gibi cerrahi sınır pozitifliğinin de sınırlı ya da yaygın olarak derecelendirilmesi önerilir.

**Vezikula seminalis invazyonu:** Vesikula seminalisin musküler tabakasının invazyonu pT3b olarak değerlendirilir. Vesikula seminalis invazyonu ekstraprostatik yayılım, tümör hacmi ve yüksek Gleason skoru ile ilişkilidir.

**Lenf düğümü tutulumu ve uzak organ metastazı:** Prostat kanseri en sık bölgesel lenf düğümlerine, özellikle obturatuvar ve iliak lenf düğümlerine metastaz yapar. RP materyallerinde disseke edilen ve metastatik lenf düğümü sayısı, en büyük metastatik lenf düğümünün çapı ve perinodal tutulum varlığı da raporda belirtilmelidir.

Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organ kemiklerdir. Tipik olarak osteoblastik metastazlarla karakterlidir. En sık vertebralar ve yassı kemikler tutulur. Kemikler dışında ikincil olarak da akciğer, karaciğer ve beyin tutulur [3].

Prostat kanserinin her hasta için seyrini öngörmek amacıyla hazırlanmış pek çok nanogram (Kattan nonogramı vb) kullanılmaktadır. Bu nanogramları oluşturan prognostik faktörler şu şekilde sıralanır:

- ✓ İleri evre
- ✓ Yüksek Gleason skoru
- ✓ Yüksek serum PSA değeri
- ✓ RP materyalinde cerrahi sınır pozitifliği
- ✓ Lenfovasküler invazyon varlığı
- ✓ İleri yaş
- ✓ TMPRSS2-ETS füzyonu
- ✓ PCA-3 aşırı ekspresyonu
- ✓ Anöploidi
- ✓ Yüksek mikrodamar dansitesi

Bu parametrelerden ilk üçü en önemli prognostik belirteçlerdir. Bunlar dışında tartışılan tümör hacmi, lokalizasyon ve perinöral invazyonun bağımsız prognostik gösterge olmadıkları düşünülmektedir [3].

### 2.5.16. Histone H1.5

Histonlar, ökaryot canlıların kromozomundaki nükleozom yapısını oluşturan temel proteinlerdir. H2A, H2B, H3 ve H4 (kor histonları) nükleozomun kor yapısını oluşturmaktadır. Her nükleozomda H2A,H2B,H3 ve H4 histonlarından ikişer tane bulunur.H1 histonu (linker histon) her birinden 2 adet bulunan 4 nükleozomal proteininden oluşan oktomer yapıyı sarıp bir arada tutan linker DNA'ya bağlanarak nükleozomun oluşmasını sağlar.

Nükleozomlar üst üste kıvrılarak nükleozom paketlerini oluşturur, kıvrımların artmasıyla kromatin ipliği yoğunlaşır (**Şekil-23**) [134, 135].



**Şekil 23:** Histone H1'in nükleozom içindeki şematik modeli

(Gri: kromatozomal DNA, turuncu: kor histonlarından oluşan histone oktomer yapısı, Kırmızı: H1 globüler domain) H1,diğer histon proteinlerine kıyasla en farklı ve heterojen histon proteindir [135].

H1 birçok gen ailesi tarafından kodlanır ve kor histonlarından daha hızlı gelişim kaydetmiştir. H1'in şu anda 11 adet izoformu tanımlanmıştır. Memelilerdeki somatik H1 alttipleri şu an 7 adet olmak üzere H1.1, H1.2, H1.3, H1.4, H1.5, H1x ve H1.0 şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca H1t, H1T2, Hils1 tümü testise spesifik, H1oo ise oosite spesifik germ line H1 alttipleridir (Tablo-1) [135, 136]. Herbir subtipinin hücrenin hayatta kalması için gerekli olan spesifik ve multipl fonksiyonları bulunmaktadır.

**Tablo 1:** Histone H1 ailesi üyeleri [135]

The human histone H1 complement					
H1 protein (and synonyms) <sup>a</sup>	H1 gene (and synonyms)	Gene locus <sup>b</sup> (chromosome)	Length (amino acids) <sup>c</sup>	Expression (cell, tissue)	References (gene or cDNA sequence)
H1.1 (H1a)	<i>HIST1HA (H1F1)</i>	6p21.3-22	214	Ubiquitous <sup>d</sup>	Carozzi et al. (1984) <sup>e</sup> , Eick et al. (1989)
H1.2 (H1c)	<i>HIST1HC (H1F2)</i>	6p21.3-22	212	Ubiquitous	Eick et al. (1989)
H1.3 (H1d)	<i>HIST1HD (H1F3)</i>	6p21.3-22	220	Ubiquitous	Albig et al. (1991)
H1.4 (H1e)	<i>HIST1HE (H1F4)</i>	6p21.3-22	218	Ubiquitous	Albig et al. (1991)
H1.5 (H1b)	<i>HIST1HB (H1F5)</i>	6p21.3-22	225	Ubiquitous	Albig et al. (1997)
H1t	<i>HIST1HT (H1FT)</i>	6p21.3-22	206	Spermatocytes	Drabant et al. (1991), (1995)
H1T2	<i>H1FNT (HANP1)</i>	12q13.11	233	Spermatids	Martianov et al. (2005), Tanaka et al. (2006)
H1oo (H1foo)	<i>H1FOO</i>	3q21.3 <sup>f</sup>	345	Oocytes	Tanaka et al. (2001)
H1S1 (H1s1)	<i>H1S1</i>	17q21.33	230	Spermatids	Yan et al. (2003)
H1x (H1X, H1X)	<i>H1FX</i>	3q21.3 <sup>f</sup>	212	Ubiquitous	Yamamoto and Horikoshi (1996) <sup>g</sup> , Happel et al. (2005)
H1.0 (H1*)	<i>H1FV (H1F0)</i>	22q13.1	193	Differentiated cells <sup>h</sup>	Doenecke and Tönjes (1986)

<sup>a</sup> Symbols H1a–H1e in analogy to mouse orthologs (Marzluff et al., 2002), for nomenclature see also Parseghian et al. (1994).

<sup>b</sup> *H1.1–H1.5* and *H1t* genes in major cluster with core histone genes.

<sup>c</sup> Coding sequence minus initiator methionine.

<sup>d</sup> *H1.1* gene expression extremely low in several cases, *H1.2* and *H1.4* highly expressed in most cell types.

<sup>e</sup> Partial sequence.

<sup>f</sup> Distance between *H1FOO* and *H1FX* genes about 0.2 Mb.

<sup>g</sup> cDNA sequence.

<sup>h</sup> Expression essentially restricted to specific cell types (see e.g. Zlatanova and Doenecke (1994)).

Histone H1.5 (HH1.5); histon H1 ailesinin 7 somatik subtipinden bir tanesidir. Tüm insan hücrelerinde bulunmaktadır. Replikasyon bağımlı olup, kromatin yapısının düzenlenmesinde, transkripsiyonu düzenlemede ve gen ekspresyonunu düzenlemede kritik rolleri bulunmaktadır [5, 137]. Son zamanlarda Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HH1.5'un, differansiye hücrelerde hücreler arası iletişimde fonksiyon gören membran proteinlerini kodlayan gen ürünlerine bağlandığını göstermiştir [138]. Fibroblastlarda HH1.5 azalması genlerde deregülasyona sebep olmakta ve hücre döngüsünü değiştirerek hücre büyümesinde azalmaya sebep olmaktadır [5, 138]. Son zamanlarda çok sınırlı çalışma olmakla birlikte HH1.5 immünohistokimyasal olarak akciğer nöroendokrin karsinomlarda, over granuloza hücreli tümörlerde, uterus leiomyomları ve leiomyosarkomlarda ve prostat karsinomlarında çalışılmıştır [5]. Ayrıca HH1.5'un hem prostat kanseri tanısını koymada, hem prognozu öngörmeye AMACR'a daha üstün olduğu ve Gleason skoru gibi bazı klinikopatolojik parametrelerle daha ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle iğne biyopsilerde küçük bir odakta sınırlı prostat kanserinde immünohistokimyasal olarak HH1.5'un nükleer ekspresyonu hem tanısal hem de prognostik bir araç olarak AMACR'a üstün olarak görülmektedir. Biz de araştırmamızda HH1.5'un AMACR ile kıyaslamasını, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Ayrıca vakalarımızı 2016 "WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs"da en son yer aldığı şekliyle yeniden

derecelendirdik. Grade grup 2 (3+4=7) ve grade grup 3 (4+3=7) arasında HH1.5 ve AMACR ile immünohistokimyasal olarak boyanmada farklılığı olup olmadığını inceledik ve patern 4 içeren grade grup 2 prostat kanserlerinde patern 4'ün yüzdesine göre HH1.5 ve AMACR ile boyanma oranlarını değerlendirdik.



## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. ARAŞTIRMA GRUBU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde 2012-2016 tarihleri arasında retrospektif arşiv taraması yapılarak rastgele seçilen radikal prostatektomi materyallerinde prostat kanseri tanısı almış 85 olgu, TUR materyallerinde prostat kanseri tanısı almış 52 olgu, prostat iğne biyopsilerinde tanı almış 242 olgu ve metastatik odakta prostat kanseri tanısı almış 10 olgu olmak üzere toplam 389 olgu çalışmaya dahil edildi. Tümör çevresindeki benign bezlerde de HH1.5 ve AMACR ile boyanma olup olmamasına bakıldı.

Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen hematoksilin-eozin (H&E) ile boyalı preparatlar arşivden çıkarılıp tekrar değerlendirilerek temsilci bloklar seçildi. Histopatolojik tüm değerlendirmelerin yanı sıra olgulara ait hasta özellikleri (yaş, serum PSA seviyeleri) ve patoloji raporuna göre makroskobik özellikler (tümör hacmi, lokalizasyonu vs) not edildi. Tüm olgular 2016 "WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs"da en son yer aldığı şekliyle yeniden derecelendirildi.

### 3.2. MAKROARRAY YÖNTEMİ

Doku "array" yöntemi, çok sayıda parafin bloktan elde edilen birçok dokunun aynı cam üzerinde incelenebilmesine olanak sağlayan bir tekniktir. Bu tekniğe göre donör bloktan biyopsi iğneleri ile elde edilen çok sayıdaki doku silindiri alıcı blokta sıralanır. Aynı lam üzerinde incelenecek doku sayısı kullanılan biyopsi iğnesinin çapına göre değişmektedir. Çalışmamızda 85 adet RP materyalinden 14 adet, 52 adet prostat TUR materyalinden 9 adet, 10 adet metastatik prostat kanseri olgusundan 2 adet makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin blok elde edilmiştir. 242 adet prostat iğne biyopsi olgumuza makroarray uygulanmamıştır.



Makroarray için seçilen uygun olguların arşiv bloklarında çıkarılacak alan işaretlendi. Dermatoloji polikliniğinde deri biyopsi yapmak için kullanılan 6 mm çapında “*Paramount sterile dermal biopsy punch*” aleti ile işaretli alan blok içerisinde çıkarıldı. RP ve TUR materyallerinden hazırlanan her bir yeni bloğa 6 adet makroarray dokusu, metastatik odaklardan hazırlanan her bir yeni bloğa 5 adet makroarray dokusu konularak yeni parafin bloklar oluşturuldu. Böylece toplam 25 adet parafin bloğa prostat iğne biyopsiler hariç sığdırılarak sarf malzemesinden tasarruf edildi. Ayrıca 242 adet iğne biyopsisi de her lama 2 veya 3 adet iğne biyopsi olgusu konularak 103 lam olacak şekilde hazırlandı.

### **3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA**

Seçilen prostat adenokarsinomu tanılı RP, TURP, TRİB ve metastatik lezyonlara AMACR ve Histone H1.5 immünhistokimyasal boyaları uygulandı. Seçilen ve makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Leica-Bond Max. kapalı sistem cihazında; P504s (13H4) tavşan monoklonal antikoru (Cell Marque) ile 1:100 dilusyonda, Anti-histone 1.5 antikoru- CHIP grade (ab18208; Abcam, Cambridge, USA) ile 1:200 dilusyonda boyandı. Anti- Histone 1.5 için pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı. Ayrıca internal kontrol olarak da prostat stromasında yer alan lenfositler göz önünde bulunduruldu. Çalışmamızda kullandığımız Anti-Histone 1.5 antikoru için beklenen ekspresyon karakteri nükleer boyanma şeklinde iken AMACR için beklenen ekspresyon granüler ve luminal taraf baskın olmak üzere sitoplazmik boyanma şeklinde idi.

#### **3.3.1. İmmünhistokimyasal Değerlendirme**

Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 okuler içeren Olympus BX51 marka ışık mikroskobu kullanıldı.

Anti-Histone 1.5 immünhistokimyasal boyanması RP, TURP, TRİB ve metastatik odaklara uygulanan biyopsilerde malign glandlar ve benign glandlar ayrı ayrı değerlendirildi. Yanlızca nükleer boyanma pozitif olarak

değerlendirildi. İmmünoreaktif nükleusların tümör glandı veya tümör adası içindeki oranına göre tümör yüzdesi değerlendirildi. Ayrıca nükleer boyanma şiddeti de değerlendirildi. Bu iki kriterin çarpımına göre bir immünohistokimyasal skor elde edildi. Anti-Histone H1.5 için immünohistokimyasal değerlendirme:

Tümör pozitif alan yüzdesi 0-100 arasında skorlandı.

%0-5 arasında boyanma 0

%6-25 arasında boyanma 1

%26-50 arasında boyanma 2

%50 ve üzeri boyanma 3

Boyanma şiddeti 0-3 arasında skorlandı:

Hiç boyanma yok 0

Hafif şiddette boyanma 1

Orta şiddette boyanma 2

Şiddetli boyanma 3

Buna göre immünohistokimyasal skor;

0 ise negatif

1-2 ise zayıf

3-5 ise orta

6-9 ise güçlü boyanma olarak kabul edildi.

AMACR immünohistokimyasal boyanması ile de RP, TURP, TRİB ve metastatik odaklardaki malign glandlar ve benign glandlar ayrı ayrı değerlendirildi. AMACR için de granüler, luminal taraf baskın olmak üzere sitoplazmik boyanma pozitif olarak değerlendirildi. İmmünoreaktif hücrelerin tümör glandı veya tümör adası içindeki boyanma şiddetine ve yaygınlığına göre bir immünohistokimyasal skor elde edildi. AMACR için immünohistokimyasal değerlendirme:

- Hiç boyanma yok	0
- Zayıf (fokal apikal granüler boyanma)	1
- Orta (diffüz zayıf sitoplazmik boyanma)	2
- Kuvvetli (diffüz güçlü sitoplazmik boyanma)	3

olarak kabul edildi.

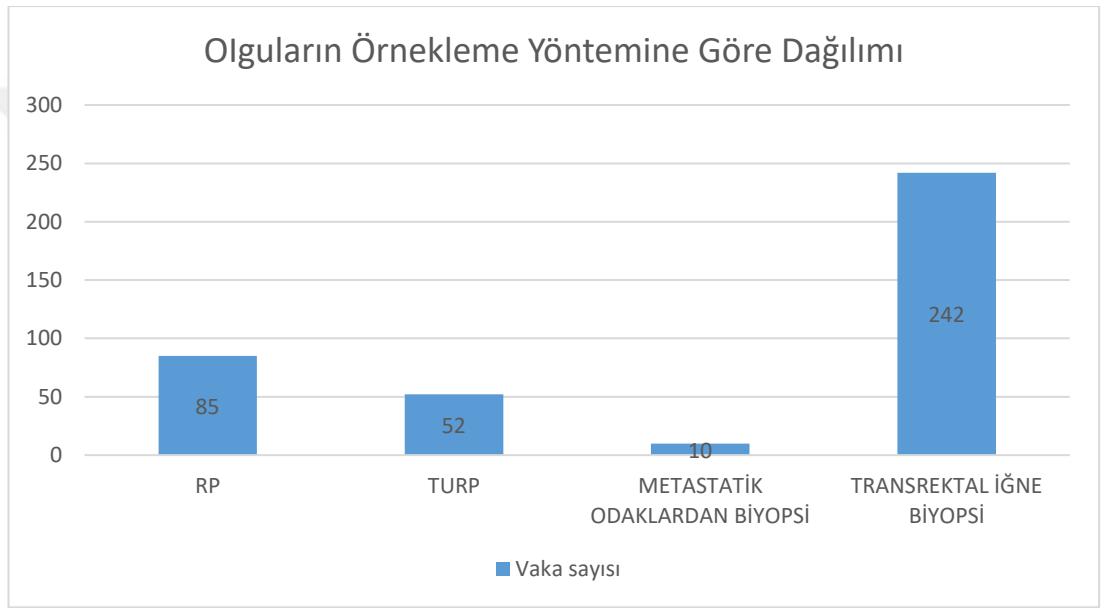
### **3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM-SPSS (Versiyon 20.0) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Grupların sıklık değerlerinin karşılaştırılmasında Ki- kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda radikal prostatektomi materyallerinde asiner tip prostat adenokarsinomu tanısı almış 85 olgu, TUR materyallerinde prostat kanseri tanısı almış 52 olgu, prostat iğne biyopsilerinde tanı almış 242 olgu ve metastatik odakta prostat kanseri tanısı almış 10 olgu olmak üzere toplam 389 olgu çalışmaya dahil edildi (**Grafik 1**).



**Grafik 1:** Olguların örnekleme yöntemine göre dağılımı

Çalışmada blok seçerken hem malign hem de benign glandları içeren blokların seçilmesine dikkat edildi. Malign ve benign glandların HH1.5 ile boyanması ayrı ayrı değerlendirildi (**Tablo-2**).

