

T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Lema TAVLI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMU TANISINDA, BAZAL HÜCRE MARKIRLARI;
YÜKSEK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL SİTOKERATİN (HMWCK) VE p63
EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı MENGELOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. H. Hasan ESEN

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
3. Prostat Kanseri Gelişiminde Genetik ve Hormonal Mekanizmalar	12
4. Prostat Kanseri Risk Faktörleri	15
5. Prostat Tümörlerinin Sınıflandırılması	19
6. Klinik Evrelemede Kullanılan Parametreler	35
7. Prognostik Faktörler	38
8. Tedavi	40
9. Materyal ve Method	42
10. Bulgular	43
11. Tartışma	53
12. Sonuç	60
13. Özet	61
14. Summary	62
15. Kaynaklar	63
16. Teşekkür	70

KISALTMALAR DİZİNİ

PSA	: Prostat spesifik antijen
HMWCK	: Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin
DHT	: Dihidrotestosteron
PAF	: Prostatik Asid Fosfataz
PCa	: Prostat Karsinomu
PIN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
LGPIN	: Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
HGPIN	: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
TURP	: Transuretral prostatektomi
PSMA	: Prostat spesifik membran antijen
PAP	: Prostat spesifik asit fosfataz
AMACR	: Alfa metil açıl KoA racemaz
ERG	: Erythroblastosis virus E 26 oncogen
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Magnetik Rezonans
GS	: Gleason Skor
KS	: Kemik Sintigrafi
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi

TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ

Tablolar

Tablo 1: Klinik evreleme

Tablo 2: Tüm olguların immunhistokimyasal incelemelerinin değerlendirilmesi

Tablo 3: HMW Sitokeratin immunhistokimyasal boyamasının sonuçları

Tablo 4: p63 immunhistokimyasal boyamasının sonuçları

Tablo 5: HMW sitokeratin ve p63 istatistiki verilerinin karşılaştırması

Sekiller

Şekil 1: Prostat bezinin zonal anatomisi

Şekil 2: Prostatik epitel hücresinin metastatik, androjen-bağımsız bir kanser hücresi haline dönüşümüne kadar geçirdiği progressif süreç

Şekil 3: PRM ve PCa

Resimler

Resim 1: Benign prostat hiperplazi bir olguya ait hematoksilin&eoziin boyalı preparat

Resim 2: Benign prostat hiperplazi bir olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat.

Resim 3: Benign prostat hiperplazi bir olguya ait p63 boyalı preparat.

Resim 4: Prostat adenokarsinomlu bir olguya ait hematoksilin&eoziin boyalı preparat

Resim 5: Prostat adenokarsinomlu olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat.

Resim 6: Prostat adenokarsinomlu olguya ait p63 boyalı preparat.

Resim 7: Prostat adenokarsinomlu olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat.

Resim 8: Prostat adenokarsinomlu olguya ait p63 boyalı preparat.

Resim 9: Prostat adenokarsinomlu olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat

Resim 10: Resim 9 daki preparatın p63 boyalı preparatı.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PCa), erkeklerde en sık görülen neoplazidir. Erkeklerde en sık ölüm nedeni olan kanserler arasında 2. sıradadır. Dünyada gün geçtikçe PCa vaka sayısı arttığından, PCa'nın nedeni ve önlenmesi ile ilgili bilgileri elde edebilmek için yapılan çalışmalara daha fazla ağırlık verilmiştir (1-7).

Kliniğe başvuran hastaları değerlendirirken önce normal olmayan rektal muayene ve transrektal USG, PSA değerleri >4 ng/ml (özellikle 4-10 ng/ml) ve hasta bilgilerinden faydalanılmaktadır. Bu durumlardan herhangi ikisi birarada olduğunda iğne biyopsi endikasyonu ortaya çıkmaktadır. İğne biyopsisi ilk olarak başvurulmuş invaziv yöntemdir. İğne biyopsisi; erken PCa tanısını koymada tercih edilir, çünkü tümörün grade ve yaygınlığı ile ilgili bilgiler sağlar.

Biyopsi örneklerinde PCa'nın histolojik tanısı patologlar için zorlanılan alanlardan birisidir. İğne biyopsilerini değerlendirirken rutinde yardımcı olarak kullanılan "biomarker" PSA'dır, bizlere PCa'nın hem tanı hem de prognozunu tahmin etmede yardımcı olur (8,9). Ama PSA hem benign hem de malign prostat epitel hücrelerinde olduğundan kanser spesifik işaretleyici değildir (10). Serum PSA seviyeleri sıklıkla prostat hipertrofisi ve prostatit gibi benign durumlarda da artmaktadır (11,12). Ama serum PSA seviyeleri yüksek olan hastalara PCa'yı ekarte etmek için biyopsi yapılmalıdır (13). Bu yüzden PSA seviyelerini destekleyen yeni serum ve doku biomarker'larına ihtiyaç vardır, bu da moleküler biyolojinin DNA'yı elde ederek insan genomundaki ekspresyonların değerlendirilmesi ile sağlanmaktadır (14).

İğne biyopsilerinde malignite tanısının konması için bazı histolojik özelliklerin birlikteliği gereklidir. Bunlar büyüme paterni, nükleer atipi, bazal hücrelerin olmaması, malign glandlarda ekstraselüler materyal varlığı gibi özelliklerdir (15,16). Morfolojik özelliklerin hiçbiri tek başına prostat adenokarsinom tanısı koymak için yeterli değildir. Ayrıca birçok benign durum; benign biyolojik davranışa sahip olmasına rağmen, PCa morfolojisini taklit eder. PCa'nın patolojik tanısının doğruluğu; daha objektif ve güvenilir tümör spesifik marker'ın kullanımı ile arttırılabilir (13).

PCa'nın mikroskopik olarak karakteristik özelliği bazal hücrelerin yokluğudur. Bu özelliği ışık mikroskopisi ile ilk gözlemleyen 1950 yılında Lewis ve arkadaşları'dır. Sonrasında 1953 yılında Totten ve arkadaşları da bunu tanısal kriter olarak kullanmışlardır.

Normal hematoksilen-eosin boyama ile de göze çarpmayan bazal hücrelerin varlığının gösterilmesi için ek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu aşamada

immünohistokimyasal boyanmalar yardımcıdır. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMWCK, 34BE12) ve p63 bu nedenle kullanılan immünohistokimyasal işaretleyicilerdir. İlk olarak Gown ve Vogel, 1984 yılında monoklonal antikeratin ile prostat bazal hücrelerinin spesifik olarak boyandığını belirtmişlerdir (17,18).

HMWCK; PCa tanısında yardımcı en yaygın olarak kullanılan bazal hücre işaretleyicisidir. HMWCK; sitoplazmik bir boya olup, PCa da asinüslerin etrafında bazal hücreler bulunmadığından immünreaktivite göstermez (17,18).

Nadir karsinom olgularında boyanma izlenirken, bazı benign olgularda boyanma izlenmeyebilir. Bu yüzden birkaç kanser için şüpheli glandlardaki bazal hücrelerin negatif boyanması bu glandların malign olduğunu göstermez (13). Bu gibi durumlarda elimizde bulunan ilgili tüm antijen ekspresyonlarını elde etmeye çalışıp, birlikte değerlendirerek yorumlamaya çalışmak en uygun olanıdır. Bu yüzden bizde bir diğer bazal hücre antikoru olan p63 antikorundan da faydalanarak sonuçlarımızı değerlendirmek istedik.

p63 geni, p53 gen ailesinin bir üyesidir, prostat bazal hücrelerini boyar ve prostat adenokarsinomunda immünreaktivite göstermez. Farklı olarak nükleer boyanma yapar.

Karsinom tanısında negatif işaretleyici kullanmanın sınırlılığı; bazı benign lezyonlarda bazal hücrelerin kesintili veya yama tarzında immünohistokimyasal boyanmanın olmasındandır. Kanser şüphesi olan birkaç gland'da HMWCK ile negatif boyanmanın olması bunların malign olduğunun kanıtı değildir; çünkü benign glandlar bu işaretleyici ile tek tip pozitivite vermemektedir. Çalışmamızda ; benign ve malign glandlardaki, HMWCK ve p63 ekspresyonlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Kloakanın ürorektal septumla bölünmesi 28. günde başlar. Rektum ve primitif ürogenital sinus, embriyonun gelişiminin 44. gününde ortaya çıkar. Primitif ürogenital sinusun mezonefrik kanala yakın olan kısmı, veziköüretal kanal halini alır, oysa mezonefrik kanaldan uzak olan kısmı gerçek ürogenital sinusa gelişir. Mesaneye komşu olan ürogenital sinus (pelvik üretra) daralır, prostatik ve membranöz üretranın aşağı kısmını oluşturur. Embriyolojik olarak pelvik üretranın kranial yarısı, endodermal ürogenital sinustan çıkar. Arka kısımda, mesaneden kaynağını alan mezonefrik mezodermin bir kısmı, pelvik üretrayı içine alır. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, mezenkim düz kaslara dönüşür, bu düz kaslar da mesane ile devam eder. Pelvik üretranın kaudal yarısı tamamen ürogenital sinustan kaynaklanır (19). Gebeliğin 10-12. haftasında prostatın duktal ağ örgüsü, solit epitelyal prostat tomurcuklanmalarından meydana gelir. Prostat tomurcukları, mesanenin hemen altında, sinus ürogenitalisin endodermal epitelinden kaynaklanır ve mesanenin etrafına penetre olurlar. Prostat kanalları hızla uzar ve dallanır (19,20).

Verumontanumun her iki yanında ürogenital sinusun posterior tarafında birleşmiş bir şekilde 5 tane epitelyal tomurcuk oluşur ve bunlar daha sonra prostatı oluşturmak üzere mezenkime invaze olurlar. Tomurcuklar tepede birleşerek prostatın mezoderm orijinli iç zonunu oluşturur. Aşağı tomurcuklar ise prostatın dış zonunu oluşturur ve endoderm orijinelidir. Bu potansiyel olarak önemlidir, çünkü kanser primer olarak dış zondan kaynak alırken, BPH'in orijini iç zondur. Prostatın her iki zonu üretranın etrafında konsantrik bir daire olarak gelişir. Dış yandaki uzun dallanmış kanallar, gerçek prostat dokusunun dıştaki kalın tabakasını oluşturur. Merkez kısmı mukozal ve submukozal glandları, ejakulator kanalları ve prostatik utrikulu içerir (21).

Prostatın büyümesi ve gelişmesi, gestasyonun aşağı yukarı 8. haftasında başlayan, fetal testislerden androjen üretimine bağlıdır. Wolf kanalından köken alan organların gelişimi sadece testosterona bağlı olduğu halde, ürogenital sinusun diferansiasyonu, 5 α redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona(DHT) bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Gebeliğin 4. ayında prostat iyice farklılaşır (19,22).

Prostatik utrikul Müller kanalının kalıntısıdır ve verumontanumun içinde bulunur. Küçük bir kese şeklindeki utrikulun orifisi verumontanumun merkezindedir. İki ejakulator kanalın orifisleri bu orifisin yanlarına açılırlar. Utrikulun boyu 1-5 mm arasındadır, fakat

11 mm kadar olabileceği de bildirilmiştir. Wolf kanalından orijinini alan prostatik loblar androjen stimülasyonu, Müller kanalından kaynaklanan prostatik utrikul ise östrojen stimülasyonu altında gelişir (23).

2.2. Büyüme ve Gelişimi

İnsanda prostatın histolojik olarak büyüme ve gelişimi 3 dönemde incelenebilir;

1- Doğumdan önce ve yenidoğanda,

2- Pubertede,

3- Gelişim yaşlarında (24).

Gebelik esnasında ve doğumdaki prostatın gelişmesinde histolojik çalışmalar esas alınmıştır. Gelişim esnasında prostat tubuluslarında önemli derecede sayı artışı vardır ve bu hayatın ilk ayında devam eder. Sonradan zaman içinde gerileme görülür. Sekresyon kapasitesi gebeliğin son haftalarına kadar artarak devam eder. Bu aşamada tüp lümenlerinin bir çoğunda konjesyonla birlikte sekret yapımı gözlenir. Prostatın histolojik incelemesinde, özellikle duktal epitel, verumontanum ve utrikulda squamöz metaplazi belirgindir. Doğumdaki bu tablo, 6-7. haftalarda gözden kaybolur. Puberte öncesinde prostatta yaygın duktal sistem hiperplazisi vardır. Swyer hiperplazi gelişmesinin sadece prostatın santral bölgesinde bulunduğunu söyler. Gelişim çağlarında prostatik duktus tomurcuklarının uçları daha çok açıklık göstermektedir. Bu dönemde bezdeki stromal komponent, epitelyal komponentten daha fazladır (24).

Prostatın 1- 10 yaşları arasındaki ortalama ağırlığı 1.4 ± 0.4 gramdır (25). Pubertede gelişim stimülasyonuna bağlı olarak kanalların uçlarında genişlemeler görülür ve uzun kolumnar epitelyumlu alveoller gergin hale gelir. Bu esnada hücrelerde sekretuar aktivite bulunduğu kabul edilmektedir (24).

Pubertedeki prostat dokusunda epitel yapı, stromal yapıdan fazladır. İnsanlarda 11-20 yaşlarında prostatın ortalama ağırlığı 10.8 ± 3.8 gramdır. Hayatın ikinci ve üçüncü on yılında prostatta alveoli sayısındaki artışa uygun, boyutlarda da artış meydana gelmektedir. Üçüncü on yılda alveol epitel kıvrımlarında artış görülür. Hayatın beşinci ve altıncı on yılında ve daha sonraki devrelerde bu kıvrımlı görünüm azalır, kistik dilatasyon eğilimi ortaya çıkar. 20 yaşından sonra prostatik alveolide genellikle amilaz cismi artar. 21-30 yaş grubunda prostatın ortalama ağırlığı 18 ± 4 gramdır. 60 yaşına kadar sadece birkaç gram artış görülür. 60 yaşlarında prostatın ağırlığı giderek artar, 71-80 yaş grubunda 30 ± 1.3 gram ve 81-90 yaş grubunda ise 30.8 ± 2.8 gram olmaktadır (24,25).