**Tablo 2:** Prostat malign glandlarda, benign glandlarda ve PIN'de HH1.5 ekspresyonu

	HH1.5 ekspresyonu		P
	POZİTİF	NEGATİF	
Malign (%)	374 (%96.2)	15 (%3.8)	< 0.001
Benign (%)	5 <sup>a</sup> (%1.3)	374 (%98.7)	
PIN (%)	11 <sup>a</sup> (%18)	50 (%82)	

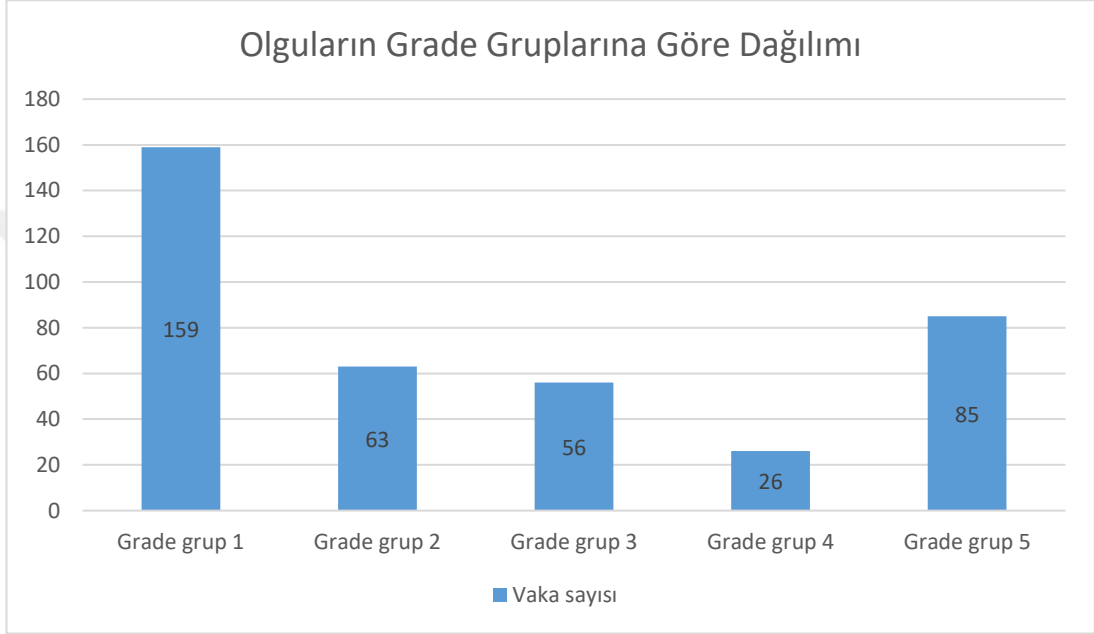
<sup>a</sup> Zayıf nükleer pozitiflik

RP, TUR-P, TRİB ve metastatik odaklardan alınan biyopsiler olmak üzere 389 olgudan 374 tanesinde (%96.2=sensitivite) malign glandlarda HH1.5 ile değişken yoğunlukta nükleer boyanma izlendi. 15 olguda (%3.8) HH1.5 ile nükleer boyanma saptanmadı. Negatif olan bu olguların 9 tanesi (%60) grade grup 5, 1 olgu (%6.6) grade grup 4, 3 olgu (%20) grade grup 3, 1 olgu (%6.6) grade grup 2 ve 1 olgu da (%6.6) grade grup 1 idi. HH1.5 ile boyanmama oranı az diferansiye tümörlerde daha fazla saptandı. Metastatik odaklardan alınan biyopsi olguları hariç diğer tüm olgularda izlenen benign glandlar da HH1.5 ekspresyonu yönünden değerlendirildi. 379 olgudan 374 tanesinde (%98.7=spesifite) HH1.5 ile nükleer boyanma izlenmezken, sadece 5 olguda (%1.3) HH1.5 ile nükleer ekspresyon izlendi. Ancak izlenen ekspresyon oldukça zayıf nitelikte idi. 61 olgumuzda PIN saptandı. Bunların 50 tanesi (%82) ile HH1.5 ile nükleer boyanma izlenmezken, 11 olguda (%18) HH1.5 ile nükleer boyanma izlendi. Ancak tüm PIN odaklarında izlenen ekspresyon da zayıf nitelikte idi. Sonuçta olgularımızda HH1.5 ile benign-malign gland ayırımında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p< 0.001**).

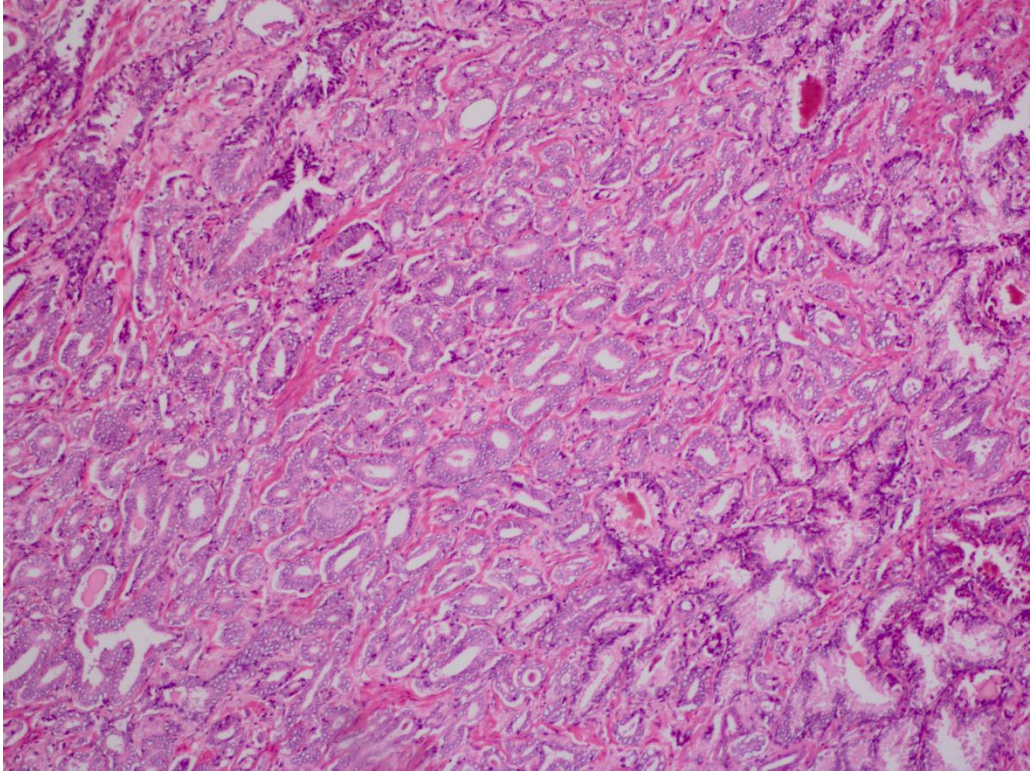
389 prostat kanseri olgusunun 373 tanesi (%95.8= sensitivite) AMACR ile değişken şiddetlerde boyanmış olup 16 olgu (%4.2) AMACR ile boyanmamıştır. Ancak AMACR negatif olan 16 olgumuzun 12 tanesi (%75) grade grup 5 olarak saptandı.

Olgular 2016 "WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs" da en son yer aldığı şekliyle yeniden

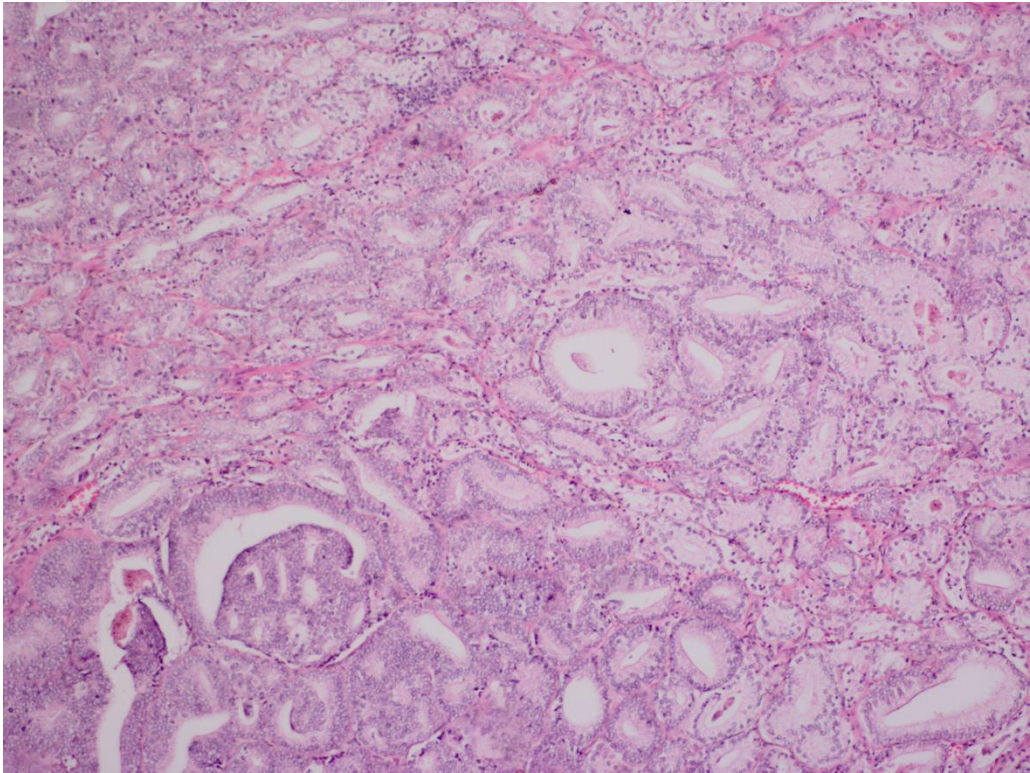
derecelendirildi. 159 vaka (%41) grade grup 1, 63 vaka (%16) grade grup 2, 56 vaka (%14) grade grup 3, 26 vaka (%7) grade grup 4, 85 vaka (%22) grade grup 5 olarak tekrar derecelendirildi (**Grafik-2**). HH1.5 ekspresyonu ve AMACR ile grade grup arasındaki ekspresyon değerlendirildi ve bu iki immünohistokimyasal markır kıyaslandı (**Tablo-3** ve **Tablo-4**).



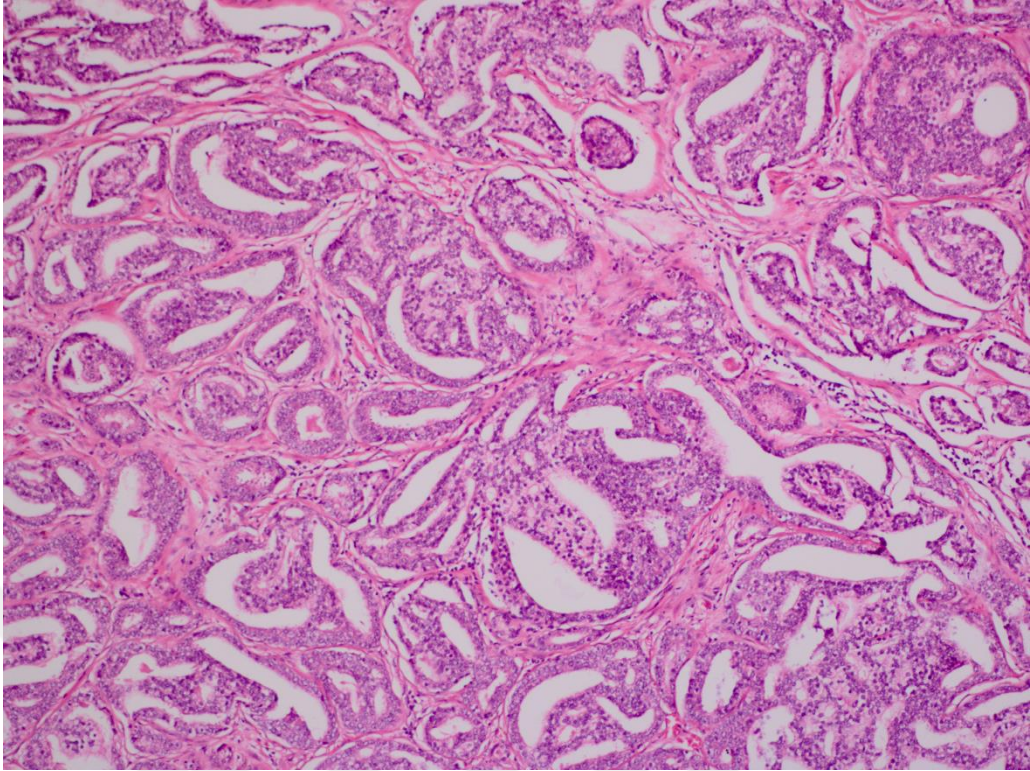
**Grafik 2:** Olguların Grade Gruplarına Göre Dağılımı



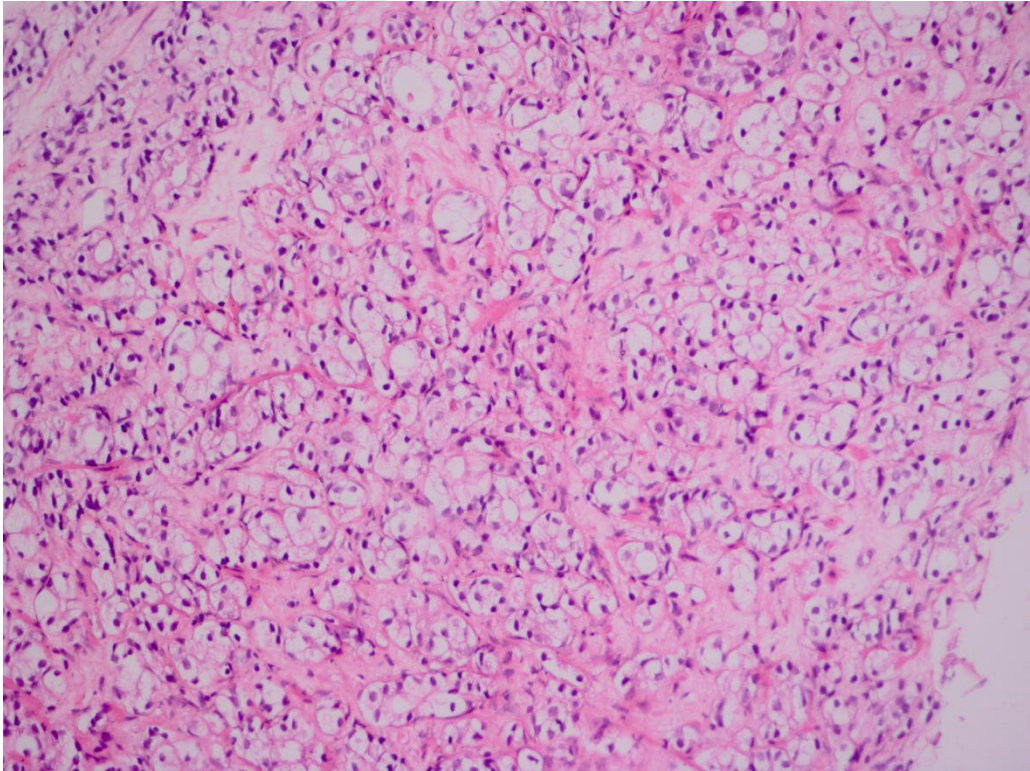
**Resim 1:** Grade grup 1 olgusu (H&Ex100)



**Resim 2:** Grade grup 2 olgusu (H&Ex100)

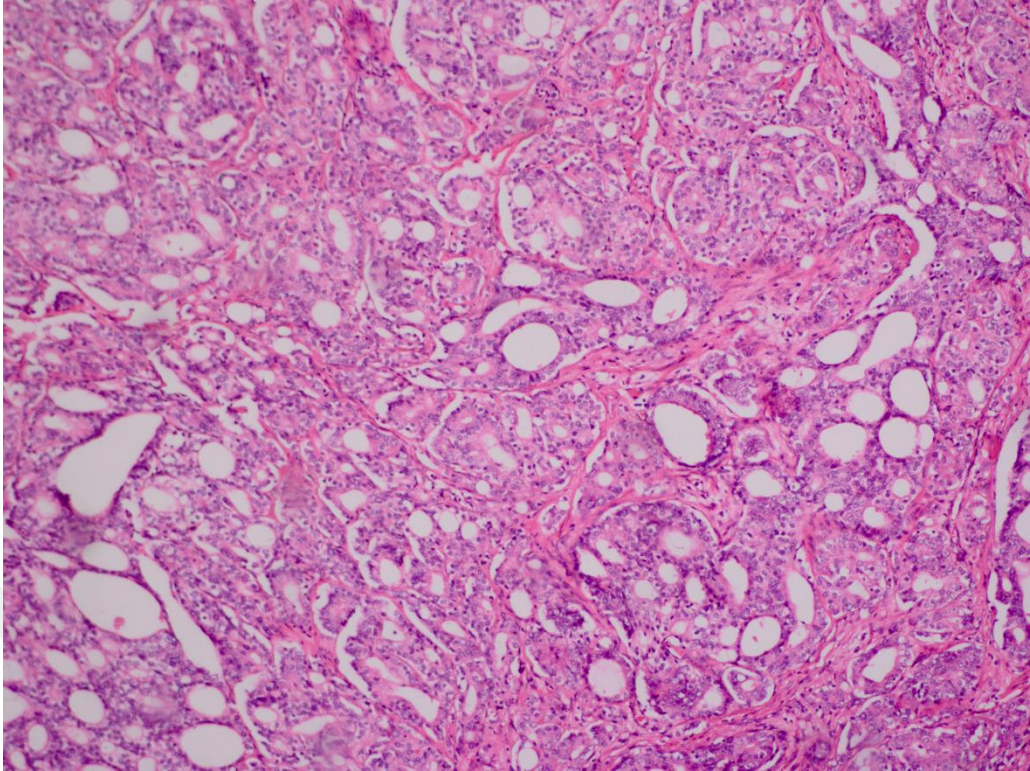


**Resim 3:** Grade grup 3 olgusu (H&Ex100)

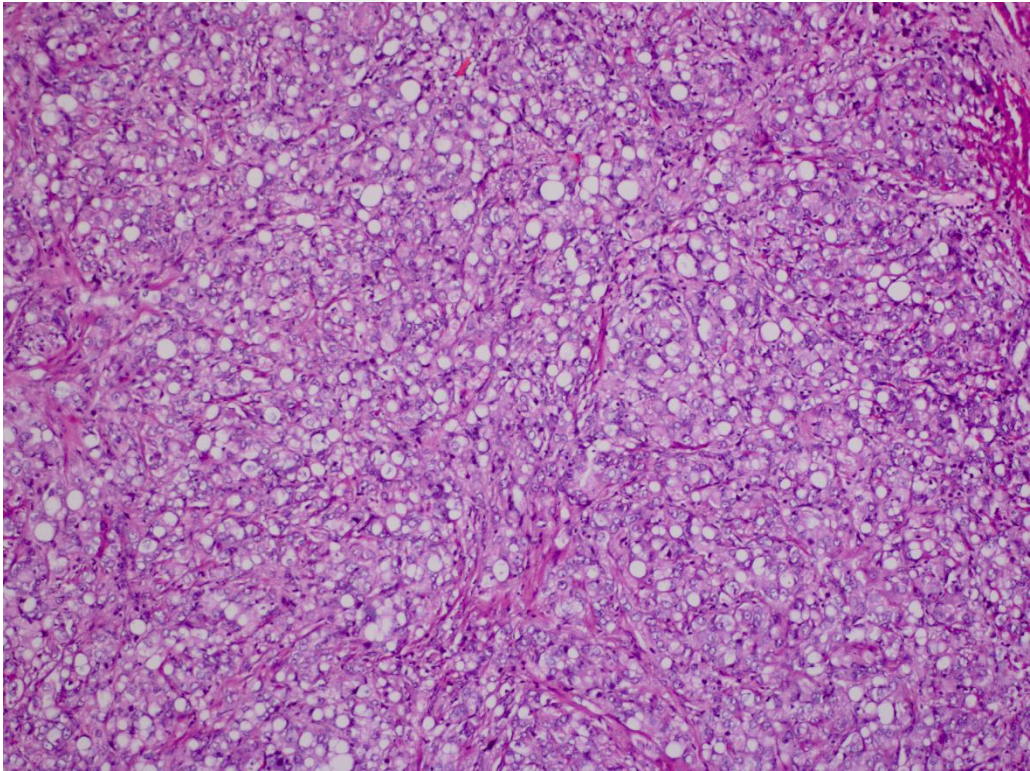


**Resim 4:** Grade grup 4 olgusu (H&Ex100)

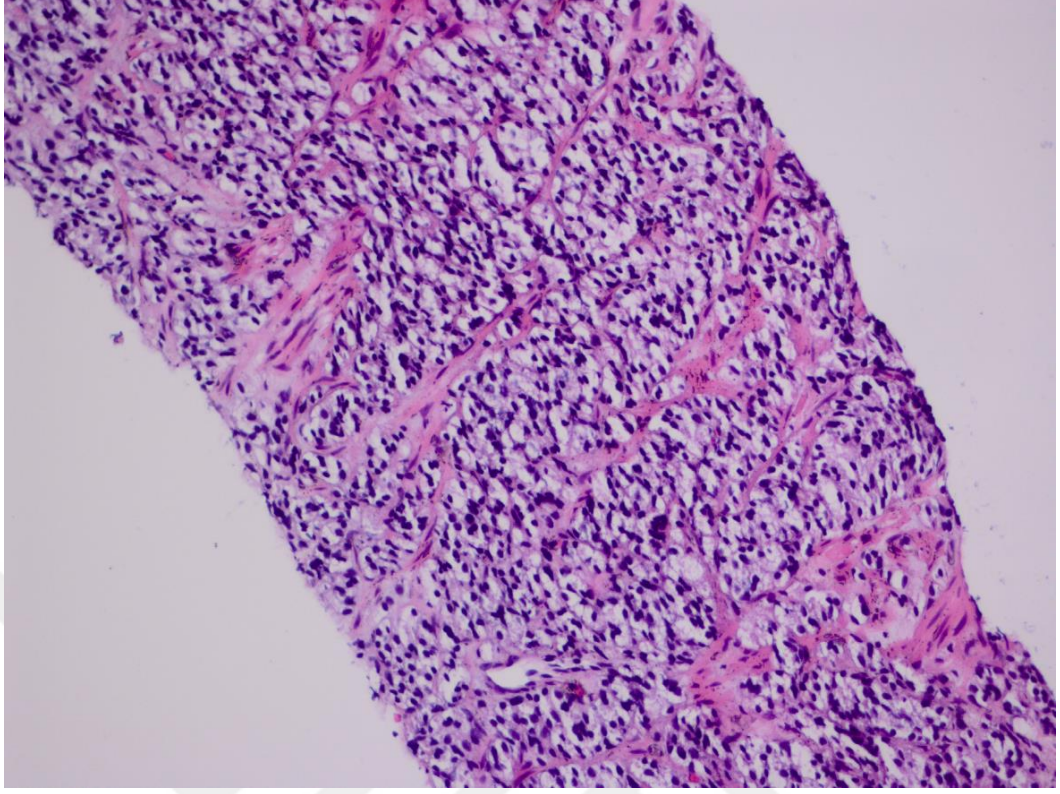




**Resim 5:** Grade grup 4 olgusu (H&Ex100)



**Resim 6:** Grade grup 5 olgusu (H&Ex100)



**Resim 7:** Grade grup 5 olgusu (H&Ex100)

**Tablo 3:** HH1.5 ekspresyonu ve grade grup ilişkisi

HH1.5	GRADE GRUP 1(%)	GRADE GRUP 2(%)	GRADE GRUP 3(%)	GRADE GRUP 4(%)	GRADE GRUP 5(%)
<b>NEGATİF</b>	1 (%0.6)	1 (%1.6)	3 (%5.4)	1 (%3.8)	9 (%10.6)
<b>ZAYIF</b>	115(%72.3)	23 (%36.5)	3 (%5.4)	1 (%3.8)	2 (%2.4)
<b>ORTA</b>	38 (%23.9)	36 (%57.1)	20 (%35.7)	4 (%15.4)	2 (%2.4)
<b>ŞİDDETLİ</b>	5 (%3.1)	3 (%4.8)	30 (%53.6)	20 (%76.9)	72 (%84.7)
<b>TOPLAM</b>	159	63	56	26	85

Grade grup 1 olgularımızdan 5 tanesi (%3.1), grade grup 2 olgularımızdan 3 tanesi (%4.8), grade grup 3 olgularımızdan 30 tanesi (%53.6), grade grup 4 olgularımızdan 20 tanesi (%76.9), grade grup 5 olgularımızdan 72 tanesi (%84.7) HH1.5 ile şiddetli boyanma gösterdi. Grade

grup arttıkça HH1.5 nükleer ekspresyon şiddetinin de orantılı olarak arttığı görüldü. HH1.5'un şiddetli ekspresyonu ile grade grup arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.001$ ).

Eski derecelendirme sistemine göre Gleason skor 7 olan olgulardan; 3+4=7 olan ve yeni derecelendirme sistemine göre grade grup 2 olan olgularda %4.8 oranında şiddetli boyanma saptanırken, 4+3=7 olan ve yeni derecelendirme sistemine göre grade grup 3 olgularda %53.6 oranında şiddetli boyanma saptandı. Çalışmamızda grade grup 2 ile grade grup 3 arasında HH1.5 şiddetli ekspresyonu açısından çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4:** AMACR ekspresyonu ve grade grup ilişkisi

AMACR	GRADE GRUP 1 (%)	GRADE GRUP 2 (%)	GRADE GRUP 3 (%)	GRADE GRUP 4 (%)	GRADE GRUP 5 (%)
NEGATİF	3(%1.9)	0(%0.0)	1(%1.8)	0(%0.0)	12(%14.1)
ZAYIF	51(%32.1)	14(%22.2)	11(%19.6)	7(%26.9)	25(%29.4)
ORTA	86(%54.1)	38(%60.3)	35(%62.5)	16(61.5)	31(36.5)
ŞİDDETLİ	19(%11.9)	11(%17.5)	9(%16.1)	3(%11.5)	17(%20.0)
TOPLAM	159	63	56	26	85

AMACR ile grade grup 1 olguların 19'unda (%11.9), grade grup 2 olguların 11'inde (%17.5), grade grup 3 olguların 9'unda (%16.1), grade grup 4 olguların 3'ünde (%11.5), grade grup 5 olguların 17'sinde (%20.0) şiddetli ekspresyon saptandı. AMACR ile grade gruptan bağımsız olarak tüm grade gruplarda en çok orta şiddette boyanma saptandı. Çalışmamızda olgularda grade grup arttıkça boyanma yüzdesinde ve şiddetinde bir artış saptanmadı. AMACR şiddetli ekspresyonu ile grade grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p=0.496$ ). Ayrıca AMACR şiddetli ekspresyonu ile grade grup 2 ve grade grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı

(**p=0.844**). Ancak AMACR negatif olan 16 olgunun da 12 tanesinin (%75) grade grup 5 olduğu dikkati çekti. HH1.5 gibi AMACR ekspresyonu saptanmayan prostat kanseri olgularının da önemli kısmı az differansiye tümörler içermekte idi. Olgularımızdan grade grup 2 ve grade grup 3 olan 119 olgudaki patern 4'ün yüzdesi hesaplandı. Olgular arasında en düşük patern 4 yüzdesi %1 iken, en yüksek patern 4 yüzdesi %90 olarak saptandı. %5'den az patern 4 içeren 10 olgu, %5-50 arasında patern 4 içeren 54 olgu, %50-75 arasında patern 4 içeren 48 olgu, %75 üzerinde patern 4 içeren 7 olgu saptandı. Çalışmamızda güncel bir bilgi olan patern 4'ün yüzdesi ile HH1.5 ve AMACR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olup olmadığı hesaplandı (**Tablo-5 ve Tablo-6**).

**Tablo 5:** HH1.5 ekspresyonu ve patern 4 yüzdesi ilişkisi

HH1.5	PATERN 4 YÜZDESİ			
	≤%5	%5-50	%50-75	>%75
<b>NEGATİF</b>	0 (%0.0)	1 (%1.9)	3 (%6.3)	0 (%0.0)
<b>ZAYIF</b>	5 (%50.0)	20 (%37.0)	3 (%6.3)	0 (%0.0)
<b>ORTA</b>	4 (%40.0)	29 (%53.7)	21 (%43.8)	0 (%0.0)
<b>ŞİDDETLİ</b>	1 (%10.0)	4 (%7.4)	21 (%43.8)	7 (%100)
<b>TOPLAM</b>	10	54	48	7

HH1.5 ile %5'ten az patern 4 içeren olgulardan 1 tanesi (%10), %5-50 arası patern 4 içeren olgulardan 4 tanesi (%7.4), %50-75 arası patern 4 içeren olgulardan 21 tanesi (%43.8), %75 üzerinde patern 4 içeren olgulardan 7 tanesi (%100) HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. HH1.5 şiddetli ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).

**Tablo 6:** AMACR ekspresyonu ve patern 4 yüzdesi ilişkisi

AMACR	PATERN 4 YÜZDESİ			
	≤%5	%5-50	%50-75	>%75
NEGATİF	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%2.1)	0 (%0.0)
ZAYIF	1 (%10.0)	13 (%24.1)	12 (%25.0)	0 (%0.0)
ORTA	6 (%60.0)	33 (%61.1)	27 (%56.3)	7 (%100.0)
ŞİDDETLİ	3 (%30.0)	8 (%14.8)	8 (%16.7)	0 (%0.0)
TOPLAM	10	54	48	7

AMACR ile %5'ten az patern 4 içeren olgulardan 3 tanesinde (%30), %5-50 arası patern 4 içeren olgulardan 8 tanesinde (%14.8), %50-75 arası patern 4 içeren olgulardan 8 tanesinde (%16.7) AMACR ile şiddetli ekspresyon saptandı. %75 üzerinde patern 4 içeren olgulardan hiçbirinde AMACR ile şiddetli ekspresyon saptanmadı. AMACR şiddetli ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (**p= 0.412**).

Olgularımızda en genç hasta 50, en yaşlı hasta 94 yaşında idi. Olguların genel yaş ortalaması  $70.7 \pm 7.89$  olarak bulundu. ≤ 60 yaş 38 olgu (%10), 60-70 yaş arasında 146 olgu (%37.5), 70-80 yaş arasında 164 olgu (%42 ), > 80 yaş 41 olgu (%10.5) olgu bulumaktaydı. HH1.5 ve AMACR ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki olup olmadığı hesaplandı (**Tablo-7** ve **Tablo-8**).

**Tablo 7:** HH1.5 ekspresyonu ve yaş ilişkisi

HH1.5	YAŞ GRUPLARI			
	≤60	60-70	70-80	>80
NEGATİF	0 (%0.0)	2 (%1.4)	9 (%5.5)	4 (%9.8)
ZAYIF	15 (%39.5)	65 (%44.5)	57 (%34.8)	7 (%17.1)
ORTA	21 (%55.3)	35 (%24.0)	34 (%20.7)	10 (%24.4 )
ŞİDDETLİ	2 (%5.3)	44 (%30.1)	64 (%39.0)	20 (%48.8)
TOPLAM	38	146	164	41

HH1.5 ile 80 yaş üstü olguların 20 tanesinde (%48.8) şiddetli boyanma izlenirken, 60 yaş altındaki olguların sadece 2 tanesinde (%5.3) şiddetli ekspresyon izlendi. HH1.5 ile izlenen şiddetli ekspresyon ile yaş arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 8:** AMACR ekspresyonu ve yaş ilişkisi

AMACR	YAŞ GRUPLARI			
	≤60	60-70	70-80	>80
NEGATİF	1(%2.6)	4 (%2.7)	7 (%4.3)	4 (%9.8)
ZAYIF	10 (%26.3)	42 (%28.8)	41 (%25.0)	15 (%36.6)
ORTA	23 (%60.5)	77 (%52.7)	90 (%54.9)	16 (%39.0)
ŞİDDETLİ	4 (%10.5)	23 (%15.8)	26 (%15.9)	6 (%14.6)
TOPLAM	38	146	164	41

AMACR ile 80 yaş üstü olguların 6 tanesinde (%14.6) şiddetli boyanma izlenirken, 60 yaş altındaki olguların 4 tanesinde (%10.5) şiddetli ekspresyon izlendi. AMACR ile izlenen şiddetli ekspresyon ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p = 0.863$ ).

377 olgunun operasyon öncesi serum total PSA değerlerine ulaşıldı. Total PSA düzeyleri 1.33-97 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama total PSA değeri  $14.39 \pm 13.21$  ng/ml idi. Total PSA seviyelerine göre vakalar 3 gruba ayrıldı. Serum total PSA düzeyi 10 ng/ml ve altında 189 olgu (%50), 10-20 ng/ml arası 115 olgu (%30), 20ng/ml üzeri 73 olgu (%20) bulunmaktaydı. HH1.5 ve AMACR ile total PSA arasında anlamlı ilişki olup olmadığı hesaplandı (**Tablo-9** ve **Tablo-10**).

**Tablo 9:** HH1.5 ekspresyonu ve total PSA ilişkisi

HH1.5	PSA DEĞERİ		
	≤10	10-20	>20
NEGATİF	2 (%1.1)	4 (%3.5)	8 (%11.0)
ZAYIF	125 (%66.1)	16 (%13.9)	2(%2.7)
ORTA	53 (%28.0)	45 (%39.1)	2 (%2.7)
ŞİDDETLİ	9 (%4.8)	50 (%43.5)	61 (%83.6)
TOPLAM	189	115	73

Çalışmamızda total PSA seviyesi 10ng/ml'den düşük olgulardan 9 tanesinde (%4.8), 10-20 ng/ml arasındaki olgulardan 50 tanesinde (%43.5), 20 ng/ml üzerindeki olgulardan 61 tanesinde (%83.6) HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. Çalışmamızda total PSA seviyeleri ile HH1.5 şiddetli ekspresyonu arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).

**Tablo 10:** AMACR ekspresyonu ve total PSA ilişkisi

AMACR	PSA DEĞERİ		
	≤10	10-20	>20
NEGATİF	3 (%1.6)	2 (%1.7)	8 (%11.0)
ZAYIF	56 (%29.6)	27 (%23.5)	19 (%26.0)
ORTA	106 (%56.1)	68 (%59.1)	29 (%39.7)
ŞİDDETLİ	24 (%12.7)	18 (%15.7)	17 (%23.3)
TOPLAM	189	115	73

Total PSA seviyesi 10 ng/ml'den düşük olan olguların 24 tanesinde (%12.7), 10-20 ng/ ml arası olan olguların 18 tanesinde (%15.7), 20 ng/ml üzerinde olan olguların 17 tanesinde (%23.3) AMACR ile şiddetli ekspresyon saptandı. Çalışmamızda AMACR şiddetli ekspresyonu ile total PSA seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.107**).

Çalışmamızda 379 olgudan 207'sinde PNI saptandı. 172 olguda PNI görülmedi. PNI durumunun HH1.5 ve AMACR ekspresyonu ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı (**Tablo- 11** ve **Tablo-12**).