2.3. Anatomi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesur bezidir. Yaklaşık 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında iri bir kestane büyüklüğünde olan bu organ, yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Prostat, embriolojik olarak içinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından menşeyini alır. Bu nedenle büyük bölümünü bez dokusu küçük bölümünü kas ve bağ doku oluşturur. Bu oran yaşa göre değişir. Pelvis boşluğunda bulunan prostat, symphysis pubis'in arka tarafında, rektumun önünde, diafragma ürogenitale'nin yukarısında ve mesane'nin de aşağısında bulunur. Prostat'ın 'basis prostate' denilen tabanı, 'apeks prostate' denilen tepesi ile 'facies anterior', 'facies posterior' ve 'facies inferolateralis' denilen üç yüzü bulunur. Apeks prostate, aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale'nin üst yüzeyine oturur. Prostat'ın posterior yüzü ile rektum arasında gevşek bir bağ doku bulunur. Anüs'den yaklaşık 4 cm yukarıdadır. Bu gevşek bağ doku nedeniyle, rektal tuşe ile rektum duvarı üzerinde rahatlıkla hareket ettirilebilir. PCa vakalarında bu duvar oynatılamadığı gibi arka yüzde bulunan olukta hissedilemez. Facies anterior ile symphysis pubis arasında yaklaşık 2 cm mesafe vardır ve bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile yağ doku bulunur. Belirgin olan facies inferolateralis'i musculus levator ani'nin ön kısmı örter, ikisi arasında da bir ven pleksusu vardır.

Prostatı dış taraftan 'kapsüla prostatika' denen fibröz bir kapsül sarar. Bu kapsül bir çok bölme göndererek prostatı 40-50 lobçuğa ayırır. Bu lobcukların bir kısmının kanalları birleşerek, bir kısımda müstakil olarak 15-20 delikle sinus prostatikus'a açılır. Kapsüla prostatika kısmen vaskülerdir ve arka bölümünde damarsızdır. Bu kapsülde dıştan fascia pelvika'dan gelen gevşek bir tabaka sarar

Kapsüla prostatika ile bu tabaka arasında pleksus prostatikus denilen bir ven ağı bulunur. Bu ven ağı prostatın her iki yanında ve alt kısmında bulunur.

Prostat'ın içinden üretra maskulina ve duktus ejakulatorius geçer. Üretra, prostatın ön 1/3 ü ile orta 1/3 ünün birleşme yerinde seyrederek. Duktus ejakulatorius ile arka yüzün üst kısmından girerek pars prostatika üretra'nın orta kısmına açılır.

Arterleri: A. iliaca internanın dalları olan a. vesicalis inferior ve a. rectalis media'dan beslenir.

Venleri: Prostat'tan çıkan venler prostatın alt ve yan taraflarında pleksus prostatikus denilen bir ağ oluşturur. Bu ven ağı kapsüla prostatika ile fasial kılıfı arasında bulunur ve v. iliaca interna'ya drene olur. Ayrıca pleksus vesicalis ve pleksus vertebralis ile de bağlantısı vardır.

Lenf drenajı: Başlıca nodi lymphatici iliaci interni ve nodi lymphatici sacrales'e drene

olur. Arka bölümden ayrılan bir kısım lenf damarları mesanenin lenf damarları ile birlikte nodi lymphatici iliaci eksterni'ye açılır.

Sinirleri: Parasempatik lifleri n.splanchnici pevici den (S 2-4) ,sempatikleri ise pleksu hypogastricus inferior'dan gelir (26).

2.4. Histoloji

Erişkinde normal prostat, fibromuskuler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Gland lümeni ise 40 micron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir. Glandüler kompeneti ise duktus ve asini yapıları meydana getirir. Duktus kompenenti de iki bölümde ele alınır.

1-) Major (large , primer , eksretuar),

2-) Minör (sekonder , periferel) (1).

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

A. Epitelyal Hücreler: 4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

1. Sekretuar Hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijenin (PSA) sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Ultrastrüktürel olarak 4 tipi vardır;

(a) immatür inaktif hücre,

(b) matür aktif hücre,

(c) matür inaktif hücre veya istirahat hücresi,

(d) dejenere hücre.

Sekretuar hücreler, granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuar hücreler farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması gösterirler. Keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikor yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir (27). Prostatik sekresyon nötral mukosubstantlardan oluşur. Prostat adenokarsinomlarında sekresyon nötral ve asidik olmak üzere mikstir (1)

2. Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Bunlar sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 (27),HMWCK , CK8.12, 312 C8-1 ve güçlü olarak da antikeratin antibody 903 ile boyanır. Fokal olarak androjen reseptörleri ile

güçlü boyandıkları gösterilmiştir (1). Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (28). Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca, skuamöz, değişici ve müsinöz epitele dönüşme yetenekleri vardır.

3. Değişici Epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4. Nöroendokrin Hücreler: Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. İlk kez Pretl tarafından tanımlanmışlardır. Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler. Ayrıca bu hücreler PSA ortak boyanması gösterirler. Bu da bize tarif edilen hücrelerin sekretuar hücrelerden orijin aldığını düşündürmektedir. Fakat bu hücreler androjen reseptörü yönünden negatiftirler (1, 29).

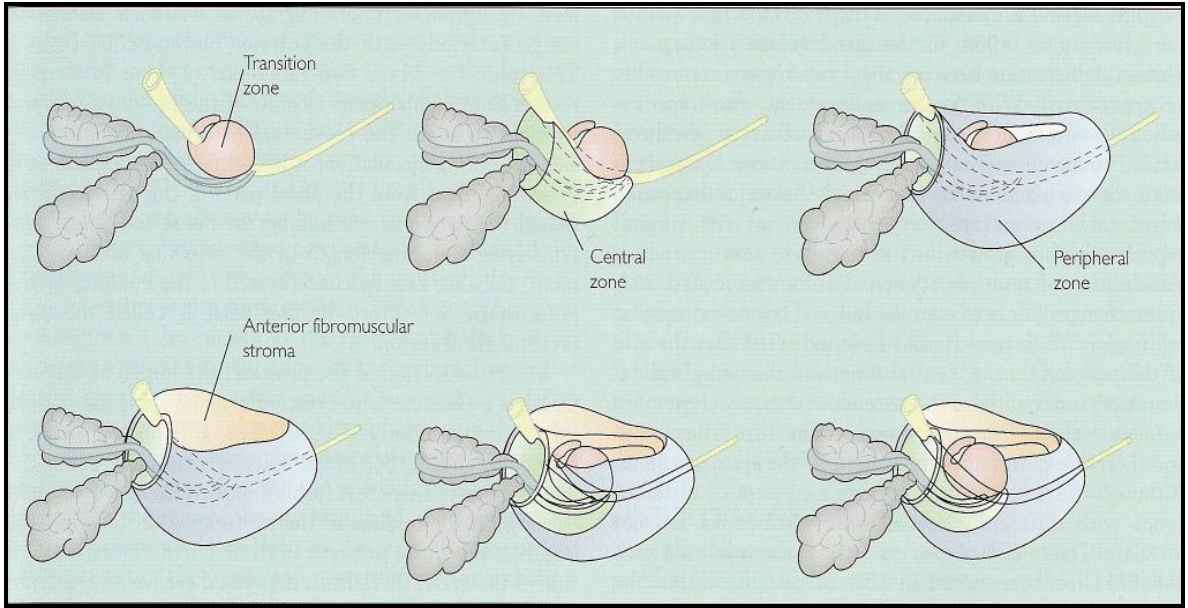
B. Stroma : Stroma, fibröz ve muskuler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30-70 ini oluşturur. Belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Kapsül, glanda sıkı yapışmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Muskuler doku esas olarak düz kasdan yapılmıştır. Üretranın ventralinde bir düz miyosit tabakası fibromuskuler septum içindeki esas kas kitlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ek olarak, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, derin perineal pošta inferiora doğru üretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromuskuler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından inerve edilen bu kasın, krista üretralis geriye, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabilir ve dolayısıyla ejakülasyon öncesi dönemde bu bölge, seminal sıvıyı (3-5ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (1, 30,31).

2.5. Zonal Anatomi

Home 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral loptan oluştuğu düşünülmekteydi. 1912 de Lowsley, embriolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 5 prostatik lobun olduğunu savumuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul gördü. 1954 te Fransk zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal'de 1968 de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (22,32). McNeal'e göre, prostat, anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferal zondan oluşmaktadır. Transizyonel zon ve santral zon arasındaki ayrımı yapmak zordur ve patoloğlar tarafından çoğu defa bu ayrım yapılamamaktadır. Benign hiperplazi transizyonel zondan, karsinom ise çoğunlukla periferal zondan gelişmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta hem

benign hiperplazinin hemde karsinomun bütün zonlardan köken alabileceğidir.

Transrektal ultrasonografik olarak prostat glandüler ve nonglandüler olarak iki bölgeye ayrılabilir. Glandüler elementler Mc Neal'in transizyonel, santral ve periferal zonlarında yer almaktadır. Nonglandüler elementler ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapı prostatın 2/3 ünü stroma ise 1/3 ünü oluşturmaktadır. Glandüler yapının % 70-80 i periferal zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferal zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95 ini içerirler. Geriye kalan %5-10 luk dilimde transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanum da yer almaktadır (22).



Şekil 1 : Prostat bezinin zonal anatomisi (22)

2.6. Prostat Bezinin Fonksiyonu

Prostat bezi sitrat iyonları, kalsiyum, fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vasa deferensle eşzamanlı olarak kasılırlar. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenesi için çok önemli olabilir. Çünkü, vasa deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle, spermin fertilitte özelliği baskılanabilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları da asidiktir (pH=3.5-4.0). Sperm, ortam pH'sı 6.0 ile 6.5' a ulaşana kadar optimal hareketliliğini göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artması olasıdır (33).

2.7. Prostat Kanseri Etiyopatogenezi

PCa nedeni olarak, hava kirliliği, kadmiyum gibi çeşitli çevresel faktörler, kronik prostatit gibi enfeksiyonlar ve bazı virüsler suçlanmıştır. Ancak, hiçbirinin kesin olarak PCa'ne yol açtığı kanıtlanamamıştır. PCa ların heterojenitesi, etyolojide tek bir faktörden çok, multifaktöriyel kaynaklı olduğunu göstermektedir. Tarama testlerine bağlı olarak yeni olguların teşhisinde ve insidansında artma beklenmektedir (34,35).

PCa olgularının %95 i 45-89 yaş arasında teşhis edilmektedir. Ortalama tanı konulma yaşı 72 dir. Erkeklerde PCa epidemiyolojisi, kadınlardaki meme kanserine benzerlik gösterir. Her iki kanser de kendi cinslerinde en çok teşhis edilen kanser türleridir ve akciğer kanserinden sonra en çok ölüme yol açan kanserlerdir.

Bu tümörler erken dönemlerde hormon bağımlı olup insidansları yaşla birlikte dramatik olarak artmaktadır. Kadınlar ve erkekler pozitif aile öyküsüne sahip iseler, bu hastalıklara normal popülasyona göre daha sık ve daha erken yaşlarda yakalanmaktadır. PCa hastalarının yaklaşık yarısı tanı konulduğunda metastatik evrede olmaktadır ve dolayısıyla da kür şansının olmadığı evrededir. Erken evrede saptanan vakalarda kür şansı yüksektir ve sağlık politikaları açısından bakıldığında maliyetleri oldukça düşürücüdür. Başarılı kanser önleyici çalışmalarının geliştirilebilmesi hastalığın etiolojisini anlamak ve kanser oluşumuna katkıda bulunan faktörler hakkında bilgi sahibi olmak ile daha da hızlanacaktır (35, 36).

2.8. Tümör Biyolojisi

Kanser, hücrelerin şekli, büyüklüğü ve çekirdeğinde önemli değişikliklere yol açan yapısal bir düzensizlik ile karakterizedir. Hücresel yapıdaki bu belirgin farklılaşma pleomorfizm olarak adlandırılır. Hücrelerin lipid yapıları ve eriyebilir özellikteki kısımları uzaklaştırıldıktan sonra geride kalan doku, matriks sistemi adını alır ve birbirine bir ağ şeklinde geçmiş olarak bulunan hücresel bir iskelet sistemidir. Bu yapıda ortaya çıkan değişiklikler pleomorfizmden sorumludur. Hücresel matriks sistemi oldukça dinamik bir yapıdır ve hücre içi kemo-mekanik hareketlerden olduğu kadar hücrenin tamamının motilitesinden de sorumludur. Kanser hücreleri canlı iken izlendiklerinde bunların oldukça dinamik oldukları ve hareket yeteneğine sahip oldukları görülür. Bu ise kanser hücrelerinin çevre dokuya invazyon veya uzak metastaz yapmalarına olanak sağlar. Bu nedenle hücre motilitesi kanser hücrelerinin önemli bir fenotipik özelliği olup bu hücreleri normal hücrelerden ayırd eden ve ölüme sonuçlanan metastatik yeteneğin ortaya çıkmasına yol açar (37).

Kanser hücrelerinin diğere önemli fenotipik özelliğı gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda çoğu kez aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresele heterojenite görülebilir. Genetik yapıda görülen bu olağüstü karışıklığa ‘pleiotropizm’ adı verilmektedir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok farklı yeteneklere sahip olmasını ve en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar (37,38).

Sonuç olarak, multisellüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan ve yukarıda belirtilen fenotipik özellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonlarından dolayı ortaya çıkar. Karsinogenez olayı temel olarak 3 aşamada gerçekleşir;

1-) Başlangıç, 2-) Yerleşme, 3-) İlerleme.

Önemli olan sorulardan bir tanesi, bu karsinojenik ajanlar tarafından oluşturulan değişikliklerden etkilenen hedef moleküler yapıların neler olduğudur. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bu hedefin iki ana gen grubu olduğunu göstermektedir. Bunlar;

1-) Protoonkogen / onkogen ve,

2-) Tümör süpressör genlerdir.

Bu genler normalde hücreler içinde zaten mevcuttur. Fakat karsinojenik süreç içinde bunların aktive (onkogen) yada inaktive edilmeleri (tümör baskılayıcı gen) gerekmektedir.

Kanser gelişiminin ilk aşaması oldukça yaygın bir olay olup sıklıkla spontan olarak da ortaya çıkabilir. Hücre siklusunda normal şartlarda DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan ve tamir sistemleri tarafından farkedilmeyen DNA yapım hataları (spontan mutasyonlar) vardır. Oldukça yüksek olan bu mutasyon oranına rağmen kanser gelişiminin nadir görülmesi, neoplastik olayın pek çok aşamaya gereksinim göstermesinden dolayıdır (39, 40).

Tümör gelişiminde ikinci aşama olan ‘yerleşme’ safhasında ise, daha ziyade gen ekspresyon anormallikleri dikkati çekmektedir. Onkogenler, geniş tanımı ile; hücrelerden eksprese edildiklerinde dominant biçimde malign fenotipin ortaya çıkmasına yol açan genlerdir. Yani onkogenler, hücrelerin çoğalması yönünde uyarıcı etkiye sahiptirler. Tümör baskılayıcı genler ise, tam tersine çoğalmayı inhibe edici etkiye sahiptirler. Bugünkü bilgilerimizin ışığı altında kanser hücresinde birden fazla ve birbirini izleyen mutasyonların ortaya çıkışının tümör oluşumunun esasını teşkil ettiğı düşünülmektedir (41, 42).