**Tablo 11:** HH1.5 ekspresyonu ve PNI ilişkisi

HH1.5	PNI	
	+	-
<b>NEGATİF</b>	13 (%6.3)	1 (%0.6)
<b>ZAYIF</b>	37 (%17.9)	107 (%62.2)
<b>ORTA</b>	53 (%25.6)	47 (%27.3)
<b>ŞİDDETLİ</b>	104 (%50.2)	17 (%9.9)
<b>TOPLAM</b>	207	172

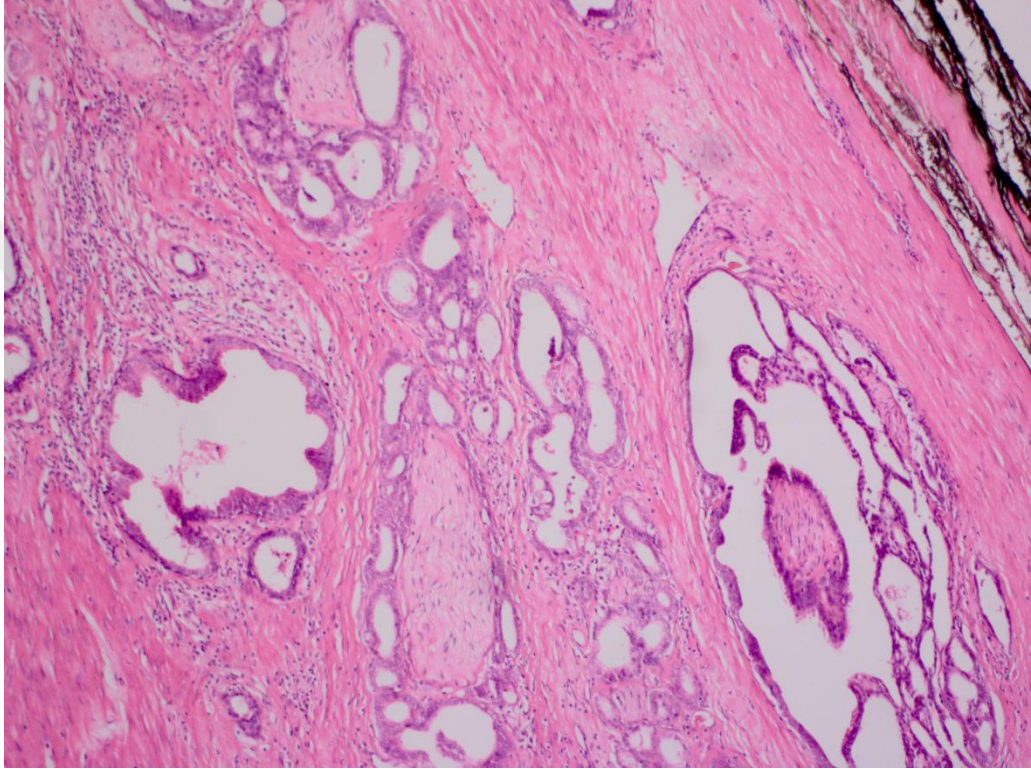
PNI saptanan olguların 104 (%50.2) tanesinde HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. PNI görülmeyen olguların ise sadece 17 (%9.9) tanesinde HH1.5 ile şiddetli ekspresyon görüldü. HH1.5 şiddetli ekspresyonu ile PNI varlığı arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).

**Tablo 12:** AMACR ekspresyonu ve PNI ilişkisi

AMACR	PNI	
	+	-
<b>NEGATİF</b>	9 (%4.3)	4 (%2.3)
<b>ZAYIF</b>	47 (%22.7)	56 (%32.6)
<b>ORTA</b>	109 (%52.7)	95 (%55.2)
<b>ŞİDDETLİ</b>	42 (%20.3)	17 (%9.9)
<b>TOPLAM</b>	207	172



AMACR ile ise, PNI saptanan olguların 42 (%20.3) tanesinde şiddetli ekspresyon saptandı. PNI görülmeyen olguların ise sadece 17 (%9.9) tanesinde AMACR ile şiddetli ekspresyon görüldü. Çalışmamızda AMACR şiddetli ekspresyonu ile PNI varlığı arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık saptandı (**p=0.005**).



**Resim 8:** Perinöral invazyon (H&EX40)

379 adet RP, TUR-P, iğne biyopsisi olgusunda en düşük tümör hacmi %1 iken, en yüksek tümör hacmi %100 olarak bulundu. Ortalama tümör hacmi  $40.49 \pm 30.22$  olarak hesaplandı. Tümör hacmi %5'in altında olan 35 olgu, %5-25 arasında olan 120 olgu, %25-75 arası olan 159 olgu, %75'in üzerinde tümör hacmine sahip 65 olgu saptandı. Tümör hacmi ile HH1.5 ve AMACR ekspresyonu arasındaki ilişki araştırıldı (**Tablo-13** ve **Tablo-14**).

**Tablo 13:** HH1.5 ekspresyonu ve tümör hacmi ilişkisi

HH1.5	TÜMÖR HACMI			
	≤%5	%5-25	%25-75	>%75
NEGATİF	0 (%0.0)	0 (%0.0)	9 (%5.7)	5 (%7.7)
ZAYIF	23 (%65.7)	68 (%56.7)	48 (%30.2)	5 (%7.7)
ORTA	9 (%25.7)	38 (%31.7)	45 (%28.3)	8 (%12.3)
ŞİDDETLİ	3 (%8.6)	14 (%11.7)	57 (%35.8)	47 (%72.3)
TOPLAM	35	120	159	65

HH1.5 ile tümör hacmi %5'ten az olan 35 olgu, %5-25 arası 120 olgu, %25-75 arası 159 olgu, %75'ten fazla 65 olgu saptandı. HH1.5 ile %5'ten az tümör hacmine sahip olgulardan 3 tanesinde (%8.6), %5-25 arası tümör hacmine sahip olgulardan 14 tanesinde (%11.7), %25-75 arası tümör hacmine sahip olgulardan 57 tanesinde (%35.8), %75 üzeri tümör hacmine sahip olgulardan 47 tanesinde (%72.3) HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. Çalışmamızda HH1.5 ekspresyonu ile tümör hacmi arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 14:** AMACR ekspresyonu ve tümör hacmi ilişkisi

AMACR	TÜMÖR HACMI			
	≤%5	%5-25	%25-75	>%75
NEGATİF	2(%5.7)	1 (%0.8)	6(%3.8)	4 (%6.2)
ZAYIF	6(%17.1)	34 (%28.3)	46 (%28.9)	17 (%26.2)
ORTA	20 (%57.1)	69 (%57.5)	83 (%52.2)	32 (%49.2)
ŞİDDETLİ	7 (%20.0)	16 (%13.3)	24 (%15.1)	12 (%18.5)
TOPLAM	35	120	159	65

AMACR ile %5'ten az tümör hacmine sahip olgulardan 7 tanesinde (%20.0), %5-25 arası tümör hacmine sahip olgulardan 16 tanesinde (%13.3), %25-75 arası tümör hacmine sahip olgulardan 24 tanesinde (%15.1), %75

üzeri tümör hacmine sahip olgulardan 12 tanesinde (%18.5) şiddetli ekspresyon saptandı. Çalışmamızda AMACR ekspresyonu ile tümör hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.700**).

Çalışmamızda RP materyallerinde LN metastazı bulunan 3 olgu bulundu. 82 olguda LN metastazı saptanmadı. Metastatik lenf nodu sayısının 3 adet olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılamadı (**Tablo- 15** ve **Tablo- 16**).

**Tablo 15:** HH1.5 ekspresyonu ve LN ilişkisi

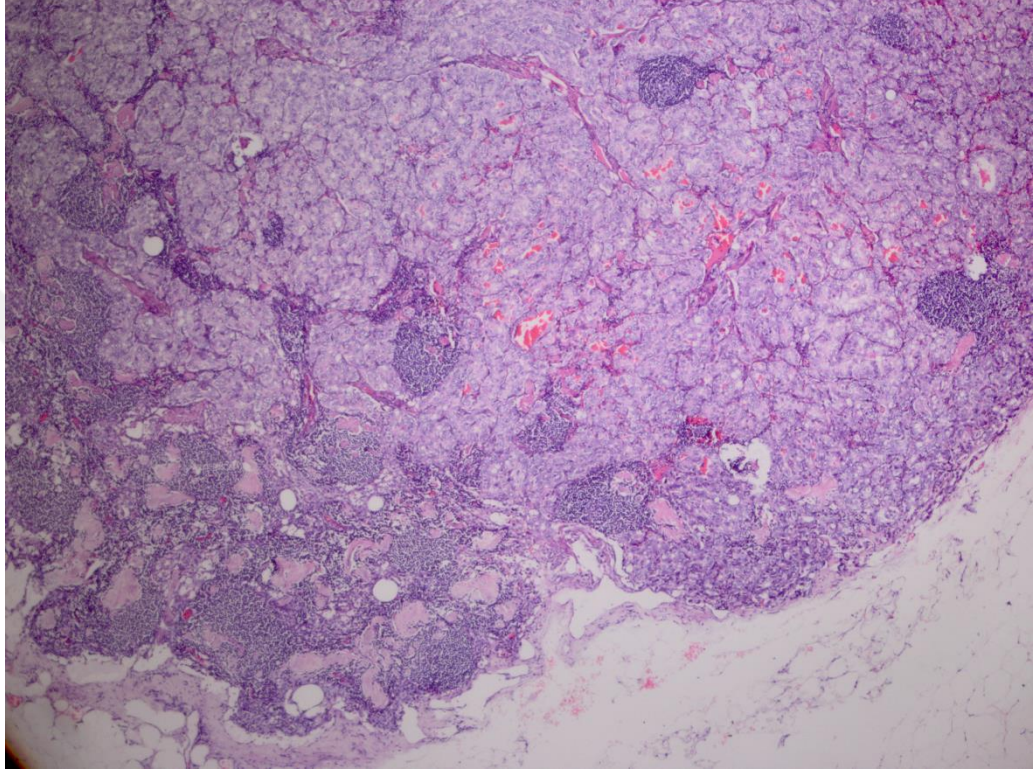
HH1.5	LN DURUMU	
	+	-
NEGATİF	0 (%0.0)	4 (%4.9)
ZAYIF	0 (%0.0)	30 (%36.6)
ORTA	1 (%33.3)	31 (%37.8)
ŞİDDETLİ	2 (%66.7)	17 (%20.7)
TOPLAM	3	82

HH1.5 ile LN metastazı olan 3 olgunun 2 tanesi (%66.7) ile şiddetli, 1 tanesi ile orta şiddette boyanma görüldü. HH1.5 ile LN pozitif vakaların hiçbirinde zayıf ve orta şiddette boyanma görülmezken, metastatik vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılmadı.

**Tablo 16:** AMACR ekspresyonu ve LN ilişkisi

AMACR	LN DURUMU	
	+	-
NEGATİF	1 (%33.3)	2 (%2.4)
ZAYIF	2(%66.7)	24 (%29.3)
ORTA	0 (%0.0)	39 (%47.6)
ŞİDDETLİ	0 (%0.0)	17 (%20.7)
TOPLAM	3	82

AMACR ile LN metastazı olan 3 olgunun 2 tanesi (%66.7) ile zayıf şiddette boyanma görülürken, 1 tanesinde boyanma saptanmadı. AMACR ile LN pozitif vakaların hiçbirinde şiddetli ve orta şiddette boyanma görülmezken, metastatik vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılmadı.



**Resim 9:** Metastatik lenf nodu (H&E, 40x)

RP materyallerinde ekstrakapsüler yayılım bulunan 24 olgu bulundu. 61 olguda ekstrakapsüler yayılım saptanmadı. Ekstrakapsüler yayılım durumunun HH1.5 ve AMACR ekspresyonu ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı (**Tablo- 17** ve **Tablo-18**).

**Tablo 17:** HH1.5 ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım ilişkisi

HH1.5	EKSTRAKAPSÜLER YAYILIM	
	+	-
NEGATİF	2 (%8.3)	2 (%3.3)
ZAYIF	2 (%8.3)	28 (%45.9)
ORTA	7 (% 29.2)	25 (%41.0)
ŞİDDETLİ	13 (%54.2)	6 (%9.8)
TOPLAM	24	61

Ekstrakapsüler yayılım bulunduran olgulardan 13 tanesinde (%54.2), bulundurmeyen olgulardan 6 tanesinde (%9.8) HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. HH1.5 şiddetli ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 18:** AMACR ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım ilişkisi

AMACR	EKSTRAKAPSÜLER YAYILIM	
	+	-
NEGATİF	1 (%4.2)	2 (%3.3)
ZAYIF	12 (%50.0)	14 (%23.0)
ORTA	6 (%25.0)	33 (%54.1)
ŞİDDETLİ	5 (%20.8)	12 (%19.7)
TOPLAM	24	61

Ekstrakapsüler yayılım bulunduran olgulardan 5 tanesinde (%20.8), bulundurmeyen olgulardan 12 tanesinde (%19.7) AMACR ile şiddetli ekspresyon saptandı. AMACR şiddetli ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p=0.902$ ).

RP materyallerinde cerrahi sınır pozitif bulunan 55 olgu bulundu. 30 olguda cerrahi sınırda tümör saptanmadı. Cerrahi sınır durumunun HH1.5 ve

AMACR ekspresyonu ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı (**Tablo- 19** ve **Tablo- 20**).

**Tablo 19:** HH1.5 ekspresyonu ve cerrahi sınır ilişkisi

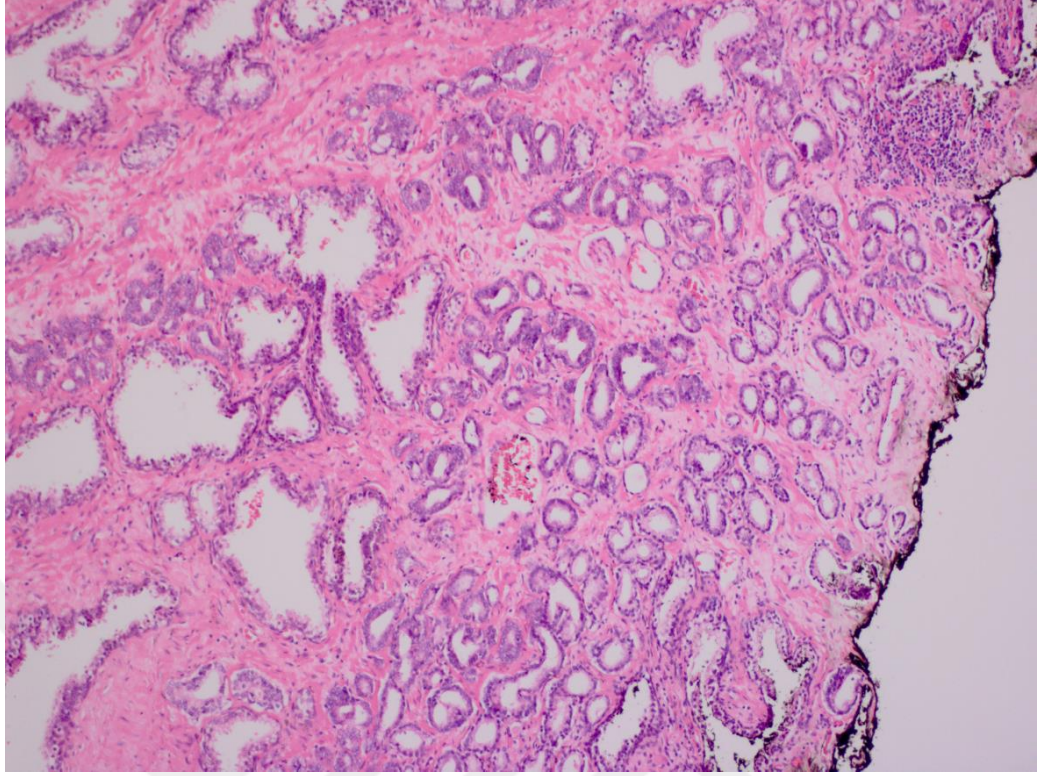
HH1.5	CERRAHİ SINIR	
	+	-
NEGATİF	3 (%5.5)	1 (%3.3)
ZAYIF	17 (%30.9)	13 (%43.3)
ORTA	20 (%36.4)	12 (%40.0)
ŞİDDETLİ	15 (%27.3)	4 (%13.3)
TOPLAM	55	30

Cerrahi sınırı pozitif olan 55 vakadan 15 tanesinde (%27.3) , cerrahi sınır negatif olan 30 vakadan 4 tanesinde (%13.3) HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. HH1.5 şiddetli ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.140**)

**Tablo 20:** AMACR ekspresyonu ve cerrahi sınır ilişkisi

AMACR	CERRAHİ SINIR	
	+	-
NEGATİF	2 (%3.6)	1 (%3.3)
ZAYIF	21 (%38.2)	5 (%16.7)
ORTA	21 (%38.2)	18 (%60.0)
ŞİDDETLİ	11 (%20.0)	6 (%20.0)
TOPLAM	55	30

Cerrahi sınırı pozitif olan 55 vakadan 11 tanesinde (%20.0), cerrahi sınır negatif olan 30 vakadan 6 tanesinde (%20.0) AMACR ile şiddetli ekspresyon saptandı. AMACR şiddetli ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=1**).



**Resim 10:** Cerrahi sınır pozitifliği (H&EX40)

RP materyallerinde olgular patolojik evrelerine göre değerlendirildi. pT2 olan 57 olgu, pT3a olan 19 olgu, pT3b olan 9 olgu bulunmaktaydı. pT4 olan hiç olgumuz yoktu. Patolojik evrelerin HH1.5 ve AMACR ekspresyonu ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı (**Tablo- 21** ve **Tablo-22**).

**Tablo 21:** HH1.5 ekspresyonu ve patolojik evre ilişkisi

HH1.5	PATOLOJİK EVRE		
	pT2	pT3a	pT3b
<b>NEGATİF</b>	3 (%5.3)	1 (%5.3)	0 (%0.0)
<b>ZAYIF</b>	26 (%45.6)	4 (%21.1)	0 (%0.0)
<b>ORTA</b>	21 (%36.8)	9 (%47.4)	2 (%22.2)
<b>ŞİDDETLİ</b>	7 (%12.3)	5 (%26.3)	7 (%77.8)
<b>TOPLAM</b>	57	19	9

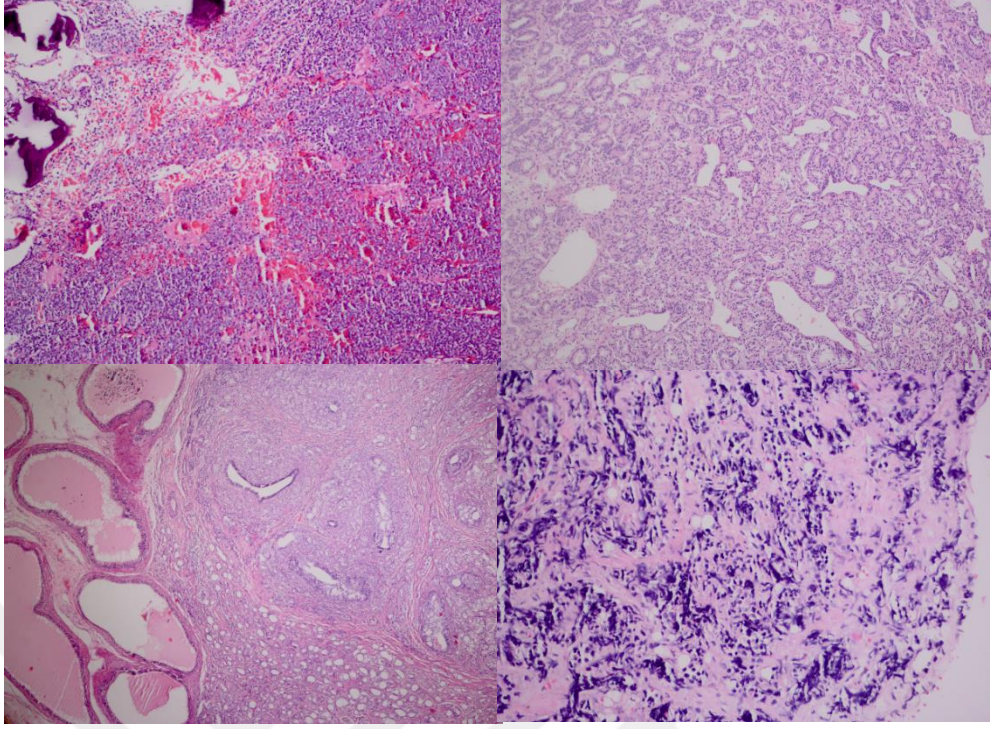
85 adet RP materyalinden pT2 olan 57 olgunun 7 tanesinde (%12.3), pT3a olguların 5 tanesinde (%26.3), pT3b olguların 7 tanesinde (%77.8) HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptandı. HH1.5 şiddetli ekspresyonu ve patolojik evre arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).

**Tablo 22:** AMACR ekspresyonu ve patolojik evre ilişkisi

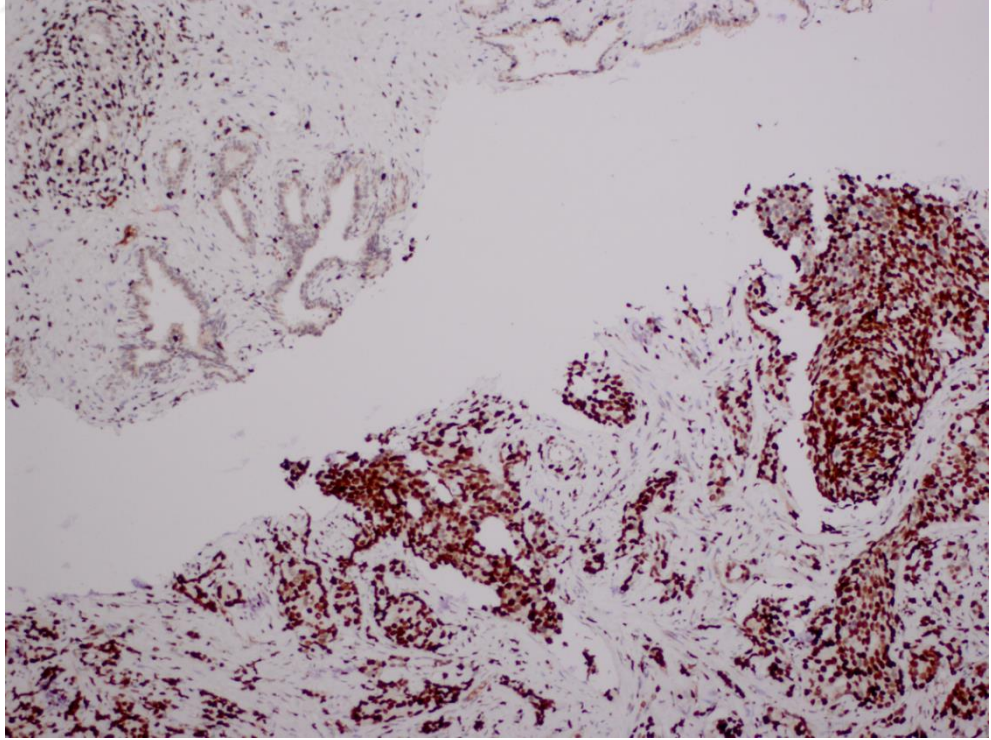
AMACR	PATOLOJİK EVRE		
	pT2	pT3a	pT3b
NEGATİF	1 (%1.8)	1 (%5.3)	1 (%11.1)
ZAYIF	12 (%21.1)	10 (%52.6)	4 (%44.4)
ORTA	32 (%56.1)	5 (%26.3)	2 (%22.2)
ŞİDDETLİ	12 (%21.1)	3 (%15.8)	2 (%22.2)
TOPLAM	57	19	9

AMACR ile pT2 olan olguların 12 tanesinde (%21.1) pT3a olan olguların 3 tanesinde (%15.8), pT3b olan olguların 2 tanesinde (%22.2) AMACR ile şiddetli ekspresyon saptandı. AMACR şiddetli ekspresyonu ve patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.870**).

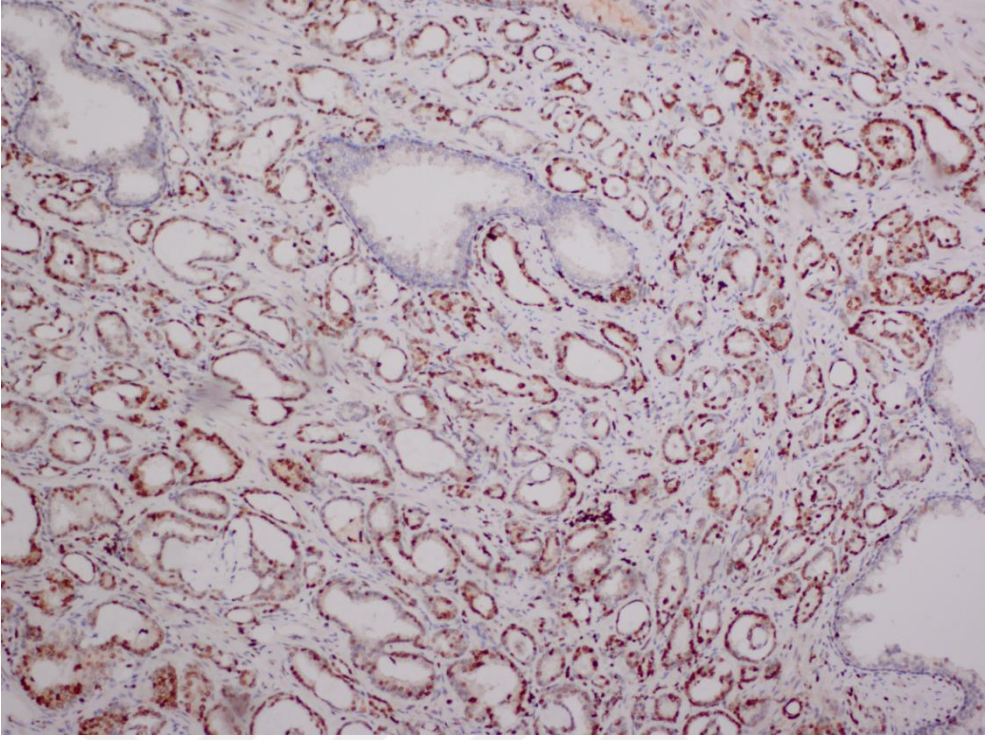




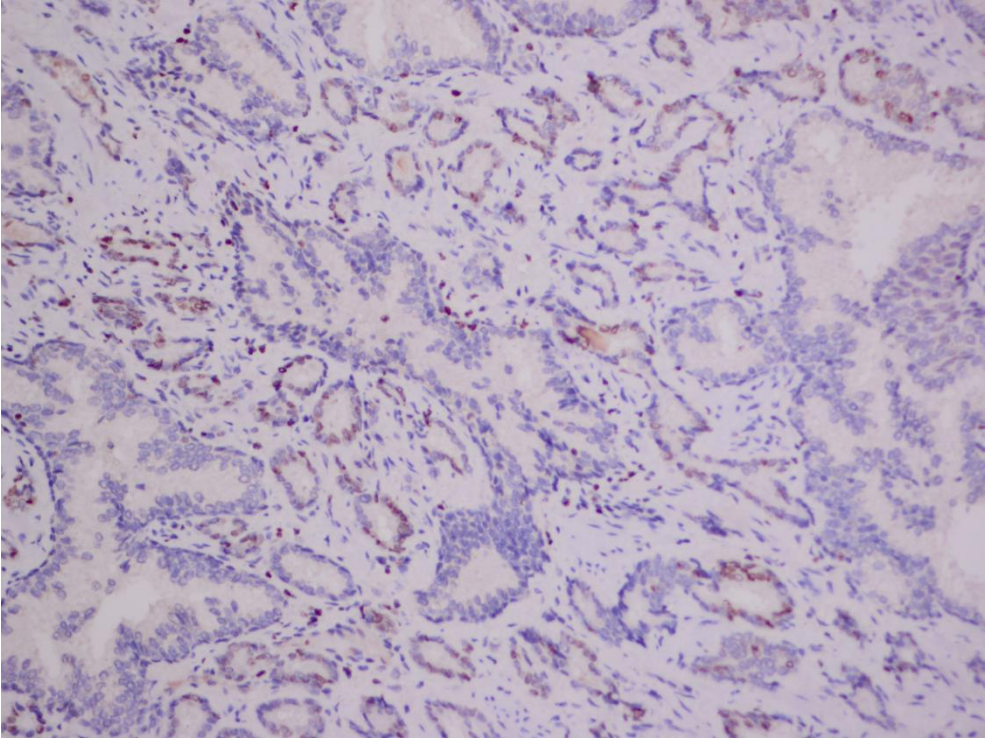
**Resim 11:** Prostat kanseri metastazı olgularından bazıları (H&E X40-100),  
(sırasıyla torakal vertebraya, beyine, epididime ve femur boynuna prostat adenokarsinomu metastazı)



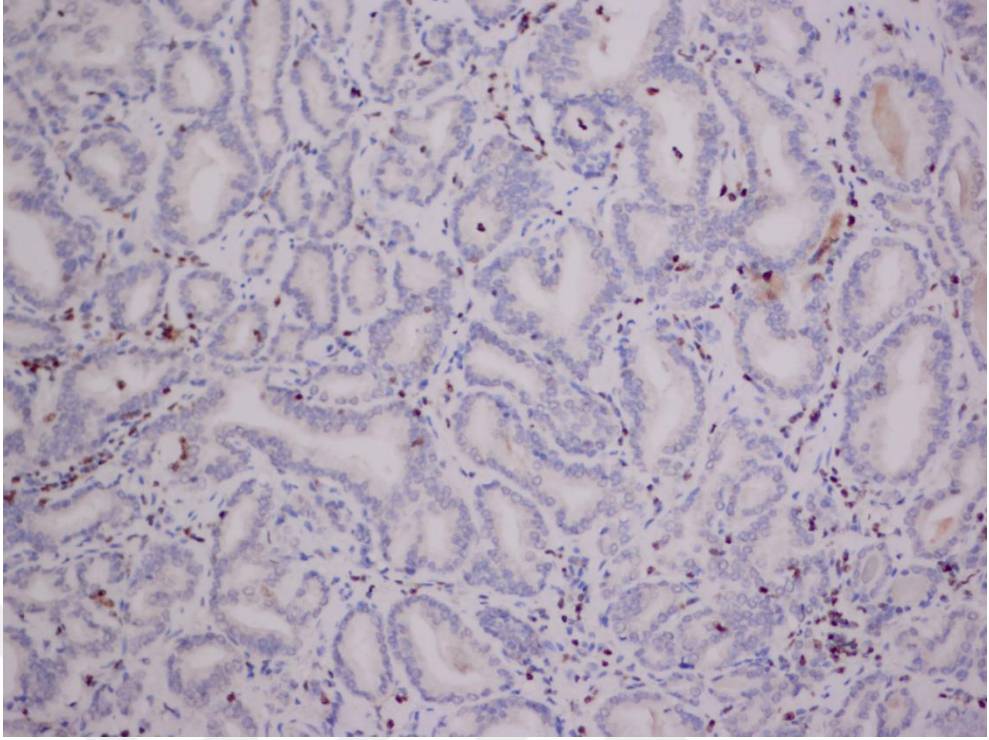
**Resim 12:** HH1.5 ile şiddetli boyanma (x100)



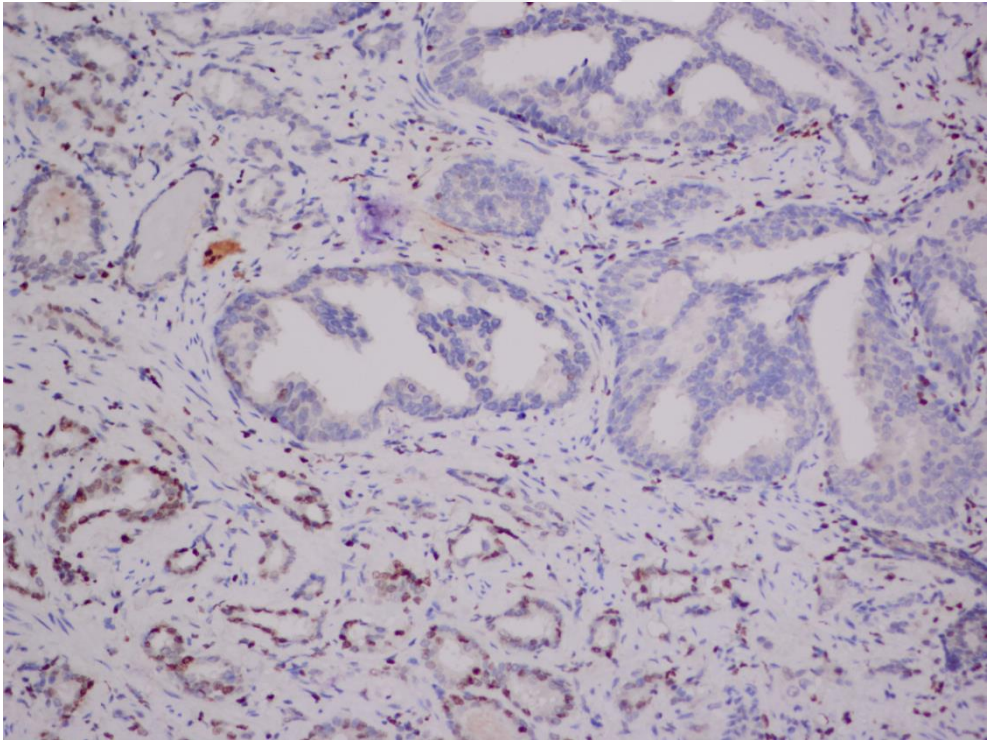
**Resim 13:** HH1.5 ile orta şiddette boyanma (x100)



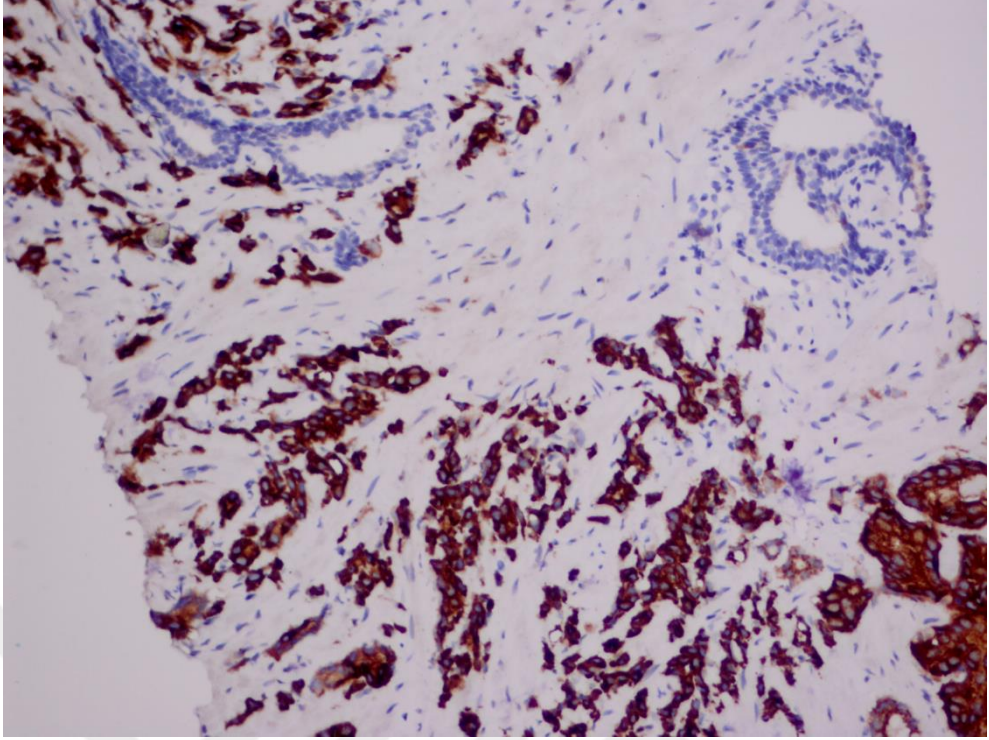
**Resim 14:** HH1.5 ile zayıf şiddette boyanma (x100)