Mutasyon sonucu normal reseptöre göre bir bölümü eksik bir reseptör sentez edilmekte ve reseptöre bu bağlanacak büyüme faktörü olmasa bile reseptör devamlı aktif halde bulunmaktadır.

Büyüme faktörü reseptörlerinin devamlı olarak dışarıdan (ekstrasellüler ortamda bulunan büyüme faktörleri ile) yada mutasyon sonucu ortaya çıkan değişiklikler ile otonomik olarak uyarılması sonucunda hücre içi ikincil haberci sistemleri çekirdeğe sürekli uyarılar taşıyarak hücreyi devamlı olarak çoğalma yönünde aktive ederler. Bu türden bir otokrin uyarı sistemi (autocrin stimulatory loop) ürogenital sistem tümörlerinde kontrol dışı çoğalmadan sorumlu mekanizma olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır (43-45). Bu otokrin mekanizma ile PCa hücreleri, androjenlerin yokluğunda bile çoğalmaya devam edebilirler. Onkogenlerin reseptör dışı hücrel mekanizmalar ile malign transformasyon oluşturmasının en iyi örneklerinden bir tanesi **Ras** onkogenidir.

Ras ailesine üye hücrel onkogenler (H-ras, K-ras, N-ras) aşırı eksprese edildiklerinde ya da mutasyona uğradıklarında hücrel transformasyona yol açarlar ve pek çok malign olaydan sorumlu tutulmuşlardır (46). Ras p21 onkoproteininin özellikle ileri evre PCa'de aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu protein intrasellüler uyarı iletim sisteminin bir parçasıdır. Malign dokunun aksine normal prostat dokusunda yada benign prostat hiperplazisinde bu onkoproteine rastlanılmamıştır (46,47). Ayrıca H-ras onkogeninin varlığının PCa'de genetik instabiliteyi ve metastatik potansiyeli önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Yani bu onkogen ve protein ürünü tümör davranışı açısından büyük önem taşımaktadır.

c-myc protoonkogeni, kısa ömürlü transkripsiyon faktörünün yapımından sorumludur. Bu protein hücre bölünmesini uyarırken diğer genetik bölgeleri de kontrol ederek hücrenin büyümesinin durdurulmasına engel olur. Bu proteinin genetik mutasyon sonucu aşırı yapımı yada yapısal değişiklikler nedeniyle aktif hale gelmesi ile hücreler kontrol dışı çoğalmaya başlar. İnsan PCa'de yaklaşık %67 sinde c-myc protoonkogenin aşırı ekspresyonu saptanmıştır (48).

Ayrıca PCa'de içinde bulunduğu çok sayıda kanser türünde uyarıcı özellikte bir peptid büyüme faktörü olan TGF β 'nin (Transforming Growth Factor) aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Normal hücrelerde büyümeyi ters yönde etkileyen bu proteine karşı kanser hücreleri dirençli hale gelmişlerdir.. Ayrıca bu faktör anjiogenezisi uyarır ve kuvvetli bir immün baskılayıcı olarak tümör hücrelerinin vücudun immün mekanizmalarından daha az etkilenmesini sağlar (49,50). PCa gelişimindeki genetik immün mekanizmalar aşağıda daha detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

3. PROSTAT KANSERİ GELİŞİMİNDE GENETİK VE HORMONAL MEKANİZMALAR

3.1. Hücre Yenilenmesi

Normal prostatik glandüler hücreler düşük ve dengelenmiş hücre proliferasyonu ve ölüm hızına sahiptirler. Bu dengeli bir durum meydana gelmesini sağlar ve hücrelerin yenileriyle değiştirilmesi için gerekli süre yaklaşık 500 gün civarındadır. Bu hücrelerin yüksek dereceli (high-grade) prostatik intraepitelyal neoplastik (PIN) hücrelerine dönüşmesi muhtemelen prekürsör bir lezyondur. PCa ya doğru daha ileri dönüşüm, hücre ölüm hızındaki azalma ile birlikte görülmektedir; kanseröz lezyonlarda iki katına çıkış zamanı (doubling time) 33 gün ile 126 gün arasında değişmektedir (35).

3.2. Mutasyonlar

Tüm PCa ların %9 u ve 55 yaş altındaki olguların yaklaşık %45 inde mendelian geçiş özelliğinden söz edilmektedir, bu veri de kanser yatkınlığını açıklamaktadır. Bu çalışmalar PCa nın başlangıç dönemlerinde bu mutasyonunun önemli olabileceğini düşündürmektedir. Belki de bu gen erken yaşta görülen PCa oluşmasına katkıda bulunuyor olabilir (51).

Androjen reseptörlerinin androjenlere cevap gücü, bu genin 5' promotor bölgesinde yerleşmiş olan CAG mikrosatellitlerinin uzunluğu ile ters orantılıdır. Germ hattındaki mikrosatellitlerin boyu kısa olduğunda, hücre androjene daha çok cevap verir; böylece büyüme hızlanır. Siyah erkeklerde kısa CAG allelleri beyazlara göre yüksek prevalanstadır ve PCa olan beyaz erkeklerde kısa alleller kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında daha sık görülür (52).

3.3. DNA Metilasyonu

CAG nükleotid adacıklarının zengin olduğu genomik alanların hipermetilasyonu genin inaktivasyonuna neden olur. 17. kromozomun uzun kolunun hipermetilasyonu bu alanda yerleşmiş bir tümör supressor geninin inaktivasyonuna yol açabilir. Glutatyon S-transferaz pi geninin promotor bölgesi DNA'yı serbest radikallerin hasarından koruyan bir detoksifikasyon enzimini kodlar. PCa dokusunda bu bölge metillenir ve inaktive edilir. Normal dokuda ise böyle bir durum söz konusu değildir (35,53).

3.4. Tümör Supressor Genleri ve Onkogenler

Çeşitli tümör supressor genleri üzerine yapılan çalışmalarda 8p, 10q, 13q, 16q, 17p ve 18q kromozomlarında yerleşmiş bulunan tümör supressor genlerinin delesyonu gösterilmiştir. Klinik olarak lokalize PCa olan hastaların %70' inden fazlasında kromozom 8p22' de delesyonlar gösterilmiştir (54). Lokalize hastalığı olan olguların %36 sında ve metastatik tümör tesbit edilen hastaların %60 ında kromozom 16q delesyonu gösterilmiştir. Bu bölge, tümör supressor geni olan E-cadherin' e ait bölge olarak kabul edilmektedir. E-cadherin; bir hücre yüzey molekülüdür. Epitelyal hücreler arası ilişkiyi ve adhezyonu sağlar. Bu proteinin ekspresyonunun kaybı artmış invaziv potansiyel ile koreledir (35,55).

Japon erkeklerinde *ras* onkogeninin mutasyonlarının tümörlerin yaklaşık %25 inde bulunduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (56).

Retinoblastoma geni 13q' da yerleşmiştir ve kaybı PCa ların yaklaşık %25 inde rol oynamaktadır (35). p53 geni Kromozom 17p' bölgesinde yerleşmiştir. p53 geninin kodladığı protein hücre siklusunu G1 safhasında durdurur, böylece bu ara DNA' nın tamirine izin verir. Bu gen inaktive olursa DNA hasarlarının tamiri için gerekli zaman ortadan kalkmış olur . Bu ortam mutasyon ve proliferasyona müsait bir ortamdır. p53 mutasyonları düşük dereceli, klinik olarak lokalize kanserlerde sık değildir. Ancak %50 yi aşan oranda yüksek dereceli, metastatik tümörlerde mutant p53 görülmektedir. Bu gendeki mutasyonların hormona dirençli hastalığa dönüşüm ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (35).

p27 siklin ve siklin bağımlı protein kompleksini inhibe eder. PCa larda gleason skor, invazivlik ve anoploidi arttıkça salınım artar (1).

Her-2-neu gen amplifikasyonu PCa ların 1/3 ünde görülür ve tümör grade, stage ve nondiploid DNA içeriği ile koreledir (1).

bcl-2 gen ailesinden (*bcl-2*, *bcl-x* ve *mcl-2*) PCa larda artar (1).

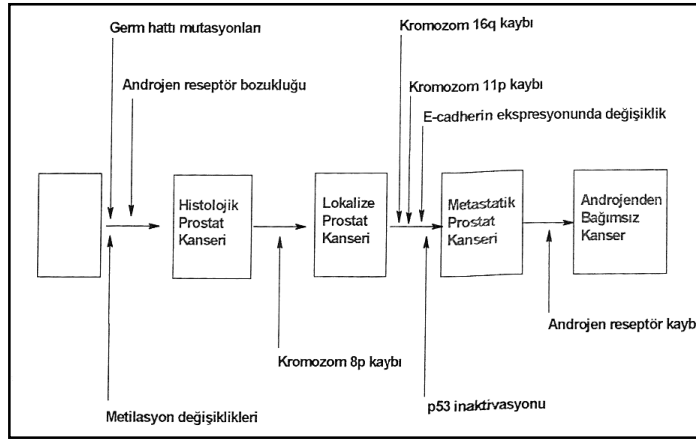
Telomeraz aktivitesi PCa larda benign dokulara göre belirgindir. Tümör stage, grade ve ploidadan bağımsızdır (1, 57).

3.5. Androjen Reseptör Mutasyonları

Prostatik büyüme için baskın uyarıcı testosterondur. Dihidrotetosteron (DHT) en aktif intrasellüler androjendir. Testosteronun çoğu testisler tarafından üretilir ve dolaşımdaki androjenlerin %10 undan daha azıda adrenal gland tarafından üretilmektedir. Prostat bezinde testosteron hücre içine diffüze olduktan sonra 5- α redüktaz ile DHT' ye indirgenir. Androjenlerin normal prostat gelişimindeki önemini destekleyen bir bulgu da

konjenital androjenik rezistans sendromlarında prostatik büyümenin yetersizliğinin yada yokluğunun görülmesidir (58).

Androjen reseptöründeki bu mutasyonun, PCa hücrelerinde androjen ablasyonunu takiben selektif büyüme avantajı sağladığı düşünülmektedir. Bu mutasyonlar androjen reseptörünün diğer büyüme faktörlerine cevap vermesini sağlıyor olabilir. Bu faktörler arasında insulin benzeri büyüme faktörü-I (ILGF-I) ve keratinosit büyüme faktörü sayılabilir. Bu büyüme faktörleri mutant androjen reseptörüne bağlanıyor olabilir ve sonuçta hücreyi androjene dirençli hale getirebilir (35).



Şekil 2: Yukarıdaki şekilde prostatik epitel hücresinin metastatik, androjen-bağımsız bir kanser hücresi haline dönüşümüne kadar geçirdiği progressif süreç görülmektedir (35).

3.6. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, normal ve kanseröz prostat dokusu büyümesinin kontrolüne katkıda bulunmaktadır. TGF- β , EGF, Fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve nöroendokrin peptidlerin hepsi prostat epitelyal hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve invazivliğini de düzenleyicidir. Düzenlenimde bu büyüme faktörlerinin etkileri epitelyal hücreler ile onların etrafındaki stromal hücreler arasındaki etkileşimler ile olur (59,60). Prostatın stromal veya mezenkimal hücreleri birçok büyüme faktörü üretmekte ve bunlar parakrin olarak epitelyal hücrelere etki etmektedirler. Yapılan çalışmalarda, kemik hücreleri prostat hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eden büyüme faktörleri ürettikleri ve prostat hücrelerinin de kemik formasyonunu stimüle edici faktörleri salıverdikleri gösterilmiştir. Böylece PCa'nın metastaz yapmak için neden kemik dokuyu tercih ettiği açıklanabilir (34,61).

4. PROSTAT KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

4.1. Yaş

PCa gelişimindeki en önemli risk faktörü yaştır. 50 yaşından sonra PCa nın görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. İnsidans ve mortalite oranları yaş gruplarında yaklaşık olarak yakın değerlerde artış göstermektedir. PCa nın %95 i 45-89 yaşlar arasında görülür. PCa genç yaşlarda görüldüğünde daha hızlı progresyon göstermektedir (62).

4.2. Aile Öyküsü

Yakın akrabalarında PCa olan erkeklerde hastalığın insidansının artmış olduğu bildirilmektedir (51). Erken başlangıç gösteren PCa nın otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir yüksek risk alleleline bağlı olabileceği, bu hastaların tüm PCa lı hastalar içinde yaklaşık %9 luk bir oranı, ortalama yaş altındaki hastalar içinde de yaklaşık %45 lik bir grubu oluşturduğu bildirilmiştir. irinci dereceden akrabasında PCa olan bir erkekte bu hastalığın gelişme riski 3-4 kez artmaktadır (63).

Thiessen, meme karsinomu olan kadınların akrabalarında PCa insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (64). PCa lılarda yapılan sitogenetik incelemelerde 1, 7, 8, 10, 16 ve Y kromozomlarında yapısal ve sayısal anormalliklerin olduğu saptanmıştır. Trisomi 7 ve Y kromozom kaybının en sık rastlanılan anomali olduğu belirtilmiştir (65).

4.3. Irk

Klinik olarak belirgin olan PCa ların ırklar arası insidansında farklılıklar vardır. Klinik olarak PCa nın insidansı ve mortalitesi doğu ırklarında düşüktür buna karşılık İskandinav kökenlilerde daha yüksektir. ABD' de yaşayan siyah erkeklerde hastalığın insidansı beyaz ırka göre daha yüksek bulunmuştur. Siyah erkeklerde hastalık daha geç evrede teşhis edilmekte ve sağ kalım oranları daha düşük görülmektedir. Tüm evreler için 5 yıllık sağkalım oranı siyah erkekler için %62, beyaz erkekler için ise %72 dir. (35). Uzakdoğuda yerleşik bulunan fertleri için sarı ırka ait değerler, siyah ve beyaz ırk arasındadır. Batı ülkelerine yerleşen Uzakdoğulularda hastalık insidansı anavatanlarında yaşayan toplumlarına göre biraz daha yüksek saptanılmıştır (35,66).

4.4. Diyetle Alınan Yağ Miktarı

Diyetle fazla yağ alınmasının PCa ya yakalanma riskini arttırdığına dair görüşler tartışmalıdır. Diyetle alınan yağın, seksüel hormonların üretimini değiştirerek PCa oluşma

riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Bu teoride yalnızca diyet yağına değil A, D, E vitaminlerine ve çinko gibi eser elementlere de değinmektedir. Çeşitli çalışmalarda diyetle alınan yağ miktarı ile yüksek ve düşük risk bölgeleri arasındaki ilişki incelenmiş ve total yağ alımının PCa dan ölüm oranıyla korelasyon gösterdiği ve aradaki ilişkinin de meme karsinomu ile yağ alımı ilişkisine benzediği görülmüştür (35,36). Örneğin; Japonların geleneksel yiyeceklerinde yağ oranı düşüktür, Japon erkeklerinde PCa görülme sıklığı oldukça düşüktür. Beslenme alışkanlıkları batılılaşan Japon erkeklerinde hastalığa yakalanma oranını yükseltmektedir. ABD' ye yerleşen Japon'larda PCa insidansı, Japonya'da yaşayanlara göre daha yüksektir (35). Yine bazı çalışmalarda yüksek yağ tüketimiyle PCa arasında ilişki olduğu iddia edilirken (67), bazılarında ise bu ilişkiyi destekleyecek bulgu saptanamamıştır (68).

4.5. Hormonlar

Testosteron normal prostat epitelinin büyümesi için gereklidir. PCa gelişimiyle steroid hormonlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, yağsız ve liften zengin beslenmenin erkek seks hormonları metabolizmasını etkileyerek dolaşımdaki testosteron düzeyini azalttığı bilinmektedir. PCa lı hastalarda testosteronun dolaşımdaki yüksek seviyeleri devamlı olarak gözlenmemektedir. Ancak diğer hormonların özellikle de prolaktin ve östrojenin prostat bezi metabolizmasında henüz tanımlanmamış roller oynadıkları düşünülmektedir (35).

Genç siyah ırk erkeklerde dolaşımdaki testosteron düzeyi beyaz ırk yaşlılarına göre %15 daha yüksektir ve bu fark da siyah ırkta PCa ya yakalanma riskinin daha yüksek olmasını açıklamaktadır. PCa lı vakaların yaklaşık %15 i östrojene dirençlidir. Bu durumda PCa gelişimindeki hormonal teoriyi zayıflatmaktadır (35).

Huggins ve Hodges'in 1941 de metastatik PCa lı hastalarda kastrasyonun veya östrojen uygulamasının kanserde regresyona yol açtığını ortaya koymalarını takiben yapılan bir çok gözlem androjenlerin PCa gelişimine etkisi olduğunu düşündürmüştür (69).

4.6. Vazektomi

Giovanucci ve arkadaşları yaptıkları retrospektif ve prospektif geniş çalışmalarda vazektominin PCa ya yakalanma riskini 1,2-2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Özellikle 35 yaşın altında uygulandığıda riskin daha yüksek olacağı vurgulanmaktadır. Howards ve arkadaşları ise bu ilişkideki biyolojik açıklamaların yetersiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Sidney ve arkadaşlarının 1987 de, Rosenberg arkadaşlarının da 1994 te yaptıkları diğer

çalışmalarda PCa ile vazektomi arasında ilişki bulunamamıştır. Eğer vazektomi, artmış PCa riskiyle ilişkili ise de, bu risk düşük görülmektedir (35,70).

4.7. Kadmiyum Alımı

Kadmiyum sigara dumanında ve alkalin pillerde bulunan bir eser elementtir. Kaynak ve elektro kaplama işlerinde çalışanlar bu elemente yüksek seviyelerde maruz kalma riski taşırlar. Kipling ve Waterhouse tarafından 1967 de, 1976 da Lemen ve 1990 da Elghany' nin yaptıkları çalışmalarda PCa ile kadmiyum alımı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Kadmiyumun çinko ile etkileşerek PCa riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Çinko multiple intrasellüler metabolik yollarda görevli bir eser elementtir ve prostat bezi dokusunda yüksek miktarlarda bulunur (35,70).

4.8. Vitamin A Alımı

Vitamin A, yağda çözünen bir vitamindir ve epitelyal hücrelerin normal diferansiasyonu, fizyolojik büyüme, görme fonksiyonu ve üreme için esansiyeldir. Deneysel model sistemlerinde vitamin A eksikliğinin çok çeşitli tümörlerin oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve hayvan çalışmalarında retinoid suplementasyonunun deneysel olarak indüklenmiş PCa da azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bu bulgulara karşıt olarak bazı çalışmalarda Hirayama, Kolonel, Ohno, Mettlin ve Mills artmış vitamin A alımının, PCa ya yakalanma riskini arttırdığını bildirmektedirler. Japonya ve diğer düşük risk bölgelerinde vitamin A'nın esas alım kaynağı sebzelerdir. ABD' de ve diğer yüksek risk bölgelerinde ise vitamin A çoğunlukla hayvansal gıdalardan alınmaktadır. Artmış vitamin A alımıyla birlikte olan PCa'nın belki de daha ön planda artmış hayvansal yağ alımına bağlı olabileceği de düşünülmektedir (35).

Vitamin A ve PCa ilişkisi ile ilgili literatürde oldukça farklı neticeler bildirilmiştir. Graham (71), vitamin A tüketimi ile 70 yaş üzerindeki erkeklerde PCa gelişimi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş, ancak bu durum daha genç erkekler için gösterilememiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise vitamin A ile PCa riski arasında negatif ilişki belirlenmiştir. Reichmann (72), prospektif bir çalışma ile düşük serum vitamin A düzeyinin yaştan bağımsız olarak PCa riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Mettlin (67) ise yüksek beta-karoten düzeyinin 68 yaş ve altı erkeklerde koruyucu etkisi olduğunu öne sürmüştür.

4.9. Vitamin D Alımı

PCa güneşin çok az görüldüğü Kuzey ülkelerinde, ekvatora yakın olan bölgelerle karşılaştırıldığında çok daha sık görülmektedir (35,36). PCa mortalite hızı ABD' nde ultraviyole radyasyonla ters orantılıdır ki, bu da vitamin D' nin sentezi için gereklidir. Vitamin D' nin laboratuvar koşullarında kültürdeki PCa hücrelerinin büyümesini yavaşlatıcı etkisi vardır (35).

4.10. BPH

Yeni bilimsel kanıtlar BPH ve PCa' nın birbirlerinden bağımsız olgular olduğunu ileri sürmektedir. Her iki hastalığın yaşlanma ile birlikte sıklığı da artmaktadır. Her iki hastalık için de benzer çevresel etkilere maruziyet söz konusudur (66).

Albarran ve Dossot'un ilk gözlemleri ve daha sonraları Armenian ve arkadaşlarının çalışmaları PCa' nın BPH' lılarda daha sık olduğunu akla getirmektedir. Armenian ve arkadaşlarının geniş bir seri üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 yıl boyunca izlenen BPH' lı 345 hastada PCa oranının yaşıt hastalara göre 3.7 kez daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Greenwald ve arkadaşları bu bulguları kabul etmemişlerdir. 838 hasta ve yaşıtı 802 kontrol deneği 11 yıl boyunca izlenmişler ve yapılan çalışma sonucunda PCa insidansını hasta grubunda %2.9, kontrol grubunda ise %3.2 oranında saptamışlardır (66). Bu durum da bir önceki söz edilen çalışma ile ters düşmektedir.

Ayrıca atipik adenomatöz hiperplazi ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) gibi preneoplastik olduğu düşünülen lezyonların, BPH ile PCa arasında bir bağ olabileceğine dair görüşler de mevcuttur (73).

4.11. Enfeksiyöz Ajanlar

Cinsel yolla bulaşan, gonore gibi hastalıklarla PCa arasındaki ilişki de spekülatiftir. PCa doku örneklerinde virüslere ve virüs partiküllerine rastlanmıştır. HSV Tip II, SV-40, CMV gibi virüslerin etken olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada da HSV Tip II antikoru, PCa hastalarında %71, BPH' lı hastalarda ise %66 pozitif bulunmuştur. RNA viral partikülleri de invitro koşullarda prostat doku kültürlerinde tespit edilmiştir. RNA virüslerinin PCa da onkogen p21 H-ras ürettikleri gözlenmiştir. (70)

4.12. Sigara

Sigaranın bir çok kanser ile ilişkisi olmasına rağmen PCa ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulamamıştır (70).

5. PROSTATİK TÜRÖR SINIFLANDIRILMASI (WHO 2002) (74).

Epitelial TÜRÖrler

Glandular Neoplazmlar

- Asiner adenokarsinom
- Atrofik
- Psödohiperplastik
- Foamy
- Kolloid
- Signet ring
- Onkositik
- Lenfoepitelioma benzeri
- Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom
- Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)
- Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PIN III)
- Duktal adenokarsinom
- Kribriform
- Papiller
- Solid

Ürotelyal tÜRÖrler

- Üretelyal karsinoma

Skuamoz tÜRÖrler

- Adenoskuamoz karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom

Bazal hücre tÜRÖrleri

- Bazal hücre adenomu
- Bazal hücreli karsinom

Nöroendokrin TÜRÖrler

- Adenokarsinom içerisinde endokrin differensiasyon
- Karsinoid tÜRÖr
- Küçük hücreli karsinom
- Paraganglioma
- Nöroblastoma

Prostatik Stromal Tümörler

- Malign potansiyeli belli olmayan stromal tümör
- Stromal Sarkom

Mezenkimal Tümörler

- Leiomyosarkom
- Rabdomyosarkom
- Kondrosarkom
- Malignant fibröz histiositoma
- Malignant periferik sinir kılıfı tümörleri
- Hemangiom
- Kondrom
- Leiomyom
- Granular cell tümör
- Hemangioperisitom
- Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid Tümörler

- Lenfoma
- Lösemi

Miscellaneous Tümörler

- Kistadenoma
- Nefroblastoma
- Rabdoid tümör
- Germ hücre tümörleri
- Yolk sac tümörleri
- Seminom
- Embriyonel karsinom
- Teratom
- Koryokarsinom
- Berrak hücreli adenokarsinom
- Melanom

Metastatik Tümörler

5.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

İlk olarak 1969 yılında McNeal, sonrasında 1986'da McNeal ve Bostwick tarafından, prostat adenokanserinin prekursor lezyonu tanımlanmıştır.

Histolojik patern intraduktal displazidir ve arkitektürel olarak farkedilmeyen gland ve duktusların sitolojik atipili hücreler ile döşenmesidir. Otopsilerden elde edilen bilgilerde intraduktal displazi ile buna komşu prostat dokusundaki karsinomun birlikte bulunması yüksek korelasyona dikkat çekmiştir. İstatiksel olarak hafif displazi kanserle korele değildir. Önceleri lezyon sekretuar hücrelerdeki değişikliklere bağlı olarak 3 grade 'e ayrılmıştır.

Grade I intraduktal displazi (hafif displazi); düzensiz fokal kalabalıklaşma ve çok katlılığın yanında artmış nükleus boyutu ve çeşitliliği ile karakterizedir.

Grade II intraduktal hiperplazi (orta displazi); grade I' e benzer özellikler vardır, bunun yanında diğer bulgular ise hiperkromatizm ve belirgin nükleollü nadir hücrelerdir.

Grade III intraduktal hiperplazi (ağır displazi); prostatik karsinomda bulunan nükleol benzeri çok sayıda büyük nükleollü hücre içerir. Bazal hücre retansiyonu intraduktal displazinin karakteristik ve tanısal özelliğidir. Sonradan McNeal ve Bostwick tarafından hazırlanan kriterler genel olarak kabul edilmiştir fakat bu lezyonların terminolojisi ve gruplandırılması değişmiştir. 1989'daki konsensus konferansında displazi terimi PIN ile değiştirilmiştir(74). Yeni terminolojide PIN I; hafif displazi, PIN II; orta displazi, PIN III ise ağır displazidir. PIN I ile karsinomun ilişkisinin olmadığı bulunduktan sonra, konsensus konferansında PIN II ve PIN III; HGPIN, PIN I ise LGPIN olarak isimlendirilmiştir.

LGPIN 'de prostatik karsinom özellikleri yoktur, bu yüzden çoğu otör düşük dereceli PIN terimini raporlarında kullanmamaktadır. Düşük ve yüksek dereceli PIN'in sitolojik özellikleri sabit olmasına rağmen, arkitektürü yassılaştırmış epitelden, florid kribriform proliferasyona kadar değişken spektrum gösterir. Sıklıkla birlikte olan dört arkitektürel patern vardır;

- 1- mikropapiller
- 2- kümelenen (tufting)
- 3- düz (flat)
- 4- kribriform.

Bu dört pattern sıklıkla bir arada bulunmaktadır, yüzeysel olarak memede tariflenmiş intraduktal neoplazilerine benzer: kribriform, mikropapiller, kümelenmiş, yassılaştırmış paternler. Bu çeşitli arkitektürel paternlerin tanınmasının belirgin bir klinikopatolojik önemi yoktur.

PIN' in histolojik varyantları;

A. Taşlı yüzük varyantı; Taşlı yüzük hücreli HGPIN oldukça nadirdir, rapor edilen 3 olgu mevcuttur. Tüm olgularda taşlı yüzük hücreli PIN ; komşu, invaziv taşlı yüzük hücreli karsinoma eşlik etmektedir. Histolojik olarak PIN hücresi nükleusunun iter. Vakuoller histokimyasal olarak; Müsin negatifirler (Müsikarmin, Alcian mavisi, PAS).

B. Müsinöz varyant; Müsinöz HGPIN; “flat” büyüme paternine neden olan, PIN glandını genişletip, içini mavi konsantre müsin ile doldurmuş intralüminal kitlelerden oluşur. Bu nadir bir paterndir, 5 olgu bildirilmiştir. müsinöz adenokarsinom değil de, komşu, invaziv, tipik asiner adenokarsinom eşlik eder (Gleason skor 5-7).

C. Köpüksü varyant; Köpüksü varyant HGPIN 2 olguda bildirilmiştir. Mikroskopik olarak; köpüksü PIN glandları geniştir, papiller çıkıntıları ksantomatöz sitoplazmalı, “bland” nükleusludur. Bir olguda geniş alanda eşlik eden Gleason grade 6 (3+3) adenokarsinom vardır, ama eşlik eden invaziv köpüksü gland adenokarsinomu yoktur.

D. Inverted varyant; “Inverted “ veya “hobnail “ varyant, mikropapiller veya kümelenen arkütektürel paterndeki HGPIN glandlarının lümenine doğru, irileşmiş sekretuar hücre nükleusunun polarizasyonudur. Sıklığı tüm PIN olgularının %1’inden az olduğu tahmin edilmektedir. 15 rapor edilmiş iğne biyopsi olgularının 6’ında eşlik eden klasik asiner Gleason skoru 6-7 olan adenokarsinom izlenmiştir.

E. Küçük hücreli nöroendokrin varyant; Küçük hücreli nöroendokrin hücrelerin izlendiği çok nadir örneklerdir. Rozet benzeri oluşumları olan küçük neoplastik hücreler glandların merkezinde izlenirken, periferinde glandular tip PIN hücreleri mevcuttur. Bir olguda eşlik eden küçük hücreli- adenokarsinom karışımı izlenmiştir. Küçük neoplastik hücreler kromogranin ve sinaptofizin pozitifdir, ultrastruktürel seviyede membrana bağlı, nörosekretuar granüller içerir.