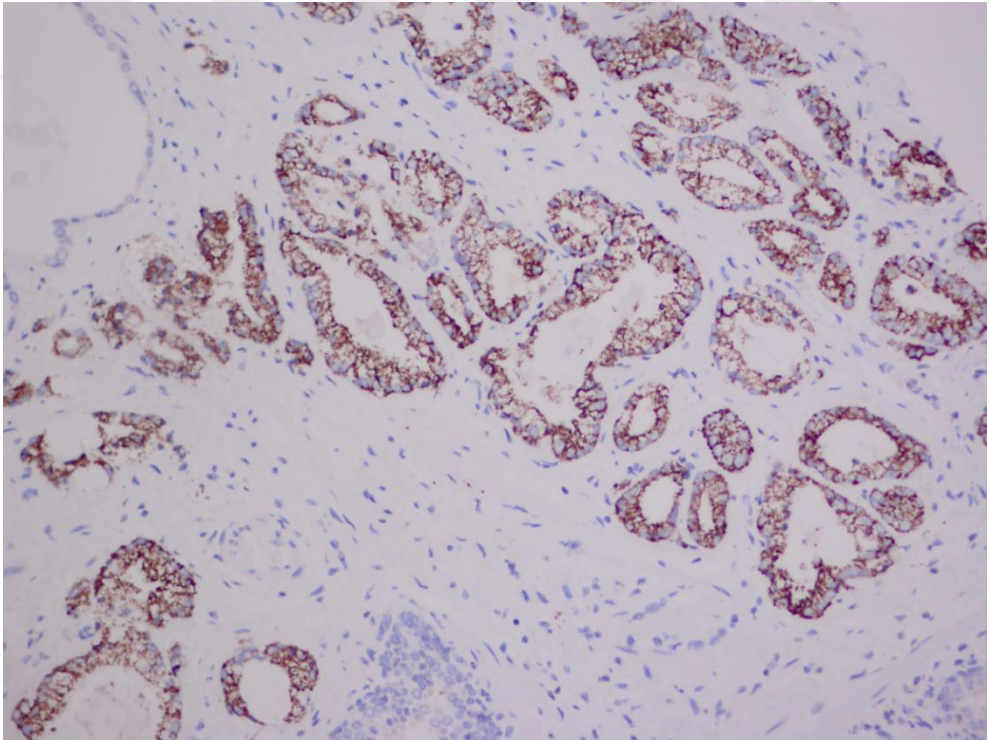
**Resim 15:** HH1.5 ile negatif boyanma (x200)



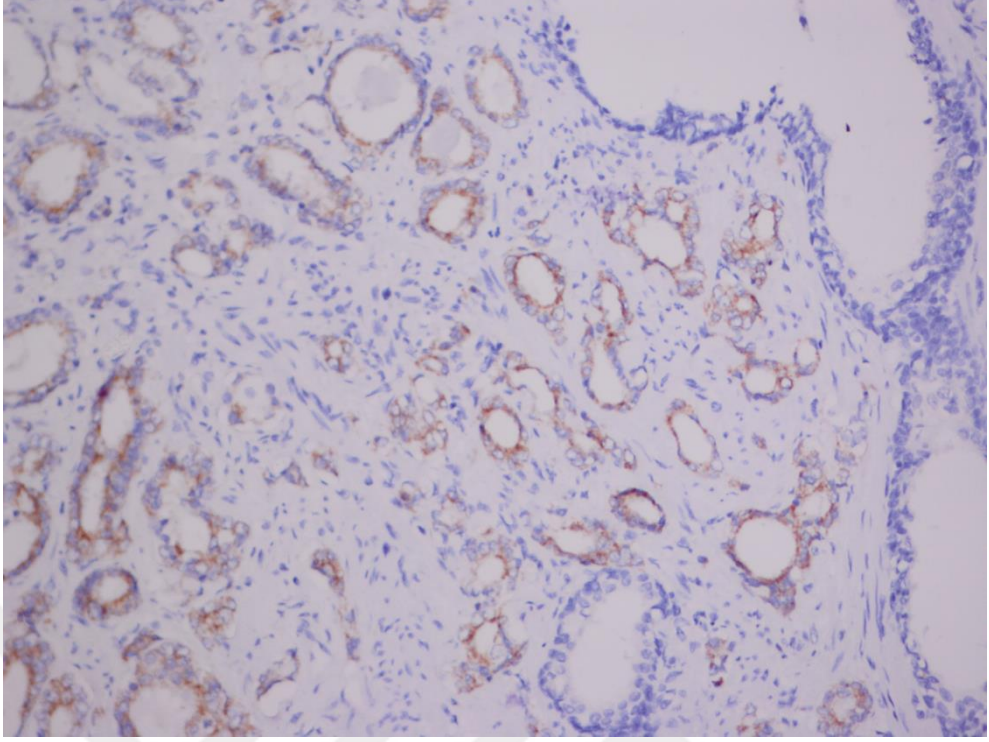
**Resim 16:** HH1.5 ile tümör glandlarında hafif şiddette boyanma, PIN'de negatif boyanma (x200)



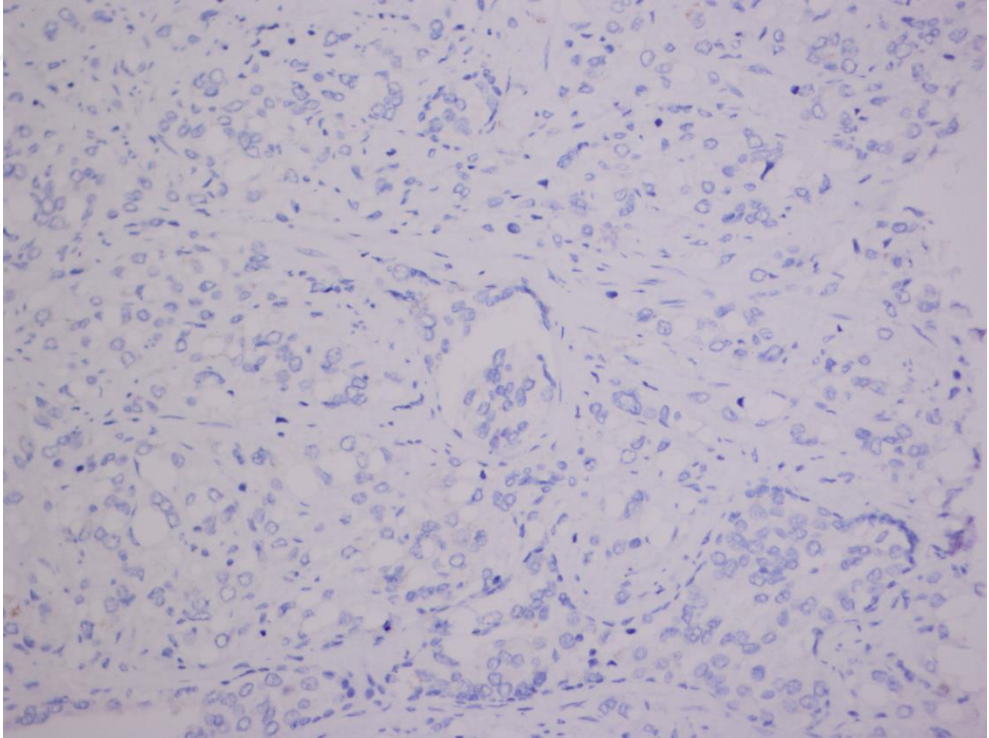
**Resim 17:** AMACR ile şiddetli boyanma (x200)



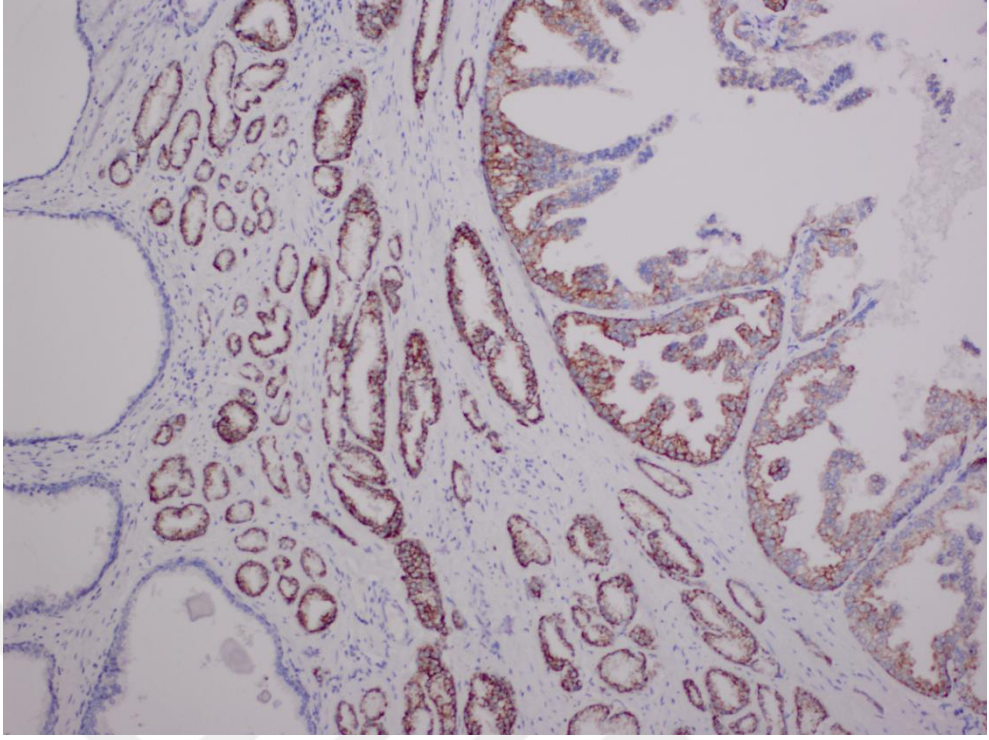
**Resim 18:** AMACR ile orta şiddette boyanma (x100)



**Resim 19:** AMACR ile zayıf şiddette boyanma (x200)



**Resim 20:** AMACR ile negatif boyanma (x200)



**Resim 21:** AMACR ile hem tümör glandlarında hem de PIN'de orta şiddette boyanma (x40)

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık 2. nedenidir [3]. Görölme sıklığı yaşıla birlikte artmakta olup, hassas tarama yöntemleri, biyopsi teknikleri ve histopatolojik ve immünhistokimyasal gelişmeler nedeniyle günümüzde daha genç yaşlarda, erken evrelerde de prostat kanseri saptanabilmektedir [1, 26].

Prostat kanseri tanısında bunca gelişmelere rağmen, transrektal iğne biyopsilerinde kanser tanısı koymak, özellikle de minimal prostat adenokarsinomlarını benign taklitçilerden ayırmak halen zorlayıcı olabilmektedir. Bu zorluklar histopatolojik bulguların yanısıra bazal hücre markırları ve AMACR gibi immünhistokimyasal bazı ek yöntemler kullanarak aşılmaya çalışılmaktadır. Fakat bu immünhistokimyasal markırların da bazı sınırlı tarafları bulunmaktadır. P63 ve Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (YMASK) gibi immünhistokimyasal markırlar ile parsiyel atrofi, adenozis, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) gibi durumlarda bazal hücrelerdeki azalma nedeniyle bu hücreleri saptamak bazen zor olmaktadır. AMACR ile de yaklaşık %25 prostat kanserinde boyanma olmazken, HGPN lezyonlarında oldukça sık boyanma göstermektedir. Ayrıca bu immünhistokimyasal markırların gleason skoru gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognozu öngörmeye bir yardımcı bulunmamaktadır [5]. HH1.5'un; üzerinde çok kısıtlı çalışma olmasına rağmen hem prostat kanseri tanısını koymada, hem de prognozu öngörmeye faydalı bir immünhistokimyasal markır olabileceği düşünülmektedir [5].

Khachaturov ve ark. yaptığı çalışmada HH1.5 ile 73 prostat adenokarsinomu vakasının 68'inde orta-şiddetli (%93), 75 adet benign prostat glandının ise yalnızca 7 tanesinde (%9) hafif şiddette nükleer boyanma izlenmiştir. Prostat adenokarsinomlarının yalnızca 5 tanesinde (%7), boyanma izlenmemiş olup, benign glandların da 68'inde (%91) boyanma bulunmamıştır [5]. Çalışmamızda HH1.5 ile 389 prostat adenokarsinomu olgusunun 374'ünde (%96.2=sensitivite) nükleer boyanma izlenmiş olup, 15 olguda (%3.8)

boyanma izlenmemiştir ( $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda negatif olan 15 olgunun 9 tanesi (%60) az differansiye tümörler olup, diğer çalışmada da negatif olan olguların çoğu az differansiye özelliktedir. Çalışmamızda 379 benign prostat glandının ise 374 tanesinde (%98.7=spesifite) boyanma izlenmemiş olup, 5 tanesinde (%1.3) nükleer boyanma izlenmiştir. Boyanan benign glandların hepsinde hafif şiddette boyanma izlenmiştir. Khachaturov ve ark. yaptığı çalışmada 23 adet PIN olgusunun hepsinde zayıf-fokal nükleer boyanma izlenmişken, bizim çalışmamızda 61 PIN içeren olgunun 50 tanesinde nükleer boyanma izlenmezken, 11 olguda nükleer boyanma saptanmıştır. Ancak izlenen boyanma fokal ve hafif şiddette görülmüştür [5].

389 prostat kanseri olgusunun 373 tanesi (%95.8= sensitivite) AMACR ile değişken şiddetlerde boyanmış olup 16 olgu (%4.2) AMACR ile boyanmamıştır. Ancak AMACR negatif olan 16 olgumuzun 12 tanesi (%75) grade grup 5 olarak saptanmıştır. Khachaturov ve ark. yaptığı bir çalışmada AMACR sensitivitesi ve spesifitesi %75 olarak bulunmuştur [5]. Evans' in yaptığı bir çalışmada da AMACR sensitivitesi %94, spesifitesi %70 olarak bulunmuştur [139]. Birçok çalışma grubu da prostat kanseri spesimenindeki AMACR ekspresyonunu değerlendirmiş ve sensitiviteyi %83-100, spesifisiteyi ise %88-100 olarak bulmuşlardır [81, 140].

389 olgumuzdan 159 vaka (%41) grade grup 1, 63 vaka (%16) grade grup 2, 56 vaka (%14) grade grup 3, 26 vaka (%7) grade grup 4, 85 vaka (%22) grade grup 5 olarak tekrar derecelendirildi. HH1.5 ve AMACR'ın grade grupla ilişkisi çalışılmıştır. Khachaturav ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli HH1.5 ekspresyonu eski derecelendirme sistemine göre Gleason skor 3'te %57 iken, Gleason skor 4/5 vakalarda %72 oranında bulunmuştur ( $p\leq 0.2$ ) [5]. Sato ve ark. yaptığı çalışmada Histone H1 ekspresyonunu gleason skor, hücre proliferasyonu ve AR ekspresyonu ilişkili saptamışlardır. Gleason patern arttıkça, AR ekspresyonu arttıkça Histone H1 ekspresyonunda da artış bulmuşlardır [141]. Bizim çalışmamızda HH1.5 ile şiddetli boyanan olguların 5 tanesi (grade grup 1 olguların % 3.1'i) yeni gradeleme sistemine göre grade grup 1, 3 tanesi (grade grup 2 olguların % 4.8'i) grade grup 2, 30 tanesi (grade grup 3 olguların %53.6'sı) grade grup 3, 20 tanesi (grade grup 4 olguların



%76.9'u) grade grup 4, 72 tanesi (grade grup 5 olguların %84.7'si) grade grup 5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda HH1.5 şiddetli boyanması ile grade gruplar arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p< 0.001**).

Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMACR ekspresyonu ile grade, patolojik evre, cerrahi sınır durumu gibi histoprognozistik parametrelerle anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır [139]. Rubin MA. ve ark. yaptığı bir çalışmada da gleason skor, tümör evresi, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu ve PSA seviyesi ile AMACR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [81]. Murphy ve ark. yaptığı çalışmada AMACR'ın heterojen boyanması, yüksek dereceli prostat kanserleri ile ilişkili bulunmuştur [142]. Bizim çalışmamızda AMACR ile şiddetli boyanan grade grup 1 olan 19 olgu (%11.9), grade grup 2 olan 11 olgu (%17.5), grade grup 3 olan 9 olgu (%16.1), grade grup 4 olan 3 olgu (%11.5) grade grup 5 olan 17(%20.0) olgu saptanmıştır. Çalışmamızda olgularda grade grup arttıkça boyanma yüzdesinde ve şiddetinde bir artış saptanmamıştır. AMACR şiddetli ekspresyonu ile grade grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p=0.496). Böylece HH1.5 ekspresyonun grade grup ile ilişkisi AMACR'a üstün bulunmuştur. HH1.5 ve AMACR her ikisi de diagnostik immünohistokimyasal marker olmasına rağmen, çalışmamızda HH1.5'un, hem diagnostik, hem prognostik açıdan AMACR'a üstün olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda prognostik farkları olduğu kanıtlanan grade grup 2 ile grade grup 3 arasında HH1.5 şiddetli ekspresyonu açısından çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanırken (**p<0.001**), AMACR ile grade grup 2 ve grade grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p=0.844). Çalışmamıza göre HH1.5, grade grup 2 ve grade grup 3 olgularındaki anlamlı ekspresyon farkı açısından da AMACR'a üstün bulunmuştur. Grade grup 2 ve 3 arasında HH1.5 ve AMACR ile boyanma farklılığının araştırılması ile de çalışmamız orjinal bir çalışma olmuştur.

Ayrıca grade grup 2 ve grade grup 3 olgularındaki tümörde patern 4'ün yüzdesi ile HH1.5 ve AMACR ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Olgularımızdan grade grup 2 ve grade grup 3 olan 119

olgudaki patern 4'ün yüzdesi hesaplanmıştır. Olgular arasında en düşük patern 4 yüzdesi %1 iken, en yüksek patern 4 yüzdesi %90 olarak saptanmıştır. %5'den az patern 4 içeren 10 olgu, %5-50 arasında patern 4 içeren 54 olgu, %50-75 arasında patern 4 içeren 48 olgu, %75 üzerinde patern 4 içeren 7 olgu saptanmıştır. Çalışmamızda güncel bir bilgi olan patern 4'ün yüzdesine göre HH1.5 ve AMACR ekspresyon arasında anlamlı ilişki olup olmadığı hesaplanmıştır. HH1.5 ile patern 4 arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanırken (**p<0.001**), AMACR ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0.412). HH1.5 ve AMACR ekspresyonu ile güncel bir bilgi olan patern 4'ün yüzdesi arasında ilişki açısından da çalışmamız orjinal niteliktedir.