F. Intraduktal karsinom; Kribriform HGPIN ile örtüşen özellikleri vardır ve prostat adenokarsinomunun intraduktal yayılımından ayırdedilemez. Her üç antitede bazal hücreler ile çevrili prostatik glandlardır, neoplastik hücre içerirler. Intraduktal karsinomu yüksek dereceli kribriform PIN’den ayıran ; komedonekroz içeren belirgin sitolojik atipili multipl kribriform glandların varlığıdır. Pratik olarak bu ayırım prostatektomi spesimenlerinin değerlendirilmesinde nadiren problem yaratır çünkü her zaman invaziv karsinom aynı zamanda eşlik eder. İğne biyopsi ve TURP’larda bu yöntem nadiren adenokarsinomun küçük glandları olmaksızın olabilir (74).

5.2. Histopatoloji

Prostat glandının çoğu neoplazmi adenokarsinomdur, geri kalan histolojik tipler vakaların %2'inden az bir kısmını oluşturmaktadır. Adenokarsinom tip neoplazi o kadar baskındır ki; prostat ile ilgili kullanılan adenokarsinom, kanser, tümör ve karsinom kelimelerinin tümü glandular neoplazmi göstermektedir.

Kanser hücrelerinde görülen büyük, belirgin nükleoller net olarak tanımlanmamıştır ama kritik boyut olarak 1 mikron çaptan büyük olanlar kanser hücrelerinde görülmesi beklenir. Büyük nükleoller nonneoplastik prostat dokusunda sıktır. Yapılan çalışmalarda 1.6 mikron çaptan daha büyük nükleoller histolojik olarak benign lezyonların %12-28'inde görülür ve sıklıkla dağılımları multifokaldır(75,76).

5.3. Mikroskopik İnceleme

Prostat adenokarsinomunda heterojenite ve multifokalite kuraldır ve orijin aldığı bölgeye göre subklasifikasyonun çok az pratik değeri vardır. Çoğu çalışma göstermiştir ki; örneğin transizyonel zon tümörleri taşıyan prostat glandların çoğunluğu, periferel zonda da kanser odakları içermektedir. Tersine, periferel zondan köken alan kanserlerin yaklaşık yarısında transizyonel zonda da tümör odakları mevcuttur. PCa ların çoğu periferel lobüllerdeki multipl fokusdan kaynaklanır.

Çoğu tümör bazal membran oluşturabilme kapasitesini koruyabilmektedir ve bu membranlar normalden farklı bir kimyasal birleşime sahiptir. Neoplastik glandların bazal hücreleri yoktur ve tek hücre sıralanmasına sahiptir. Bu özellik büyük glandlarda özellikle görülmektedir ama terminal dukt veya asinüs de hücre tabakalanma sayısı; bazal hücrelerini göstermek için kullanılan özel teknikler olmaksızın görülebilmesi zordur. HMWCK gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin bu konuda yardımcıdır ama tüm bazal hücreleri reaktif değildir. Bu yüzden normal histolojik preperatta, tek hücre tabakasının görünümü tümüyle güvenilir bir neoplazi kriteri değildir.

Arküektürel yapılarıdaki farklılıklara rağmen, prostatik karsinomlardaki hücreler ilginç olarak birbirlerine benzerler. İyi korunmuş dokularda hücreler; birbirine benzer, orta derecede iyi sınırlı ve amfifilikden bazofilik sitoplazmaya kadardır. Çekirdekleri yuvarlak, sadece konturlerinde hafif irregülerite vardır. Kromatin ince granülerdir, dağınıktır. Çoğu neoplastik hücrelerde büyük nükleol vardır. Sitolojik anaplazi, özellikle hücreler kribriform patern oluşturduklarında terminal duktus ve asiniden çok büyük glandlarda kolaylıkla görülür. Bu karakteristik özellikler; kötü korunmuş spesimenlerde veya iğne ile çekme sırasında oluşan kompresyon sonrasında görülebilir. Neoplastik hücreler, normal

hücrelerden daha fazla narindir, nükleusları daha düzensiz, yoğundur. Çoğu vakada, histolojik olarak değerlendirilmenin zor olduğu alanlar sıklıkla karsinom alanlarıdır. Klasik asiner adenokarsinomda; dezmoplastik veya miksoid stromal yanıt yoktur. Bu yüzden PCa da stromanın değerlendirilmesinin pek yararı yoktur. PCa stromal inflamatuvar yanıt oluşturmaz. Prostat karsinomunun değerlendirilmesinde lüminal içerik yardımcı olabilir.

Müsin; Hematoksilen ve eosin ile boyanmış kesitlerde mavi renkli sekresyonlar olarak görülür. Bunlar benign glandlarda nadiren görülürler ve görünüşleri nadiren kısmen kullanılan hematoksilen-eosin'den etkilenir. Müsinöz sekreyonlar nadiren epitelin görünümünü değiştirir, genellikle kanser diye tanımlanabilen küçük piknotik nükleuslu, atrofik sitoplazmalı hücreler olarak izlenebilirler. Bu özellikler kanserde özellikle düşük grade'li adenokarsinomda görülür (77).

Prostatik kristaloidler; yoğun, asidofilik, çeşitli geometrik şekillerde görülebilirler. Çoğunlukla iyi diferansiye karsinomlarda izlenirler, nadiren nodular hiperplazi ve kötü diferansiye kanserlerde izlenirler. PCa ların %36'ında görülmüştür. Karsinom için spesifik değildir (2,77). Fakat benign glandlardan çok kristaloidler karsinomlarda izlenir. Önemli olarak; kristaloidler sıklıkla kansere komşu nonneoplastik glandlarda izlenir. Kristaloidin sık görüldüğü kanseri taklit eden lezyonlardan biri atipik adenomatöz hiperplazidir (70,77).

Kollajenöz mikronodüller; iğne biyopsilerinde nadirdir, ama prostatektomi spesimenlerinin %13'ünde görülmüştür ve karsinomatöz glandların içerisinde olurlar, baskın olarak kollojenden oluşmuşlardır. Bu yapılar müsinöz sekresyonun organizasyonu ile oluşur.

Korpora amilasea; iyi sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, konsantrik lameller halkalardan oluşur, benign glandlarda yaygın iken PCa da nadir görülür (77,78).

Prostat karsinomunun değerlendirilmesinde ki malign spesifik özellikler; (benign prostat glandlarında izlenmeyen) üç özellik vardır ki kesin olarak maligniteyi gösterir:

- 1- Perinöral invazyon
- 2- Kollajenöz mikronodüller
- 3- Glomerülasyonlar (7,77,79).

1-Perinöral invazyon: Pcalarında yaygındır. Benign glandların perinöral girintileri rapor edilsede bu glandlar tamamen benignidir ve siniri tamamen çevrelemekten ziyade tek köşesinde izlenir.

2-Kollagenöz mikronodüller (müsinöz fibroplazi): Pcanun spesifik fakat seyrek ve insidental bulgusudur (5). Bazen intralüminal müsinöz sekresyon o kadar yoğun olur ki fokal olarak organize olmaya başlar ve kollajenöz mikronodülleri oluşturur. İnce, gevşek fibröz dokuda, fibroblastların içeri doğru büyümesi ile oluşur (7,77,79).

3-Glomerülasyonlar: Kribriiform proliferasyon gösteren glandlardan oluşur. Translüminal değildir. Glandlar yüzeysel olarak glomerüllere benzerler (7,77,79). Transizyonel alandan orijin alan tümörler genellikle nükleusları bazale yerleşmiş berrak sitoplazmalı, keskin lüminal sınırlıdır .Nükleus büyüklüğü benign olanlar kadardır veya hafif büyüktür, bazılarında belirgin nükleol mevcuttur (80).

5.4. İmmunprofil

5.4.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA 1979'da keşfedilmiştir. PSA, bütün prostatik zonlardaki nonneoplastik prostatik glandüler hücrelerin sitoplazmasında lokalize olur. Fakat ne bazal hücreler, ne seminal vezikül/ejakulator duktus glandüler hücrelerde, ne de ürotelyal hücrelerde ekspresyonu izlenmez. Prostatik glandüler hücrelere nispeten yüksek spesifitesinden dolayı çoğu PCa için yararlı bir belirleyicidir. İntratümöral ve intertümöral heterojenitesi sıklıkla izlenir. Çoğu çalışmada, artan tümör grade ile ters orantılı olarak PSA'nın ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Prostatik adenokarsinomu, prostatı sekonder tutan diğer neoplazmlardan ayırt edilmesinde de yararlıdır . PSA aynı zamanda prostat karsinomunun benign benzerlerinden, seminal vezikül, ejakülator duktus, nefrojenik adenom, mezonefrik duktus kalıntıları, Cowper glandları, granümatöz prostatit ve malakoplakiden ayrımını sağlar .

PSA'a karşı olan monoklonal antikorlar seminal vezikül dokusunu göstermez iken, poliklonal antikorlar nadiren seminal vezikül dokusunu gösterirler. PSA, bazal hücre işaretleyicisi ile birlikte iken; intraglandular bazal hücre proliferasyonunu asiner hücrelerden ayırmada yardımcıdır, bu da; PIN'i bazal hücre hiperplazisi ve transizyonel hücreli metaplaziden ayırır .

Yüksek grade'li adenokarsinomların küçük bir kısmında PSA negatif olarak izlenir. Fakat bunların bir kısmında PSA mRNA ekspresyonu izlenir . Bazı prostatik adenokarsinomlarda, androjen yoksunluk ve radyasyon tedavisi sonrasında PSA

immünreaktivitesi kaybolur. Prostat spesifik membran antijen ve androjen reseptörleri, bazı yüksek grade'li, PSA immünnegatif prostatik adenokarsinomlarda immünreaktivite gösterebilir .

PSA ile immünreaktif olan ekstraprostatik dokular; üretral ve periüretral dokular (kadın ve erkekte), ürotelyal glandular metaplazi (sistitis sistika ve glandularis), anal glandlar(erkeklerde), urakal kalıntılar, nötrofillerdir.

Ekstraprostatik neoplazmlar ve tümör benzeri durumlar nadiren PSA ile immünreaktiftir; bunlar üretral/periüretral adenokarsinom (kadında), mesane adenokarsinomu, penisin Paget hastalığı, erkekte tükrük bezi neoplazmları (pleomorfik adenom, mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom, tükrük dukt karsinomu), meme karsinomu, matur teratom, bazı nefrojenik karsinomlar 'dır (7).

5.4.2. Prostat Spesifik Asid Fosfataz (PAP)

PAP; Formalinde fikse edilip, parafine gömülmüş dokularda aktiftir. Poliklonal antikör, monoklonal antikordan daha sensitiftir fakat daha az spesifiktir. Tanısal olarak kullanımı PSA ile benzerdir. Prostat adenokarsinomlarının küçük bir kısmı iki işaretleyiciden biri ile immünreaktiftir, PAP; primer olarak PSA negatif, şüpheli prostatik karsinomlarda kullanılmalıdır .

PAP ile immünreaktif olan dokular; pankreatik adacık hücreleri, hepatositler, gastrik parietal hücreler, bazı renal tübüler epitel hücreleri ve nötrofillerdir.

Rapor edilmiş PAP immünreaktif neoplazmlar; nöroendokrin tümörler (pankreatik adacık hücreli tümörleri, gastrointestinal karsinoidler), meme karsinomu, ürotelyal adenokarsinom, anal kloakojenik karsinom, tükrük bezi neoplazmları (erkekte) ve matur teratom'dur (7).

5.4.3. AMACR/P504S

P504S; 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 (13). Ayrıca prostat dokusundan elde edilen diğer proteinler; P503S, P510S'dir. Xu ve arkadaşları; P504S'in 382 aminoasidden oluşan bir protein olduğunu bildirmişlerdir ve prostat karsinomu için yüksek sensitivite ve spesifite göstererek; benign hücreleri kanserden ayıran birkaç biomarker'dan biri olduğu ispatlanmıştır, biyopsilerin PCai klinik tanısına; yardımcılığı açısından giderek önem kazanmaktadır (80-82).

AMACR; mitokondri ve peroksizomda yerleşmiş olup, bu enzimin ekspresyonu normal karaciğer ve proksimal böbrek tübüleri, böbreğin glomerüler epitelyum hücrelerinde de görülür (83). AMACR ekspresyonunun; orta derecede olduğu yer; major tükrük bezlerinin asiner ve duktal hücreleridir, hafif derecede olduğu yer; böbreğin distal tübül ve toplayıcı duktuslarıdır. Zayıf ve heterojen ekspresyon gösteren diğer dokular;

a- santral sinir sistemindeki nöronlar

b- ince barsağın emici ve paneth hücreleri

c- kalın barsağın emici hücreleri

d- testisin sertoli hücreleri (84).

5.4.4. Yüksek Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin (HMWCK)

Prostat adenokarsinomunun karakteristik özelliği bazal hücrelerin yokluğudur (85-88). Bu ışık mikroskopik gözlem ilk olarak 1950 yılında LEWIS tarafından ifade edilmiş olup, 1953 yılında Totten ve arkadaşları tarafından tanı kriteri haline getirilmiştir (86,89,90). Normalde de göze çarpmayan bu hücrelerin proliferatif ve neoplastik lezyonlarda varlığı veya yokluğunun gösterilmesi zor ve bazen imkansız hale gelir. Sitokeratin antikorlarının kullanıldığı immünohistokimya teknikleri bazal hücrelerin selektif boyanmasını sağlar. Sekretuar hücrelerde ise boyanma izlenmez (85,91,92).

İnsan prostat dokusunda poliklonal anti-keratin immünperoksidaz boyanma patternleri 1980 yıllarının başlarında bildirilmiştir. Monoklonal anti-keratin ile prostat dokusunda yalnız bazal hücrelerin boyandığına dair sonuçlar ise ilk olarak 1984 yılında Gown ve Wogel tarafından rapor edilmiştir (93-95).

Nagle ve Brawer, bu antikorları benign prostat dokusu ve adeno karsinomlardan oluşan küçük serilerde araştırmışlardır (93,96,97). 1989 yılında Hedrick ve Epstein bu antikorları yalnız benign ve malign prostat dokularının ayırımında değil, PCalerinin benign benzerlerinde de değerlendirmişlerdir. Daha sonra bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bu antikorun benign prostat dokusunu ve kanseri taklit eden benign lezyonları boyadığı ve adenokarsinomu ise boyamadığına dair çok sayıda sonuç yayınlanmıştır (13,93).

HMWCK adenokarsinom ile karışan benign lezyonlar; adenozis, sklerozan adenosis, bazal hücre hiperplazisi, atrofi, radyasyon atipisi içeren benign prostat dokusu ve berrak hücreli kribriform hiperplazisinde de immünreaktivite gösterir (13,93).

Bu antikor aynı zamanda bazaloid karsinom ve PIN olgularının değerlendirilmesinde ve ince iğne aspirasyonlarında benign ve malign prostatik dokuyu ayırmada da kullanılır (93).

Antisitokeratin antikor (HMWCK) karakteristik olarak kompleks epitelde bulunan, moleküler ağırlıkları 68, 58, 56.5 ve 56 kDa olan 1,5,10,11 yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler için spesifiktir (87,88). Bazal hücre spesifik işaretleyicisi HMWCK prostat karsinomunda bazal hücre yokluğunu göstermek için yaygın olarak kullanılır (92,95,98).

En yaygın kullanıldığı alanlar; iğne biyopsisinde atipik gland odaklarında ve TUR-P olgularında ise düşük grade'li adenokarsinomu, adenozisden ayırmak içindir (94). Bununla birlikte; formalin fiksasyonu veya immünohistokimya tekniklerinin etkilerinden dolayı, antikor ile farklı boyanma gösterebilir (84,95). Uzamış formalin fiksasyonu HMWCK antijenitesini azaltır (88,98,99).

Benign asinüslerde bu antikorla arasıra reaktivite izlenmemektedir (92,100). Pek çok otorite, bu durumu kabul etmesine rağmen immünohistokimyasal olarak nonreaktif benign asinüslerin prevalansı, sebepleri ve lokalizasyonu hakkında çok az çalışma vardır (92). Ayrıca Google ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer ve metastatik karsinomlarda, HMWCK ile boyanan tümör hücreleri olduğunu bildirmişlerdir. Bu primer karsinomların Gleason skorları yüksek olup en az 7 olarak ifade edilmektedir. Yanlış pozitif boyanma, bazı antijen retrieval teknikleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (86,87)

5.4.5. p63

p53 tümör supresör gen ailesindedir (101). Diğer isimleri; KET, p51A, p51B, p40, p73L'dir (102). 3q27-28 kromozomu üzerinde lokalizedir (102). Normal gelişim için esansiyeldir (102).

Tümör supresör gen olarak rolü net olarak bilinmemesine rağmen, ispatlanmıştır ki; deri, serviks, meme, ürogenital trakt, prostat gibi epitelyal organlarda büyüme ve gelişmenin düzenleyicisi olarak kritik rol oynar (102-105). Örn.; servikal ve vajinal epitel hücrelerinde p63 kaybı; uterin epitel hücrelerine transformasyonunu sağlar (106).

p63 selektif olarak çeşitli epitelyal dokuların bazal hücrelerinde eksprese edilir (101). Örn; Çok katlı skuamoz epitelde p63 immünreaktivitesi; bazal tabakada en fazla, matur en üst katda ise p63 immünreaktivitesi izlenmemektedir (102).

Yapılan çalışmalarda; p63'ün epitelyal proliferasyon ve farklılaşma programında anahtar rolü oynadığını göstermiştir. p63'ün yokluğu epidermal diferansiasyonda defekte

yol açar ve meme, lakrimal gland agenezisi izlenir. p63 bazal hücre diferansiasyonunda esansiyeldir (101).

Ayrıca yapılan çalışmalarda p63 ekspresyonu bazal hücreli ve skuamoz hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, timoma, non-Hodgkin lenfoma' da mevcuttur. Adenokarsinomlarda (meme ve prostat) ekspresyonu izlenmemiştir (102).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada p63 gün diğer epitelyal organlara ek olarak prostatta normal stem cell fonksiyonları için temeldir. Adult prostat epitelinin yenilenmesinde p63 ün rolünü daha iyi tanımlamayı hedefleyen gelecekteki çalışmalar prostat karsinogenezindeki mekanizmalara yeni bir ışık saçmaya uygun olacaktır (107).

5.4.6. ERG (Erythroblastosis Virus E26 Oncogen)

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda TMPRSS2:ERG gen yeniden düzenlenmesi oldukça spesifik bulunmuş ve PCa lı hastaların % 50 sinde saptanmıştır. AntiERG antibody pozitifliği TMPRSS2 ERG gen yeniden düzenlenmesi kolere bulunmuştur.

Bir çalışmada erg ve p63 ün karşılaştırılması yapılmış. 77 sınırlı kanseri olan prostat iğne biyopside (tümör < 1mm den küçük) erg ve p63 çalışılmış. ERG pozitifliği ve boyanmanın yoğunluğu kanseröz ve nonkanseröz lezyonlarda değerlendirilmiş. ERG ekspresyonu %42 (77 nin 32 sinde) saptanmıştır. %84 vakada uniform %16 vakada heterojen boyanma olmuştur. 4 olguda ERG (+) kanseröz glandların hemen bitişiğindeki benign glandlarda ERG (+) saptanmıştır. Kanseröz glandlardan uzak benign lezyonlarda ise ERG (-) saptanmıştır. p63 kanseröz glandlarda negatif benign lezyonlarda (+) bulunmuş. Kombine p63/ERG çalışmalarında p63 yüksek sensitivite, ERG yüksek spesifite göstermiştir (108).

5.5. Histolojik Varyantları

PCa ların histolojik varyantları; sıradan asiner adenokarsinoma eşlik ederler. Ama sınırlı biyopsi materyalinde, örneklenmiş tümörün tümü sadece varyant morfolojisinden oluşabilir.

5.5.1. Atrofik Varyant: Çoğu PCa geniş sitoplazmalıdır. PCa nın bu sık rastlanmayan varyantı, içerdiği dar sitoplazma nedeniyle benign atrofiyi andırır. Klasik PCa da, tedavi sonrası atrofik sitoplazma gelişebilir ama her zaman atrofik kanser öncesi böyle anamnez yoktur. Bu tür olgularda karsinom tanısı birçok özelliğe bağlıdır. İlk olarak atrofik PCa; büyük benign glandlar arasında infiltratif gelişim göstermiş küçük atrofik glandlardır.

Benign atrofide ise buna ters olarak lobüler konfigürasyon vardır. Bazı benign atrofi olgularında karakteristik bulgu; “postatrofik hiperplazi” diye isimlendirilen kümelenmiş küçük glandlar ile çevrili, ortası dilate atrofik gland varlığıdır. Benign atrofi glandları iğne biyopside infiltratif görülmesine rağmen, gerçekte infiltratif değildir, ki tek benign atrofik glandlar; daha büyük benign glandlar arasında infiltre ediyorlarmış gibi görünmezler. Fakat bazı atrofi formları; fibrozis ile birlikte, atrofik PCa da böyle bir dezmoplastik stromal yanıt yoktur. Atrofik PCa; benign atrofiden belirgin sitolojik atipi varlığı ile ayırtedilebilir. Atrofide; İrileşmiş nükleuslar ve belirgin nükleoller görülebilir, ama bazı atrofik PCa larda görülen büyük eozinofilik nükleoller görülmezler. Son olarak daha az atrofik kanserle birlikte, klasik asiner adenokarsinomun bulunması komşu atrofik kanser glandının malign natürünün tanınmasına yardımcı olur (7).

5.5.2. Psödohiperplastik Varyant: Neoplastik glandlar geniş dallanmalar ve papiller çıkıntılar içeren benign prostat glandlarına benzer. Bu paterndeki kanserin tanınmasında çok sayıda birbirine yakın paketlenmiş glandların arkütektürel yapısına, daha çok tipik karsinoma benzeyen nükleer özelliklerine bağlıdır. Psödohiperplastik adenokarsinomun bir paterni, çoğunlukla sırsırta vermiş geniş sitoplazmalı, çok sayıda büyük glandlardan oluşmaktadır. Bu glandların bazılarındaki sitolojik atipinin varlığı bunları benign glandlardan ayırır. Psödohiperplastik kanser de; bazal hücrelerin yokluğunu immünohistokimya ile doğrulamak bizlere her zaman yardımcı olur. Psödohiperplastik kanser; benign görünümüne rağmen tipik orta derecede bir kanser ile birlikte olabilir ve agresiv davranış gösterir (7).

5.5.3. Köpüksü(Foamy) Gland Varyant: Bol köpüksü sitoplazma ve düşük nükleer/sitoplazmik oran gösteren asiner adenokarsinom varyantıdır. Sitoplazmanın ksantomatöz görünümüne rağmen lipid içermez, boş vakuoller izlenir. Adenokarsinomun tipik sitolojik özellikleri sıklıkla yoktur. Bu durum lezyonun özellikle biyopsi materyalinde, karsinom olarak tanımlanmasını güçleştirir. Nüve tipik olarak küçük ve hiperkromatiktir, benign prostatik sekretuar hücrelerden daha yuvarlak nükleusludur. Kalabalık ve/veya infiltratif glandların arkütektürel paterni ve sıklıkla yoğun pembe aselüler sekresyonların varlığı karsinoma ait özellikleridir. Çoğu olguda köpüksü gland kanseri sıradan adenokarsinoma eşlik eder. Böyle olguların çoğunda köpüksü gland kanserinin benign sitolojisine rağmen, sıradan adenokarsinom komponenti düşük grade’li değildir. Köpüksü gland karsinomu orta dereceli karsinom olarak sınıflandırılırlar (7).

5.5.4. Müsinöz (Kolloid) Karsinom: Diğer organların müsinöz karsinomları için geliştirilen kriterler prostat glandının müsinöz adenokarsinomunun tanısında da kullanılır. Bu durumda rezeke edilen tümörün en az %25'i ekstraselüler müsin gölcükleri içermektedir. Biyopsi materyalinde kanser ile birlikte bol miktarda ekstraselüler müsin olduğunda, biyopsi materyali tüm tümörün örneklenmesi olmadığından kolloid karsinom yerine "müsinöz özellikler içeren karsinom" olarak sınıflandırılmalıdır.

Prostat glandının müsinöz (kolloid) adenokarsinomu prostat karsinomunun az rastlanan morfolojik varyantlarından biridir. Müsinöz alanlarda kribriform patern baskın olabilir. Mesane karsinomuna zıt olarak; prostatın müsinöz adenokarsinomu nadiren müsin pozitif taşlı yüzük hücreleri içerirler. Prostatın bazı karsinomları taşlı yüzük hücresi görünümünde olabilir, bu vakuoller intrasitoplazmik müsin içermezler. Bu vakuollü hücreler; tek invaziv hücreler, tek glandlar, hücre tabakaları şeklinde olabilir. Sadece birkaç PCa müsin pozitif taşlı yüzük hücreli olarak rapor edilmiştir. Morfoloji ve immünohistokimyasal olarak müsinöz tümörlerin prostatik olmayan orijini ekarte edilmelidir. Diğer nadir nedenler prostatik üretranın glandular metaplazisinden köken alan prostata invazyon yapmış in situ ve infiltratif adenokarsinom olgularıdır.

Bu tümörlerde bulunan histolojik büyüme paterni; goblet hücreleri ile çeşitli derecede nükleer atipi ve bazıları müsin içeren taşlı hücrelerin oluşturduğu uzun kolumnar epitel ile döşeli müsin göllerinden oluşan mesanenin müsinöz adenokarsinomuna benzer tümörlerdir. Bu tümörler PSA ve PAP için immünohistokimyasal olarak negatiftir. Müsinöz adenokarsinomu agresiv davranışlıdır. Büyük serilerde; 12 hastadan 7'i tümörden ölmüştür (ortalama 5 yıl), 5'i hastalıkla birlikte yaşamaktadır (ortalama 3 yıl). Bu tümörler nonmüsinöz varyantları kadar hormonal olarak cevap verememektedir, ama bazıları androjen çekilmesine cevap verirler.

Müsinöz prostat adenokarsinomları kemik metastazı yapmaya eğilimlidir ve ilerlemiş hastalıkta PSA seviyeleri artmıştır. Agresif bir davranış gösterir ve mikroskopik görünümü memenin müsinöz karsinomunu andırır. Mikrogländüler, kribriform, "komedo", solid ve hipernefroid patternleri görülebilir(7).

5.5.5. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Prostat taşlı yüzük hücreli karsinomu nadirdir (2,22). Oldukça malign olup, solid, asiner veya indian file patern gösterir. Histokimyasal ve immünohistokimyasal incelemede müsin, lipid, PSA, PAP, CEA ile boyanmaları değişiklik gösterir. Taşlı yüzük görünümü sitoplazmik lümen, müsin granüller ve yağ vakuolleri sonucu olur. Prognozu kötüdür (2,6). Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı için

tümörün %25'i veya daha fazlasının taşlı yüzük hücrelerinden oluşması gerekir. Fakat bazı otoritelere göre bu oran %50 olmalıdır (2).

5.5.6. Onkositik Varyant: PCa nu nadiren, diffüz, geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri yuvarlak-oval nükleusludur. Ultrastrüktürel olarak sayısız mitokondri içerir. PSA ile immünoreaktivite gösterir. Yüksek Gleason grade, artmış serum PSA ve benzer morfoloji metastazında da rapor edilmiştir (7).

5.5.7. Lenfoepitelyoma Benzeri Varyant: Bu andiferansiye karsinom ağır lenfositik infiltrat ile birlikte malign hücrelerin sinsityel paterni ile karakterizedir ve PSA pozitifler. Eşlik eden adenokarsinom belirtilmiştir. In situ hibridizasyon Epstein- Barr virüsü için negatiftir. Klinik önemi belirsizdir (7).

5.5.8. Sarkomatoid Karsinom (Karsinosarkom): Literatürde bu tümörlerin isimlendirilmesi ve histogenezi konuları oldukça tartışmalıdır. Bazı serilerde önceleri karsinosarkom ve sarkomatoid karsinomun spesifik mezenkimal elemanların varlığına göre ayrı antiteler olduğu düşünülmüştür. Fakat benzer klinikopatolojik özellikler ve kötü prognoz nedeniyle bu iki lezyon tek bir antite olarak yorumlanmıştır.

Prostatın sarkomatoid karsinomu; hem malign epitel hem malign iğsi hücre ve/veya mezenkimal elemanlardan oluşan bir neoplazidir. Sarkomatoid karsinom başlangıç patolojik materyalinde olabilir (senkron presentasyon), veya radyasyon ve/veya hormonal tedavi almış adenokarsinom hikayesi olabilir.

Gross görünüm sıklıkla sarkoma benzer. Mikroskopik olarak; sarkomatoid karsinom; çeşitli Gleason skorları gösteren glandular komponentten oluşmuştur. Sarkomatoid komponent sıklıkla nonspesifik malign iğsi-hücre proliferasyonundan oluşur. Spesifik mezenkimal elemanlar osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, anjiosarkom veya heterolog diferansiasyonda birçok tiptir. Sarkomatoid karsinom; stromada benign görünümlü kemik veya kıkırdak içeren metaplastik nadir karsinomdan ayırddilmelidir.

İmmünohistokimya ile, epitelyal elemanlar PSA ve/veya pansitokeratinler ile, iğsi hücreli elemanlar ise yumuşak doku tümörlerinin işaretleyicileri ve çeşitli sitokeratin ekspresyonu gösterirler. Çoğu olguda serum PSA normal sınırlardadır. Tanı sırasında nodal ve uzak organ metastazları sıktır. 5 yıllık sağkalım %40'dan azdır (7).