Olgularımızda en genç hasta 50, en yaşlı hasta 94 yaşında bulunmuştur. Olguların genel yaş ortalaması  $70.7 \pm 7.89$  olarak saptanmıştır.  $\leq 60$  yaş 38 olgu (%10), 60-70 yaş arasında 146 olgu (%37.5), 70-80 yaş arasında 164 olgu (%42),  $> 80$  yaş 41 olgu (%10.5) olgu izlenmiştir. Barry M. ve ark. yaptığı bir çalışmada şiddetli AMACR ekspresyonu olan olguların yaş ortalaması 65 iken, zayıf AMACR ekspresyonu olan olguların yaş ortalaması 66.8 olarak bulunmuştur (p=0.02). AMACR ekspresyonun daha zayıf olduğu hastaların çoğunun daha ileri yaşta olduğunu iddia edilmiştir [143]. Bizim çalışmamızda AMACR ile 80 yaş üstü olguların %14.6'sında şiddetli boyanma izlenirken, 60 yaş altındaki olguların %10.5'inde şiddetli ekspresyon izlenmiştir. AMACR ile izlenen şiddetli ekspresyon ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p= 0.863). HH1.5 ile 80 yaş üstü olguların %48.8'inde şiddetli boyanma izlenirken, 60 yaş altındaki olguların sadece %5.3'ünde şiddetli ekspresyon izlenmiştir. HH1.5 ile izlenen şiddetli ekspresyon ile yaş arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p< 0.001**). HH1.5 ekspresyonu ile hasta yaşı arasındaki ilişki açısından da çalışmamız orjinal niteliktedir.

377 olgunun operasyon öncesi serum total PSA değerlerine ulaşılmıştır. Total PSA düzeyleri 1.33-97 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama total PSA değeri  $14.39 \pm 13.21$  ng/ml olarak bulunmuştur. Barry M. ve ark. yaptığı çalışmada yüksek PSA seviyesine sahip olgularda AMACR ile düşük

ekspresyon saptanmıştır ( $p=0.06$ ). Ayrıca Walsh PC. ve ark. yaptığı çalışmada AMACR protein ekspresyonu ile post-operatif serum PSA değerleri ve 3 yıla kadar olan sürede post-operatif PSA nüks insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır [144]. Bizim çalışmamızda ise AMACR şiddetli ekspresyonu ile preoperatif total PSA seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0.107$ ). HH1.5 ile ise preoperatif PSA seviyesi arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). HH1.5 ekspresyonu ve PSA ilişkisi açısından da çalışmamız orjinal niteliktedir.

Çalışmamızda 379 olgudan 207'sinde PNI saptandı. 172 olguda PNI görülmedi. Amin M. ve ark. yaptığı çalışmada PNI varlığının lenf nodu metastazı ve operasyon sonrası progresyonu öngördüğü saptanmıştır. AMACR ve HH1.5 ekspresyonunun PNI ile ilişkisini araştıran bir data bulunmamakla birlikte, bizim çalışmamızda PNI saptanan olguların 104 (%50.2) tanesinde HH1.5 ile şiddetli ekspresyon saptanmıştır. PNI görülmeyen olguların ise sadece 17 (%17.9) tanesinde HH1.5 ile şiddetli ekspresyon görülmüştür. HH1.5 şiddetli ekspresyonu ile PNI varlığı arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). AMACR ile ise, PNI saptanan olguların 42 (%20.3) tanesinde şiddetli ekspresyon saptanmıştır. PNI görülmeyen olguların ise sadece 17 (%9.9) tanesinde AMACR ile şiddetli ekspresyon görülmüştür. Çalışmamızda AMACR şiddetli ekspresyonu ile PNI varlığı arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık saptanmıştır ( $p=0.005$ ).

Olgularımızda en düşük tümör hacmi %1 iken, en yüksek tümör hacmi %100 olarak bulunmuştur. Ortalama tümör hacmi  $40.49 \pm 30.22$  olarak hesaplandı. Tümör hacmi %5'in altında olan 35 olgu, %5-25 arasında olan 120 olgu, %25-75 arası olan 159 olgu, %75'in üzerinde tümör hacmine sahip 65 olgu saptanmıştır. Çalışmamızda AMACR ekspresyonu ile tümör hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p=0.700$ ). HH1.5 ekspresyonu ile tümör hacmi arasında ise istatistiksel olarak çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Çalışmamız HH1.5 ve AMACR ekspresyonu ile tümör hacmi arasındaki ilişki açısından da orijinal niteliktedir.

Çalışmamızda RP materyallerinde LN metastazı bulunan 3 olgu bulunmuştur. 82 olguda LN metastazı saptanmamıştır. Kuefer R. ve ark. yaptığı çalışmada LN durumu ve AMACR ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ekspresyon bulunmamıştır ( $p=0.8$ ) [145]. Çalışmamızda HH1.5 ile LN metastazı olan 3 olgunun 2 tanesi (%66.7) ile şiddetli, 1 tanesi ile orta şiddette boyanma görüldü. HH1.5 ile LN pozitif vakaların hiçbirinde zayıf ve orta şiddette boyanma görülmezken, metastatik vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılmadı. AMACR ile LN metastazı olan 3 olgunun 2 tanesi (%66.7) ile zayıf şiddette boyanma görülürken, 1 tanesinde boyanma saptanmadı. AMACR ile LN pozitif vakaların hiçbirinde şiddetli ve orta şiddette boyanma görülmezken, metastatik vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılmadı.

85 olgudan oluşan RP materyallerinde ekstrakapsüler yayılım bulunan 24 olgu bulundu. 61 olguda ekstrakapsüler yayılım saptanmadı. Rubin MA. ve ark. yaptığı çalışmada AMACR ekspresyon şiddeti ile ekstrakapsüler yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [81]. Bizim çalışmamızda AMACR şiddetli ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0.902$ ). HH1.5 şiddetli ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım ilişkisi de ilk defa çalışılmış olup, çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( **$p<0.001$** ).

RP materyallerinde cerrahi sınır pozitif bulunan 55 olgu bulundu. 30 olguda cerrahi sınırdaki tümör saptanmadı. Rubin MA. ve ark. yaptığı çalışmada AMACR ekspresyonu ile cerrahi sınır durumu arasında ilişki bulunmamıştır [81]. Box A. ve ark. yaptığı bir çalışmada özellikle gleason skor 7'nin altındaki skora sahip tümörler şiddetli AMACR ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur [146]. Bizim çalışmamızda AMACR şiddetli ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p=1$ ). HH1.5 şiddetli ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu ile de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p= 0.140$ ). HH1.5 ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki açısından da çalışmamız orijinal nitelikte bir çalışmadır.

RP materyallerinde olgular patolojik evrelerine göre değerlendirilmiştir. pT2 olan 57 olgu, pT3a olan 19 olgu, pT3b olan 9 olgu bulunurken, pT4 olan hiç olgu görülmemiştir. Rubin ve ark. ve diğer bir çok çalışmada AMACR ekspresyonu ile patolojik evre arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. AMACR şiddetli ekspresyonu ve patolojik evre arasında da diğer klinikopatolojik parametrelerle olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0.870). HH1.5 şiddetli ekspresyonu ve patolojik evre arasında da diğer birçok klinikopatolojik parametrelerde olduğu gibi çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p<0.001**).

RP, TUR-P, TRİB ve metastatik odaklara ait biyopsilerden elde ettiğimiz 389 olgudan oluşan çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler HH1.5'un prostat adenokarsinomunda hem diagnostik hem de prognostik açıdan oldukça faydalı bir immünohistokimyasal markır olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. HH1.5'un diagnostik olarak da AMACR'a üstünlüğü bulunmakla beraber, özellikle prognostik olarak AMACR'a üstün olduğu çalışmamızdaki sonuçlarla tespit edilmiştir. HH1.5 birçok klinikopatolojik parametreyle ilişkisi olmasına rağmen, AMACR ile bu ilişki yok denecek kadar azdır. Ayrıca nükleer boyanma göstermesi ve internal kontrol olarak lenfositlerin kullanılması da HH1.5'un değerlendirilmesini AMACR 'a üstün kılmaktadır. Bizim çalışmamız; grade grup 2 ve grade grup 3 olgular arasındaki ve patern 4 yüzdesi ile HH1.5 ve AMACR ekspresyonu açısından farkı araştırması, HH1.5'un birçok klinikopatolojik parametrelerle ekspresyonunun değerlendirilmesi ve tümörlerin yeniden derecelendirilmesi de dahil olmak üzere birçok konuda ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu veriler takip edecek çalışmalarla desteklenerek, HH1.5 gelecekte prostat kanseri tanısında, özellikle de iğne biyopsilerdeki küçük şüpheli odakların değerlendirilmesinde ve prognozunu öngörmede faydalı bir imünohistokimyasal markır olarak kullanılabilir.

## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda RP materyallerinde asiner tip prostat adenokarsinomu tanısı almış 85 olgu, TUR-P materyallerinde prostat kanseri tanısı almış 52 olgu, TRİB’de tanı almış 242 olgu ve metastatik odakta prostat kanseri tanısı almış 10 olgu olmak üzere toplam 389 olgu çalışmaya dahil edildi.
- Olgular 2016 “WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs”da en son yer aldığı şekliyle yeniden derecelendirildi.
- 389 prostat adenokarsinomu olgusunda malign glandlarda HH1.5 ile nükleer ekspresyon oranı %96.2 idi .
- HH1.5 ekspresyonu izlenmeyen az sayıdaki prostat adenokarsinomu olgusunun %60’ı grade grup 5 olarak saptandı.
- 379 olgunun benign prostat glandları HH1.5 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Benign glandların %98.7’sında HH1.5 ile nükleer ekspresyon izlenmedi.
- Benign glandlarda HH1.5 ile nükleer ekspresyon gösteren çok az sayıda olgudaki izlenen ekspresyon zayıf nitelikte idi.
- 61 PIN içeren olgudan %82’sinde HH1.5 ile nükleer ekspresyon izlenmezken, %18’inde nükleer ekspresyon saptandı. PIN glandlarında saptanan HH1.5 nükleer ekspresyonu zayıf nitelikte idi.
- Sonuçta olgularımızda HH1.5 ile benign- malign gland ayırımında çok yüksek anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- AMACR ile 389 prostat kanseri olgusunun %95.8’inde AMACR ile ekspresyon izlendi.
- AMACR ile ekspresyon izlenmeyen olguların %75’i grade grup 5 idi.

- HH1.5 nükleer ekspresyon şiddetinin grade grup arttıkça orantılı olarak arttığı görüldü. HH1.5 ekspresyonu ile grade grup arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- HH1.5 ile güncel bir bilgi olan grade grup 2 ile grade grup 3 arasında boyanma farkı araştırıldı. Çalışmamızda grade grup 2 ile grade grup 3 arasında HH1.5 ekspresyonu açısından çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- AMACR ile grade grup arttıkça boyanma yüzdesinde ve şiddetinde bir artış saptanmadı. AMACR ekspresyonu ile grade grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (**p=0.496**).
- AMACR ekspresyonu ile grade grup 2 ve grade grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (**p=0.844**).
- Olgularımızdan grade grup 2 ve grade grup 3 olan 119 olgudaki patern 4'ün yüzdesi hesaplandı. HH1.5 ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- AMACR ekspresyonu ile patern 4 yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.412**).
- Olgularımızda en genç hasta 50, en yaşlı hasta 94 yaşında idi. HH1.5 ile izlenen ekspresyon ile hasta yaşı arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p< 0.001**).
- AMACR ile izlenen ekspresyon ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (**p= 0.863**).
- Olguların preoperatif total PSA düzeyleri 1.33-97 ng/ml arasında değişmekte idi. Çalışmamızda total PSA seviyeleri ile HH1.5 ekspresyonu arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- Çalışmamızda AMACR ekspresyonu ile total PSA seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.107**).

- Olgularımızda PNI gösteren 207 olgu saptandı. HH1.5 ekspresyonu ile PNI varlığı arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- AMACR ekspresyonu ile PNI varlığı arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık saptanmıştır (**p=0.005**).
- Olgularda en düşük tümör hacmi %1 iken, en yüksek tümör hacmi %100 olarak bulundu. Çalışmamızda H1.5 ekspresyonu ile tümör hacmi arasında istatistiksel olarak çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- Çalışmamızda AMACR ekspresyonu ile tümör hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.700**).
- Çalışmamızda RP materyallerinde LN metastazı bulunan 3 olgu bulundu. HH1.5 ile LN pozitif vakaların hiçbirinde zayıf ve orta şiddette boyanma görülmezken, metastatik vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılmadı. AMACR ile LN pozitif vakaların hiçbirinde şiddetli ve orta şiddette boyanma görülmezken, metastatik vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılmadı.
- RP materyallerinde ekstrakapsüler yayılım bulunan 24 olgu bulundu. HH1.5 ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- AMACR ekspresyonu ve ekstrakapsüler yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.902**).
- RP materyallerinde cerrahi sınır pozitif bulunan 55 olgu bulundu. HH1.5 ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.140**).
- AMACR ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=1**).



- RP materyallerinde olgular patolojik evrelerine göre değerlendirildi. HH1.5 ekspresyonu ve patolojik evre arasında çok yüksek istatistiksel anlamlılık saptandı (**p<0.001**).
- AMACR ekspresyonu ve patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**p=0.870**).
- Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, HH1.5'un prostat adenokarsinomunda hem diagnostik hem de prognostik açıdan oldukça faydalı bir immünohistokimyasal markır olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür. HH1.5'un diagnostik olarak da AMACR'a üstünlüğü bulunmakla beraber, özellikle prognostik olarak AMACR'a üstün olduğu çalışmamızdaki sonuçlarla tespit edilmiştir. Ayrıca nükleer boyanma göstermesi ve internal kontrol olarak lenfositlerin kullanılması da HH1.5'un değerlendirilmesini AMACR 'a üstün kılmaktadır. Bizim çalışmamız; grade grup 2 ve grade grup 3 olgular arasındaki prognostik farklılığın ve patern 4 yüzdesinin HH1.5 ve AMACR ekspresyonu açısından değerlendirilmesi, HH1.5'un birçok klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin araştırılması ve tümörlerin yeniden derecelendirilmesi de dahil olmak üzere birçok konuda ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu veriler takip edecek çalışmalarla desteklenerek, HH1.5'un gelecekte prostat kanseri tanısında, özellikle de iğne biyopsilerdeki küçük şüpheli odakların değerlendirilmesinde ve prognozunu öngörmede faydalı bir immünohistokimyasal markır olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2016: IARC.
2. GLOBOCAN 2012 (IARC) . Section of Cancer Surveillance 25/9/2016.
3. Yörükoğlu, K. and Tuna, B., *Üropatoloji*. 2016: kongre kitap evi. 321-473.
4. Sternberg, S., *Sternberg's diagnostic surgical pathology* 6th Edition ed. Vol. 2. 2015. 4357-4458.
5. Khachaturov, V., et al., *Histone H1. 5, a novel prostatic cancer marker: an immunohistochemical study*. Human pathology, 2014. **45**(10): p. 2115-2119.
6. *Histology for pathologists*. Fourth ed, ed. S.E. Mills. 2012. 987-1002.
7. Zhou, M., Netto, G., and Epstein, J., *Uropathology : high-yield pathology*. 2012. 3-125.
8. Epstein, J. and Netto, G., *Biopsy interpretation of the prostate*. 5th ed. 2015.
9. Rosai, J.t.e., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, ed. E. Inc. Vol. 1. 2011. 1287-1334.
10. McNeal, J.E., *Normal histology of the prostate*. The American journal of surgical pathology, 1988. **12**(8): p. 619-633.
11. Standring, S., *Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. forty-first ed. 2016. 1255-1288.
12. Arıncı, K. and Elhan, A., *anatomi 1. cilt*. 1995. 422-425. .
13. Sherwood, E.R., et al., *Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate*. The Prostate, 1991. **18**(4): p. 303-314.
14. Okada, H., et al., *Keratin profiles in normal/hyperplastic prostates and prostate carcinoma*. Virchows Archiv A, 1992. **421**(2): p. 157-161.

15. Srigley, J., et al., *Basal epithelial cells of human prostate gland are not myoepithelial cells. A comparative immunohistochemical and ultrastructural study with the human salivary gland.* The American journal of pathology, 1990. **136**(4): p. 957.
16. Cohen, R.J., O'Brien, B.A., and Wheeler, T.M., *Desquamating apoptotic variant of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a possible precursor of intraductal prostatic carcinoma.* Human pathology, 2011. **42**(6): p. 892-895.
17. Zhao, J. and Epstein, J.I., *High-grade foamy gland prostatic adenocarcinoma on biopsy or transurethral resection: a morphologic study of 55 cases.* The American journal of surgical pathology, 2009. **33**(4): p. 583-590.
18. Botswick, D. and Cheng, L., *Urologic surgical pathology.* Second ed. 2008.
19. Berman, D.M., Yang, J., and Epstein, J.I., *Foamy gland high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.* The American journal of surgical pathology, 2000. **24**(1): p. 140.
20. Argani, P. and Epstein, J.I., *Inverted (hobnail) high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): report of 15 cases of a previously undescribed pattern of high-grade PIN.* The American journal of surgical pathology, 2001. **25**(12): p. 1534-1539.
21. Stacey E. Mills ; associate editors, J.K.G., Jason L. Hornick, Teri A. Longacre, Victor E. Reuter., *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* 6th edition ed. 2016.
22. Guyton AC, H.J., *Textbook of Medical Physiology.* 11th ed. 2006. 999.
23. Cook, L.S., et al., *Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants.* The Journal of urology, 1999. **161**(1): p. 152-155.
24. Breslow, N., et al., *Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for*

- Research on Cancer, Lyons, France. International journal of cancer, 1977. 20(5): p. 680-688.*
25. Kurahashi, T., et al., *Characterization of prostate cancer incidentally detected in radical cystoprostatectomy specimens from Japanese men with bladder cancer. International urology and nephrology, 2010. 42(1): p. 73-79.*
  26. Ferlay, J., et al., *Globocan 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 (Internet). Available from: <http://globocan.iarc.fr>: International Agency for Research on Cancer. Accessed 19-11-2014.*
  27. Sakr, W., et al., *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. The Journal of urology, 1993. 150(2 Pt 1): p. 379-385.*
  28. Coffey, D.S., *Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet, and estrogens. Urology, 2001. 57(4): p. 31-38.*
  29. *ROBBINS AND COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE. Ninth Edition ed. 2015.*
  30. De Marzo, A.M., et al., *Inflammation in prostate carcinogenesis. Nature Reviews Cancer, 2007. 7(4): p. 256-269.*
  31. Knize, M.G., et al., *Analysis of cooked muscle meats for heterocyclic aromatic amine carcinogens. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 1997. 376(1): p. 129-134.*
  32. Wakabayashi, K., et al., *Human exposure to mutagenic/carcinogenic heterocyclic amines and comutagenic  $\beta$ -carbolines. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 1997. 376(1): p. 253-259.*
  33. Elkahwaji, J., Hauke, R., and Brawner, C., *Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. British journal of cancer, 2009. 101(10): p. 1740-1748.*

34. Elkahwaji, J.E., *The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Research and reports in urology, 2013. **5**: p. 1.
35. Nelson, W.G., DeMarzo, A.M., and Yegnasubramanian, S., *The diet as a cause of human prostate cancer*, in *Advances in Nutrition and Cancer*. 2014, Springer. p. 51-68.
36. Parsons, J.K., et al., *GSTA1 expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human prostate tissue*. The Prostate, 2001. **49**(1): p. 30-37.
37. Al-Ahmadie, H.A., et al., *Anterior-predominant prostatic tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy*. The American journal of surgical pathology, 2008. **32**(2): p. 229-235.
38. van der Kwast, T.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume*. Modern Pathology, 2011. **24**(1): p. 16-25.
39. Vargas, H.A., et al., *Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications*. Radiology, 2012. **262**(3): p. 894-902.
40. Papsidero, L.D., et al., *A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients*. Cancer research, 1980. **40**(7): p. 2428-2432.
41. Lilja, H., et al., *Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen*. Journal of Clinical Investigation, 1987. **80**(2): p. 281.
42. Aus, G., et al., *Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(16): p. 1857-1861.
43. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(22): p. 2239-2246.