5.6. Gleason Grade ve Skorlama Sistemi:

Prostat glandının epitelyal neoplazmaları; ışık mikroskopundan görünen histolojik görünümüne göre sınıflandırılmaktadırlar.

Gleason “grading” sistemi glandular arkütektür üzerine kuruludur, nükleer atipi değerlendirilmez. Nükleer atipi PCainin prognozu ile koreledir ama glandular diferansiyonu tek başına değerlendirmek ile bunları birlikte değerlendirmek arasında prognostik olarak fark yoktur.

Gleason grading sistemi 5 histolojik paternden oluşmaktadır. Normal prostat epiteli lümen etrafına dizilmiş olarak izlenir. Patern 1-3’de tüm glandlarda, lüminal diferansiyona eşlik eden epitel polaritesi izlenmektedir. Patern 4 ‘de normal polaritenin kısmi kaybı mevcuttur ve patern 5’de sadece çok nadir lüminal diferansiyasyon dışında neredeyse tümüyle polarite kaybı mevcuttur.

Gleason paterni I olan tümörler; uniform, tek, ayrı,sıkıca paketlenmiş glandlardan oluşmaktadır. Komşu benign prostat dokusunu infiltre etmezler. Glandlar orta boyutta ve yaklaşık birbirlerine şekil ve boyut olarak eşittirler.

Bu patern sıklıkla transizyon zonu tümörlerinde görülür. Gleason patern 1 oldukça nadirdir. İzlendiğinde, genellikle Gleason skoruna dahil edilmez, tümörün küçük komponentidir.

Hem Gleason pattern I ve hem Gleason pattern II tümörler; orta derece lezyonlardan daha büyük olma eğilimlidirler. Gleason grading’de değerlendirilmemesine rağmen, tipik olarak bu iki Gleason patterninde hücreler geniş, soluk sitoplazmalıdır. Gleason patern I tümörlerin çoğu vakasında küçük, benign nükleus görünmesine rağmen, çok sayıda, büyük belirgin nükleoller bazı vakalarda görülebilir.

Gleason paterni 2 olan PCainde; çevreden net, iyi sınırlı olarak ayrılmamaktadır, glandlar daha gevşek dizilimlidir, çevre nonneoplastik glandlara, lobüler sınırların arkasına infiltredir. Glandlar patern I’deki kadar uniform değildirler, orta boyuttadırlar, Gleason patern 3’den büyüktürler. Hücresel özellikleri benzerdir. Gleason paterni I ve II olan prostat tümörleri ; prostatın santral bölgesine yerleşmeye eğilimlidirler ve çoğunlukla TURP spesimenlerinde örneklenmişlerdir.

Gleason paterni 3 tümörler; en sık görülen paterndir, tümör hücreleri neoplastik olmayan lobüllerin içine ve arasına infiltre olurlar. Bu glandların boyut ve şekillerinde farklılıklar

vardır. Her glandın açık bir lümeni vardır ve stroma ile çevrelenmiştir. Kribriform paternli büyük glandlar Gleason 3 lezyonları arasına dahil edilmiştir. Bunlar birleşme eğiliminde değildir ve dairesel kontürleri vardır. Net olmayan santral nekrozlu kribriform glandların Gleason 3 veya 5'e ait olduğunun belirlenmesidir. Nekrozlu geniş tümör kümeleri; Gleason patern 5'dir.

Gleason patern 4'deki neoplastik glandlar; tek tek ve ayrı ayrı durmaktansa birleşme eğilimindedirler. Kribriform yerleşimli glandların hücreleri eğer büyük ve düzensiz kontürlü ise bu paterne dahil edilir. Kötü sınırlı glandlar etrafı epitelyumla çevrelenmiş lümenlere sahip değildir. Çoğu kribriform invaziv kanserler patern 3 yerine patern 4 olarak değerlendirilirler. Gleason'un hipernefromatoid paterni berrak veya soluk sitoplazmalı nadir bir varyanttır.

Gleason patern 5'de glandlar; lümenleri az veya hiç yoktur ve solid tabakalar, kordonlar, tek hücreler veya yuvalardan oluşmaktadır. Komedonekrozlu solid yuvalar da bu kategori içerisine girmektedir. İğne biyopsilerinde Gleason patern 4 veya 5 'den oluşan tümör düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır, çünkü bu düşük grade bir tümörün tanjensiyel kesiti olabilir. Nadiren Gleason patern 5'li PCa'larını, prostat glandını infiltre eden transizyonel hücreli karsinomdan ayırmak zordur. Transizyonel hücreli karsinomların hücreleri daha büyük, daha pleomorfik nükleusludur. PSA ve PAP uygulaması her zaman yardımcıdır, ama çok az diferansiye prostatik karsinomlar bu işaretleyiciler ile reaksiyona girmez .

PCa da belirgin morfolojik heterojenite vardır ve genellikle bir histolojik paternden daha fazla patern izlenir. Primer ve sekonder patern; örneğin; en sık ve 2. en sık paternler toplanır ve bir Gleason skoru veya toplamı elde edilir..

Örneğin Gleason skor 3+4=7. Eğer tümörün sadece bir paterni var ise paternin iki katı hesaplanır. Örneğin; 3+3=6.

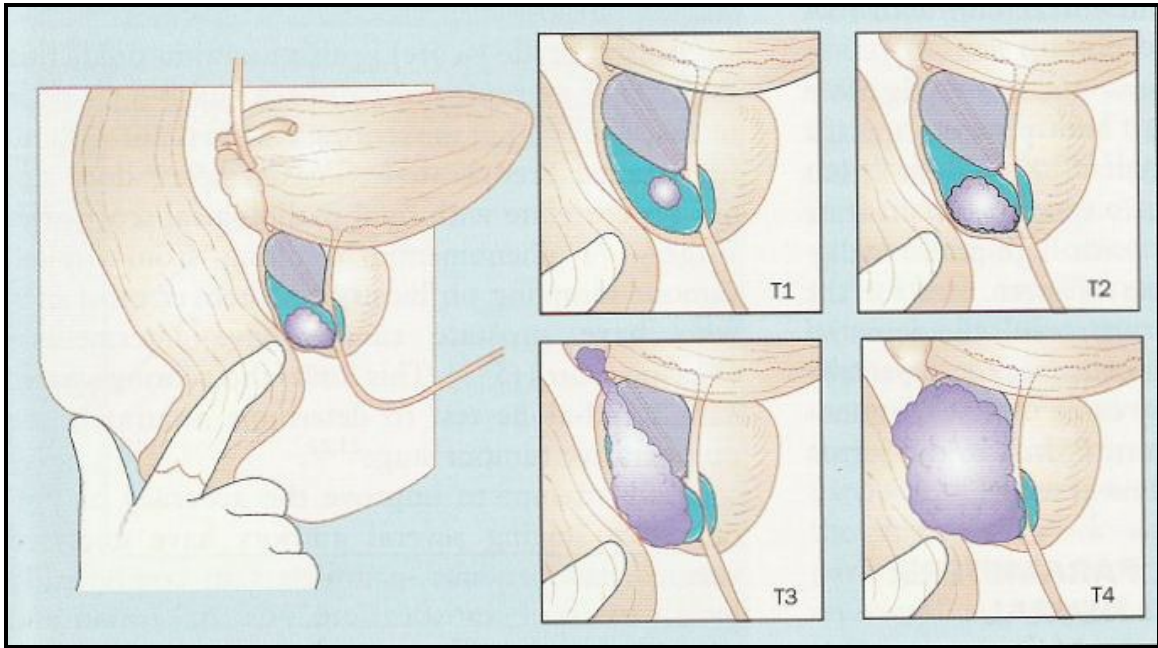
Gleason skor 2 ve 3 çok nadir görülür çünkü Gleason patern 1 çok nadirdir. Gleason skor 4 'de sık değildir. Gleason skor 2-4 tümörler; TURP materyali örneklerinde transizyonel zonda görülür. İnce iğne biyopsi materyalinde tavsiye edilen; Gleason 2-4'ün değerlendirilmemesidir. Gleason skor 6 ve 7 en sık olan skorlardır, çoğu çalışmadaki tümörlerin büyük çoğunluğunu oluştururlar(74).

6. KLİNİK EVRELEMEDE KULLANILAN PARAMETRELER

Hastalığın lokal yayılmasının sınırlarını çizmenin standart yolu PRM dir. Lenf nodüllerinin tutulumunu saptamak için de bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans kullanılır. Metastatik tutulum için kemik sintigrafisi kullanılmaktadır (66).

6.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PRM tümörün yaygınlığı, hacmi ve yerleşimine ilişkin prognostik bilgiler verir. Bu gözlemler anormal yapıdaki alanın sertlik ve endürasyonuna ve kapsül dışı yayılımının varlığına dayanır. Ayrıca prostat endürasyonu laterale, pelvis ve rektum duvarına yayılabilir ve palpabl seminal vezikül endürasyonu hissedilebilir. (66,70).



Şekil 3: PRM ve PCa (70).

6.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS birkaç yolla PCa tanı ve evrelendirilmesinde yararlı olur: Palpabl olmasalar bile hipoekojenik özelliklerinden dolayı bu kanserlerin %60 ını tanımlayabilir. Kanser genellikle yoğun, yüksek derecede hücresel özelliği nedeniyle hücreler arasındaki minimal enterfaz en düşük derecede internal ekojenisite oluşturur.

TRUS ile evrelendirmenin hassasiyet derecesinin %64, spesifitesinin %78-99 ve sensitivitesinin %59-78 olduğu bildirilmiştir. Seminal vezikül tutulumunu tanımlamadaki hassasiyeti ise %77-85 dir (66).

6.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yalnızca lenf nodülü metastazından kuşkulandığında PCa yı evrelendirmek için BT kullanılır. Hastalarda PSA (> 20 ng/ml) ve Gleason skoru yüksekliği (> 7) saptanmadıkça, BT taraması nodüllerin değerlendirmesi için kullanılan bir yöntem değildir. Ancak cerrahi girişim veya radyoterapi sonrası adenopati değerlendirmesi açısından yararlı olabilir (66).

6.4. Manyetik Rezonans (MRI) Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) maliyeti ve BPH ve PCa nın görüntülerinin MRI da örtüşmesi nedeniyle PCa yı tanımlamada yararlı değildir. Kapsül dışı yayılımın ve seminal vezikül tutulumunun evrelendirilmesinde MRI nın TRUS tan daha hassas olduğu anlaşılmaktadır. Evrelendirmede doğruluk derecesi %83-89, sensitivitesi %88-90 arasında değişir. (66).

6.5. Pelvik Lenfadenektomi:

PCa da lenf nodülleri tutulumunu saptamanın en doğru sonuç veren yöntemi hala pelvik lenfadenektomidir. Amaç prostatın primer ve sekonder lenfatik drenaj alanlarından örnekler alınarak metastazların varlığını belirlemektir.

Son zamanlarda birkaç araştırmacı preoperatif PSA değerleriyle biyopsi materyalinin GS sini kombine ederek önemli sayıda hastada nodül diseksiyonunu gereksiz kılabilen yeterli bilgileri sağlayabilmiştir (66).

6.6. Kemik Sintigrafisi (KS)

Teknesyum 99m ile işaretlenmiş metilen difosfanat kullanılarak uygulanan KS i PCa da sistemik metastazları değerlendirmek açısından en sık kullanılan ve en güvenilir yöntemdir. KS ilerin yalancı pozitiflik oranı %2 den daha düşüktür(66).

6.1. Klinik Evreleme

PCa'nın evrelemesinde en sık olarak kullanılan sistemler 'Organ System Coordinating Center' TNM Klasifikasyonu ve AUA (Modifiye Jewett) evrelemesidir. Aşağıdaki tabloda her iki sisteme göre evreleme görülmektedir(tablo 1)(74).

TNM	Evreleme Sistemi	Evre	AUA - Modifiye Jewett Sistemi
Tx	Primer tümör saptanamaz		
To	Primer tümör kanıtı yok		
T1a	Histolojide rastlantısal olarak rezeke edilen dokunun %5 inden az tümör	Evre A1	Fokal
T1b	Histolojide rastlantısal olarak rezeke edilen dokunun %5 inden fazla tm	Evre A1	Yaygın
T1c	Palpe edilemeyen, PSA yüksekliği nedeniyle tanımlanan tümör	EvreBo	
T2a	Palpabl,bir lobun yarısından az	Evre B1	Palpabl,bir lobta ve ve 1.5 cm den küçük
T2b	Palpabl,bir lobun yarısından fazla		
T2c	Palpabl,her iki lobu tutmuş	Evre B2	Palpabl,her 2 lobu tutan ve 1.5 cm den büyük
T3a	Tek taraflı,kapsül dışı yayılım	EvreC1	Vesikula seminalis tutulumu yok
T3b	Çift taraflı,kapsül dışı yayılım		
T3c	V.seminalis tutulmuş	Evre C2	Tek veya çift taraflı V.seminalis tutulmuş
T4a	Mesane boynu,dış sfinkter veya Rektumtutulmuş		
T4b	Perine kasları tutulmuş veya pelvis duvarına fikse		
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi		
No	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Evre D1	Pelvik lenf nodlarına metastaz veya hidronefroza neden olan üretral obstrüksiyon
N1	Tek bir nodül ve çapı ≤ 2 cm		
N2	Tek bir nodül ≥ 2 cm ≤ 5 cm veya Birden fazla nodül < 5 cm		
N3	Tek veya birden fazla 5 cm den büyük nodüller		
Mx	Uzak metastaz varlığı Değerlendirilemedi		
Mo	Uzak organ metastazı yok		
M1a	Bölgesel lenf nodları dışında tutulum var	Evre D2	Uzak lenf nodları,kemik,akciğer veya yumuşak doku tutulumu
M1b	Kemik metastazı		
M1c	Diğer organ metastazları		

Tablo 1: Klinik Evreleme

7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognozu etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır (1).

1-) *Klinik Stage*: Çok önemli prognostik faktördür. İleri stage PCa da prognoz oldukça kötüdür (1).

2-) *Patolojik stage*: Tümör miktarını gösteren belirgin göstergedir. Etraf dokulara invazyon, grade ve stage ile koreledir. Rekürrenslerde önemlidir (1, 109)

3-) *Mikroskopik grade*: Histolojik differansiasyon ve biyolojik davranış arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttur. Gleason grade' lemesi ve Gleason skoru önemli prognostik faktördür. Tümörün agressifliğinin bir göstergesidir (1, 110,111).

4-) *Cerrahi sınır*: Pozitif sınırlar hastalığın ilerlemesi ile güçlü korelasyon gösterir (1).