44. Bratt, O. and Lilja, H., *Serum markers in prostate cancer detection*. Current opinion in urology, 2015. **25**(1): p. 59.
45. Stephan, C., Ralla, B., and Jung, K., *Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2014. **1846**(1): p. 99-112.
46. Hernández, J. and Thompson, I.M., *Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker*. Cancer, 2004. **101**(5): p. 894-904.
47. Loeb, S. and Catalona, W.J., *Prostate-specific antigen in clinical practice*. Cancer letters, 2007. **249**(1): p. 30-39.
48. Hessels, D., et al., *DD3 PCA3-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer*. European urology, 2003. **44**(1): p. 8-16.
49. Filella, X., et al., *PCA3 in the detection and management of early prostate cancer*. Tumor Biology, 2013. **34**(3): p. 1337-1347.
50. Bradley, L.A., et al., *Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer*. The Journal of urology, 2013. **190**(2): p. 389-398.
51. Aubin, S.M., et al., *Prostate cancer gene 3 score predicts prostate biopsy outcome in men receiving dutasteride for prevention of prostate cancer: results from the REDUCE trial*. Urology, 2011. **78**(2): p. 380-385.
52. Haese, A., et al., *Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy*. European urology, 2008. **54**(5): p. 1081-1088.
53. Rice, K.R., et al., *Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer*. Clinical Cancer Research, 2010. **16**(5): p. 1572-1576.
54. Tomlins, S.A., et al., *Urine TMPRSS2: ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA*. Science translational medicine, 2011. **3**(94): p. 94ra72-94ra72.

55. Salami, S.S., et al. *Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer.* in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013. Elsevier.
56. Stephan, C., et al., *Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2: ERG gene fusion with the serum [- 2] proprostate-specific antigen–based prostate health index for detection of prostate cancer.* *Clinical chemistry*, 2013. **59**(1): p. 280-288.
57. Carter, H.B., et al., *Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer.* *The Journal of urology*, 1989. **142**(4): p. 1008-1010.
58. Coffield, K., et al., *Ultrasound detection of prostate cancer in postmortem specimens with histological correlation.* *The Journal of urology*, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 822-826.
59. Rosoff, J.S., Prasad, S.M., and Savage, S.J., *Ultrasonography in prostate cancer: current roles and potential applications in radiorecurrent disease.* *World journal of urology*, 2013. **31**(6): p. 1353-1359.
60. Shukla-Dave, A. and Hricak, H., *Role of MRI in prostate cancer detection.* *NMR in Biomedicine*, 2014. **27**(1): p. 16-24.
61. Fox, J.J., Schöder, H., and Larson, S.M., *Molecular imaging of prostate cancer.* *Current opinion in urology*, 2012. **22**(4): p. 320.
62. Esposti, P. and Franzen, S., *Transrectal aspiration biopsy of the prostate. A re-evaluation of the method in the diagnosis of prostatic carcinoma.* *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 1979. **55**: p. 49-52.
63. Bostwick, D.G., Day, C.E., and Meiers, I., *Optimizing prostate specimen handling for diagnosis and prognosis.* *Histopathology: Methods and Protocols*, 2014: p. 337-352.
64. Egevad, L., *Handling of radical prostatectomy specimens.* *Histopathology*, 2012. **60**(1): p. 118-124.

65. *Ürolojik Tümörlerin Patolojik Değerlendirme Standartları Ve Kılavuzları*. Mayıs 2010.
66. Epstein, J.I., *Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy*. Human pathology, 1995. **26**(2): p. 223-229.
67. Varma, M., et al., *Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens: a study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2002. **126**(5): p. 554-561.
68. Aydın, H., et al., *Number and location of nucleoli and presence of apoptotic bodies in diagnostically challenging cases of prostate adenocarcinoma on needle biopsy*. Human pathology, 2005. **36**(11): p. 1172-1177.
69. Iczkowski, K.A. and Bostwick, D.G., *Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2000. **124**(1): p. 98-107.
70. Aihara, M., et al., *Frequency of apoptotic bodies positively correlates with Gleason grade in prostate cancer*. Human pathology, 1994. **25**(8): p. 797-801.
71. Vesalainen, S., et al., *Mitotic activity and prognosis in prostatic adenocarcinoma*. The Prostate, 1995. **26**(2): p. 80-86.
72. Ro, J.Y., et al., *Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma immunohistochemical, electron microscopic, and X-ray microanalytic studies*. Cancer, 1986. **57**(12): p. 2397-2407.
73. Henneberry, J.M., et al., *The significance of intraluminal crystalloids in benign prostatic glands on needle biopsy*. The American journal of surgical pathology, 1997. **21**(6): p. 725-728.
74. Epstein, J.I. and Fynheer, J., *Acidic mucin in the prostate: Can it differentiate adenosis from adenocarcinoma?* Human pathology, 1992. **23**(12): p. 1321-1325.



75. Christian, J.D., et al., *Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: incidence and histology within needle core biopsies*. Modern pathology, 2005. **18**(1): p. 36-39.
76. Krušlin, B., et al., *Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact?* Virchows Archiv, 2003. **443**(4): p. 524-527.
77. Baisden, B.L., Kahane, H., and Epstein, J.I., *Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy*. The American journal of surgical pathology, 1999. **23**(8): p. 918.
78. Sailer, V., et al., *Comparison of p40 ( $\Delta$ Np63) and p63 expression in prostate tissues— which one is the superior diagnostic marker for basal cells?* Histopathology, 2013. **63**(1): p. 50-56.
79. Zhou, M., et al., *Basal cell cocktail (34 $\beta$ E12+ p63) improves the detection of prostate basal cells*. The American journal of surgical pathology, 2003. **27**(3): p. 365-371.
80. Clayton, P., *Clinical consequences of defects in peroxisomal  $\beta$ -oxidation*. 2001, Portland Press Limited.
81. Rubin, M.A., et al.,  *$\alpha$ -Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer*. Jama, 2002. **287**(13): p. 1662-1670.
82. Zomer, A.W., et al., *Pristanic acid and phytanic acid: naturally occurring ligands for the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$* . Journal of lipid research, 2000. **41**(11): p. 1801-1807.
83. Jiang, Z. and Woda, B.A., *Diagnostic utility of  $\alpha$ -methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy*. Advances in anatomic pathology, 2004. **11**(6): p. 316-321.
84. TETSUYATAMATANI, K.H., et al., *Neoplastic conversion of human urothelial cells in vitro by overexpression of H2O2-generating peroxisomal fatty acyl CoA oxidase*. International journal of oncology, 1999. **15**: p. 743-749.

85. Kumar-Sinha, C., et al., *Elevated  $\alpha$ -methylacyl-CoA racemase enzymatic activity in prostate cancer*. The American journal of pathology, 2004. **164**(3): p. 787-793.
86. Zheng, S.L., et al., *Sequence variants of  $\alpha$ -methylacyl-CoA racemase are associated with prostate cancer risk*. Cancer Research, 2002. **62**(22): p. 6485-6488.
87. Wanders, R., et al., *Peroxisomal fatty acid alpha-and beta-oxidation in humans: new insights into enzymology, substrate specificities, metabolite transport and peroxisomal diseases*. Biochemical Society Transactions, 2001. **29**(1): p. A2-A2.
88. Jiang, Z., et al., *Using an AMACR (P504S)/34 $\beta$ E12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens*. American journal of clinical pathology, 2005. **123**(2): p. 231-236.
89. Andrews, C. and Humphrey, P.A., *Utility of ERG versus AMACR expression in diagnosis of minimal adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue*. The American journal of surgical pathology, 2014. **38**(7): p. 1007-1012.
90. Epstein, J.I., et al., *Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference*. The American journal of surgical pathology, 2014. **38**(8): p. e6-e19.
91. Gurel, B., et al., *NKX3. 1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors*. The American journal of surgical pathology, 2010. **34**(8): p. 1097.
92. Varma, M. and Jasani, B., *Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature*. Histopathology, 2005. **47**(1): p. 1-16.
93. Lane, Z., Hansel, D.E., and Epstein, J.I., *Immunohistochemical expression of prostatic antigens in adenocarcinoma and villous adenoma of the urinary bladder*. The American journal of surgical pathology, 2008. **32**(9): p. 1322-1326.

94. Warner, J.N., et al. *Primary signet ring cell carcinoma of the prostate*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Elsevier.
95. Ro, J.Y., et al., *Signet-Ring-Cell Carcinoma of the Prostate: Electron-Microscopic and Immunohistochemical Studies of Eight Cases*. *The American journal of surgical pathology*, 1988. **12**(6): p. 453-460.
96. Lopez-Beltran, A., Eble, J.N., and Bostwick, D.G., *Pleomorphic giant cell carcinoma of the prostate*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2005. **129**(5): p. 683-685.
97. Parwani, A.V., Herawi, M., and Epstein, J.I., *Pleomorphic giant cell adenocarcinoma of the prostate: report of 6 cases*. *The American journal of surgical pathology*, 2006. **30**(10): p. 1254-1259.
98. Hansel, D.E. and Epstein, J.I., *Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases*. *The American journal of surgical pathology*, 2006. **30**(10): p. 1316-1321.
99. Dundore, P.A., et al., *Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases*. *Cancer*, 1995. **76**(6): p. 1035-1042.
100. Ray, M.E., et al., *Clonality of sarcomatous and carcinomatous elements in sarcomatoid carcinoma of the prostate*. *Urology*, 2006. **67**(2): p. 423. e5-423. e8.
101. Fukawa, T., et al., *Prostatic carcinosarcoma: a case report and review of literature*. *International journal of urology*, 2003. **10**(2): p. 108-113.
102. Bailar 3rd, J., Mellinger, G., and Gleason, D., *Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report*. *Cancer chemotherapy reports*, 1966. **50**(3): p. 129.
103. Gleason, D.F. and Mellinger, G.T., *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. *The Journal of urology*, 1974. **111**(1): p. 58-64.
104. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic*

- carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2005. **29**(9): p. 1228-1242.
105. Epstein, J.I., et al., *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*. The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(2): p. 244-252.
106. Berger, M.F., et al., *The genomic complexity of primary human prostate cancer*. Nature, 2011. **470**(7333): p. 214-220.
107. Weischenfeldt, J., et al., *Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer*. Cancer cell, 2013. **23**(2): p. 159-170.
108. Barbieri, C.E., et al., *Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer*. Nature genetics, 2012. **44**(6): p. 685-689.
109. Beltran, H., et al., *Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity*. European urology, 2013. **63**(5): p. 920-926.
110. Netto, G.J. and Cheng, L., *Emerging critical role of molecular testing in diagnostic genitourinary pathology*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2012. **136**(4): p. 372-390.
111. DeMarzo, A.M., et al., *Pathological and molecular aspects of prostate cancer*. The Lancet, 2003. **361**(9361): p. 955-964.
112. Prowatke, I., et al., *Expression analysis of imbalanced genes in prostate carcinoma using tissue microarrays*. British journal of cancer, 2007. **96**(1): p. 82-88.
113. Phin, S., Moore, M., and Cotter, P.D., *Genomic rearrangements of PTEN in prostate cancer*. Frontiers in oncology, 2013. **3**: p. 240.

114. Tchrakian, N., Cotter, M.B., and Loda, M., *Pathology and Molecular Pathology of Prostate Cancer*, in *Pathology and Epidemiology of Cancer*. 2017, Springer. p. 127-149.
115. Grasso, C.S., et al., *The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer*. *Nature*, 2012. **487**(7406): p. 239-243.
116. Taylor, B.S., et al., *Integrative genomic profiling of human prostate cancer*. *Cancer cell*, 2010. **18**(1): p. 11-22.
117. Palanisamy, N., et al., *Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma*. *Nature medicine*, 2010. **16**(7): p. 793-798.
118. Hu, R., et al., *Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer*. *Cancer research*, 2009. **69**(1): p. 16-22.
119. Visakorpi, T., et al., *In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer*. *Nature genetics*, 1995. **9**(4): p. 401-406.
120. Koivisto, P., et al., *Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer*. *Cancer research*, 1997. **57**(2): p. 314-319.
121. Carver, B.S., et al., *Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate*. *Nature genetics*, 2009. **41**(5): p. 619-624.
122. King, J.C., et al., *Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis*. *Nature genetics*, 2009. **41**(5): p. 524-526.
123. Klezovitch, O., et al., *A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008. **105**(6): p. 2105-2110.

124. Blattner, M., et al., *SPOP mutations in prostate cancer across demographically diverse patient cohorts*. *Neoplasia*, 2014. **16**(1): p. 14W8-20W10.
125. Geng, C., et al., *Prostate cancer-associated mutations in speckle-type POZ protein (SPOP) regulate steroid receptor coactivator 3 protein turnover*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. **110**(17): p. 6997-7002.
126. Barbieri, C.E. and Tomlins, S.A. *The prostate cancer genome: perspectives and potential*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014. Elsevier.
127. Srigley, J.R., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2009. **133**(10): p. 1568-1576.
128. D'amico, A.V., et al., *Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era*. *Journal of clinical oncology*, 2003. **21**(11): p. 2163-2172.
129. Kattan, M.W., et al., *A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998. **90**(10): p. 766-771.
130. DeLancey, J.O., et al., *Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy*. *Urology*, 2013. **81**(2): p. 354-357.
131. Sung, M.-T., Eble, J.N., and Cheng, L., *Invasion of fat justifies assignment of stage pT3a in prostatic adenocarcinoma*. *Pathology*, 2006. **38**(4): p. 309-311.
132. Egevad, L., et al., *Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer*. *BJU international*, 2002. **89**(6): p. 538-542.

133. CoA, P. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland. Based on AJCC/UICC TNM*. 2012; 7th edition: [
134. Albig, W., Meergans, T., and Doenecke, D., *Characterization of the H1. 5 gene completes the set of human H1 subtype genes*. *Gene*, 1997. **184**(2): p. 141-148.
135. Happel, N. and Doenecke, D., *Histone H1 and its isoforms: contribution to chromatin structure and function*. *Gene*, 2009. **431**(1): p. 1-12.
136. Ponte I, R.D., Yero D, Suau P, Roque A., *Complex Evolutionary History of the Mammalian Histone H1.1-H1.5 Gene Family*. *Mol Biol Evol.*, 2017. **34**(3): p. 545-558.
137. Hechtman, J.F., et al., *Promyelocytic leukemia zinc finger and histone H1. 5 differentially stain low-and high-grade pulmonary neuroendocrine tumors: a pilot immunohistochemical study*. *Human pathology*, 2013. **44**(7): p. 1400-1405.
138. Li, J.-Y., et al., *Dynamic distribution of linker histone H1. 5 in cellular differentiation*. *PLoS Genet*, 2012. **8**(8): p. e1002879.
139. Evans, A.,  *$\alpha$ -Methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies*. *Journal of clinical pathology*, 2003. **56**(12): p. 892-897.
140. McNeal, J.E., Cohen, R.J., and Brooks, J.D., *Role of cytologic criteria in the histologic diagnosis of Gleason grade 1 prostatic adenocarcinoma*. *Human pathology*, 2001. **32**(4): p. 441-446.
141. Sato, S., et al., *Histone H1 expression in human prostate cancer tissues and cell lines*. *Pathology international*, 2012. **62**(2): p. 84-92.
142. Murphy, A., et al., *Heterogeneous expression of  $\alpha$ -methylacyl-CoA racemase in prostatic cancer correlates with Gleason score*. *Histopathology*, 2007. **50**(2): p. 243-251.

143. Barry, M., et al.,  *$\alpha$ -Methylacyl-CoA racemase expression and lethal prostate cancer in the Physicians' Health Study and Health Professionals Follow-up Study*. *The Prostate*, 2012. **72**(3): p. 301-306.
144. Walsh, P., *Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer*. *The Journal of urology*, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1635.
145. Kuefer, R., et al.,  *$\alpha$ -Methylacyl-CoA racemase: expression levels of this novel cancer biomarker depend on tumor differentiation*. *The American journal of pathology*, 2002. **161**(3): p. 841-848.
146. Box, A., et al., *High alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) is associated with ERG expression and with adverse clinical outcome in patients with localized prostate cancer*. *Tumor Biology*, 2016. **37**(9): p. 12287-12299.