5-) *Tümör volümü*: Gleason grade, kapsül penetrasyonu, kapsül sınırı, veziküla seminalis ve lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterir. Mc Neal yaptığı çalışmada, asemptomatik, latent PCa sınırları olan hastalardaki tümör volümünün 0.1 cc den az olduğunu, volüm arttıkça tümörün belirginleştiğini tespit etmiş, gleason skor ile volüm arasında ilişki olduğunu, volüm artışı tümörün yayılımında etkili olduğunu bildirmiştir (1, 112-117).

6-) *Yaş*: 40 yaş üzerindeki erkeklerde daha sık olmasına karşın 35 yaş altında görülen vakalar daha kötü diferansiye ve daha agresif özelliklere sahiptirler.

7-) *İrk*: Siyah erkeklerde, stage, grade ve mortalite aynı yaş beyaz erkeklere göre daha fazladır.

8-) *Başlangıç teşhis metodu*: TUR ile teşhis etmek iğne biyopsisine göre daha çok yayılıma neden olmaktadır.

9-) *Serum PSA düzeyi*: Prognozla yakından ilişkilidir. Tümör volümü, yayılımı ve tedaviye cevapta önemli bir belirleyicidirler (1,118-120).

10-) *PSA ve PAF immunreaktivitesi*: Bu iki belirleyicinin immunolojik olarak negatif olması agresiflik göstergesidir.

11-) *Perinöral invazyon*: Ekstrapubik yayılımla koreledir (1,121).

12-) *Lenfovasküler invazyon*: Tümör ilerlemesine neden olur.

13-) *Neovaskülarizasyon*: Mikrodamar yoğunluğu patolojik aşamayı gösteren bağımsız faktördür. Tümör progresyonuna neden olur.

14-) *Nöroendokrin özellik*: Kötü prognoz ve diferansiasyonu gösterir (1, 122).

15-) *Androjen-reseptör durumu*: Reseptör belirlenemezse prognoz kötüdür.

16-) *DNA ploidi*: Tümör aneuploidi flow sitometri ile tespit edilir. Flow sitometri S fazındaki hücrelerin saptanması yanısıra yüksek gleason skoru, lokal ve uzak

yayımla ilişkilidir. Tümör hücrelerinin DNA içeriğini benign hücre ile kıyaslayarak DNA indeksi hakkında da bilgi verir. Normal bir hücrenin DNA içeriği diploid değer olarak kabul edilir, GO/G1 fazında DNA içeriği sabit olacağı için bu dönemde hücrelerdeki DNA miktarındaki her türlü fark anormaldir ve anöploid olarak tanımlanır. Anormal ploidi ve yüksek S faz oranı, kısa hastaliksız dönem ve kötü prognozu belirler. Flow sitometri veya statik tekniklerle tanımlanan bu parametre özellikle prostat tümörlerinde prognostik bir değere sahiptir. DNA ploidi ile grade, klinik gidiş, yüksek gleason skoru, lokal ve uzak yayılım arasında ilişki bulunmuştur (1,13,123).

17-) *Proliferasyon indeksi*: Ki-67 ile yapılan ölçümde, proliferasyonu fazla olan tümörler ileri grade, stage ve kötü prognoza sahiptir (1, 124-126).

18-) *Kromozomal anomaliler*: Klonal karyotipik anomalilerde yaşam süresi kısadır ve prognoz kötüdür.

19-) *p53 ekspresyonu*: PCa larda mutand p53 bulunmuştur. İleri stage ve grade PCa larda bağımsız bir parametredir. p53 tümör süpresör geni kanserlerin yarısından fazlasından sorumlu tutulan, malign transformasyon, apoptozis, genomik DNA tamiri ve hücre ölümü gibi olaylarla ilgilidir.

20-) *ras onkogeni*: p21 ras onkogeni ekspresyonu ile nükleer anaplazi, mikroskobik grade, prognoz arasında ilişki vardır.

21-) *bcl-2*: PCa rekürrenslerinde etkin olabilir.

22-) *Tümör hücre sirkulasyonu*: PCa rekürrenslerinde etkindir. PSA ölçümleri RT-PCR tekniği ile ölçülebilirler.

23-) *Diğer moleküler genetik faktörler*: 8q, p21-waf1, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, değişik siklinler ve cathepsin-D (1). Yapılan bir çalışmada NOR cisimciklerinin, prostatın malign olgularında, benign olgularına göre daha yüksek oranda bulunmuş ve sonuç olarak NOR cisimcikleri tedavinin takibi yanı sıra prognoz tahmininde de yol gösterici olduğu bildirilmiştir (127).

8. TEDAVİ

8.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi

Düşük evreli (T1 ve T2) hastaların geçerli tedavisi Radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapidir (RT). Her iki tedaviden sonra hastaların uzun dönemde sağkalımı %80-90 civarındadır. Tedavinin ölüm oranı %1 in altındadır. (66).

Radyoterapi: RT sonrası evre T1 kanserlerin 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları sırasıyla % 83 ve 68 dir. Evre T2 kanserler için 5 ve 10 yıllık sonuçlar % 72 ve 52 dir (66).

Neoadjuvan Hormonal Tedavi: LHRH agonistleri ve flutamid gibi antiandrojenlerle uygulanan tedavinin amacı tümörü küçültmek ve kanser pozitif sınırların oluşma sıklığını azaltmaktır (66).

8.2. Kanser Pozitif Sınırları Olan Hastaların ve Kapsül Dışı Yayılım Gösteren Hastaların Tedavisi

Bilateral tutulumda kanser sınırlarının dikkatli, titiz, geniş bir eksizyonu ve sınır koruyucu cerrahiden vazgeçerek bazı pozitif sınırlı olgular önlenebilir. Diğer hastalarda RT ve hormonal tedavi gibi postoperatif adjuvan tedavi yararlı olabilir(66).

8.3. Lokal Yayılımlı Hastalığın Tedavisi

Lokal yayılımlı hastalarda (T3, T4 veya C evresindeki PCa) RT önerilir. Nüks gelişme sıklığının yüksekliği nedeniyle bu hastalarda cerrahi girişim önerilmez(66).

Prostatın Kriyoablasyonu: Kriyoablasyon dondurma yöntemini kullanarak dokuların dökülmesi veya absorpsiyonunun sağlanmasıdır. Yüksek postoperatif üretrokutanöz fistül ve rektal travma insidansı nedeniyle bugün terk edilmiştir.

8.4. Pelvik Nüksün Tedavisi

RP den sonra hastaların yaklaşık %15-20 sinde pelvik nüks görülmektedir. Bu nüksler genellikle RT ile tedavi edilir.

8.5. Metastatik Kanserin Tedavisi

Metastatik hastaların ortalama sağkalım süresi yaklaşık 2 yıldır. Tedaviye rağmen hastaların %80 i 5 yıl içinde ölmektedir. Son zamanlara kadar en çok kullanılan diethylstilbesterol (DES) olmak üzere östrojenler ve orşiyektomi hormonal tedaviye karşı başlıca iki seçeneği oluşturuyordu. DES kadar etkili ve daha az toksik olabilen bir kaç yeni ajan mevcuttur.

Östrojenler: DES en çok 3mg/gün dozajda etkilidir. DES primer olarak LH yı baskılayarak testosteron üretimini engeller.

Orşiyektomi: Testiküler kaynaklı androjenleri yok etmenin en iyi yolu orşiyektomidir. Sakıncası kastrasyonun neden olduğu psikolojik travmadır.

LH-RH Agonistleri: Luteinizan serbestleştirici hormon (LH-RH) ajanları hipofizer gonadotropin üretimini önce uyarıp sonra inhibe ederek etki eder.

Antiandrojenler: Antiandrojenler androjen sentezini veya androjenik aktiviteyi inhibe ederek etki gösterirler.

Kombine Androjen Blokajı: Bir antiandrojeni bir LH-RH analogu veya orşiyektomi ile kombine ederek maksimal androjen blokajı sağlar

Sitotoksik Kemoterapi: Metastatik hastalık için sitotoksik kemoterapi sonuçları ümit verici olmamıştır. Kemoterapötik ajanların etkinsizliğinden sorumlu faktörler, yavaş çoğalma hızı, düşük mitotik indeks, kemik iliği infiltre olmuş hastalarda kemoterapinin etkisiz kalması ve başka hastalıkların varlığıdır. Değişik çalışmalarda PCa hücrelerinin kemoterapiye oldukça dirençli olduğu anlaşılmıştır.

Palyatif Tedavi: Metastatik hastalıklı asemptomatik hastalara aktif gözetime karşın yalnız başına orşiyektomi veya kombine androjenblokajı seçenekleri sunulmalıdır. Lokalize kemik ağrısı lokalize ışınlama veya hormonlarla tedavi edilebilir. (66).

9. MATERYAL VE METHOD:

9.1 Olguların Seçimi:

Çalışmamızda: Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden Ocak 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasındaki prostat iğne biyopsi olgularından, Prostat Adenokarsinomu tanısı almış 40 olgunun ve Benign prostat hiperplazisi tanısı almış 20 olgunun hematoksilin-eozin boyalı preparatları ile immunhistokimyasal HMW Sitokeratin ve p63 boyalı preparatları arşivden alındı.

9.2 Histopatolojik Değerlendirme:

Seçilen hematoksilin-eozin boyalı preparatlar ve immunhistokimyasal HMW sitokeratin ve p63 boyalı preparatlar Olympus BX51 ışık mikroskopunda incelendi. İnceleme sonucunda şu değerler not edildi;

1- HMW Sitokeratin ve p63 boyalı preparatlardaki benign gland, malign gland ve toplam gland sayıldı.

2- Benign ve malign glandlardaki HMW Sitokeratin ve p63 ile boyanan ve boyanmayan glandlar ayrı ayrı not edildi.

Glandlar'deki bazal hücrelerde boyanma paterni şöyledir;

p63 ile; koyu kahverengi nükleer boyanma,

HMW Sitokeratin ile ise kahverengi renkli sitoplazmik boyanmadır.

Boyanma paterninde, boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı dikkate alınmadı. Segmental ve hafif şiddette boyanan olgular ile diffuz ve kuvvetli boyanan olgular aynı kategori içerisinde pozitif olarak kabul edildi. Yani, boyanmanın var olup olmaması dikkate alındı.

9.3 İstatistik Değerlendirme:

İstatistiksel olarak verilerin (testin) Validitesi ölçüldü. Bu sayede; spesifisite, sensitivite, pozitif predikrif değer, negatif prediktif değer, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerler hesaplandı.

10. BULGULAR

Tablo2: Tüm olguların immunhistokimyasal incelemelerinin değerlendirilmesi

GRUPLAR	HMWCK İÇİN							P-63 İÇİN						
	BEZ SAYISI			BOYANMA SAYILARI				BEZ SAYISI			BOYANMA SAYILARI			
	BENİGN	MALİGN	TOPLAM	BENİGN BEZLERDE		MALİGN BEZLERDE		BENİGN	MALİGN	TOPLAM	BENİGN BEZLERDE		MALİGN BEZLERDE	
				P (+)	N (-)	P (+)	N (-)				P (+)	N (-)		
BPH-1	62	0	62	60	2	0	0	58	0	58	55	3	0	0
BPH-2	49	0	49	46	3	0	0	44	0	44	43	1	0	0
BPH-3	34	0	34	32	2	0	0	30	0	30	30	0	0	0
BPH-4	10	0	10	10	0	0	0	15	0	15	15	0	0	0
BPH-5	42	0	42	38	4	0	0	32	0	32	30	2	0	0
BPH-6	17	0	17	16	1	0	0	22	0	22	22	0	0	0
BPH-7	38	0	38	37	1	0	0	44	0	44	42	2	0	0
BPH-8	62	0	62	57	5	0	0	60	0	60	58	2	0	0
BPH-9	35	0	35	34	1	0	0	38	0	38	38	0	0	0
BPH-10	34	0	34	32	2	0	0	35	0	35	32	3	0	0
BPH-11	44	0	44	42	2	0	0	36	0	36	36	0	0	0
BPH-12	33	0	33	30	3	0	0	36	0	36	34	2	0	0
BPH-13	17	0	17	17	0	0	0	20	0	20	20	0	0	0
BPH-14	24	0	24	23	1	0	0	20	0	20	20	0	0	0
BPH-15	41	0	41	36	5	0	0	44	0	44	43	1	0	0
BPH-16	21	0	21	21	0	0	0	26	0	26	26	0	0	0
BPH-17	25	0	25	23	2	0	0	32	0	32	32	0	0	0
BPH-18	43	0	43	40	3	0	0	38	0	38	37	1	0	0
BPH-19	39	0	39	35	4	0	0	29	0	29	29	0	0	0
BPH-20	42	0	42	40	2	0	0	40	0	40	38	2	0	0
CA-1	6	48	54	6	0	1	47	7	41	48	7	0	0	41
CA-2	20	32	52	20	0	0	32	22	30	52	20	2	0	30
CA-3	10	43	53	10	0	0	43	14	45	59	14	0	0	45
CA-4	27	10	37	26	1	0	10	24	14	38	24	0	0	14
CA-5	12	23	35	10	2	0	23	11	21	32	11	0	0	21
CA-6	17	8	25	17	0	0	8	16	10	26	15	1	0	10
CA-7	9	37	46	8	1	0	37	9	33	42	7	2	0	33
CA-8	13	59	72	13	0	0	59	17	61	78	16	1	0	61
CA-9	15	48	63	13	2	0	48	15	44	59	15	0	0	44
CA-10	37	17	54	33	4	0	17	34	21	55	34	0	0	21
CA-11	29	19	48	27	2	0	19	25	14	39	25	0	0	14
CA-12	13	30	43	13	0	0	30	13	25	38	12	1	0	25
CA-13	15	20	35	13	2	0	20	16	20	36	15	1	0	20
CA-14	10	15	25	9	1	0	15	10	16	26	10	0	0	16
CA-15	17	32	49	17	0	0	32	22	33	55	22	0	0	33
CA-16	15	24	39	15	0	0	24	11	25	36	11	0	0	25
CA-17	11	40	51	10	1	0	40	16	33	49	15	1	0	33
CA-18	23	44	67	20	3	0	44	23	46	69	23	0	0	46
CA-19	19	21	40	19	0	0	21	17	21	38	16	1	0	21
CA-20	16	24	40	16	0	0	24	11	24	35	11	0	0	24
CA-21	12	35	47	10	2	0	35	12	30	42	12	0	0	30
CA-22	6	48	54	5	1	2	46	7	40	47	7	0	0	40
CA-23	16	39	55	15	1	0	39	16	39	55	15	1	0	39
CA-24	21	29	50	20	1	0	29	14	29	43	14	0	0	29

CA-25	13	27	40	13	0	0	27	12	21	33	12	0	0	21
CA-26	9	42	51	9	0	0	42	10	38	48	10	0	0	38
CA-27	37	17	54	34	3	0	17	35	20	55	31	4	0	20
CA-28	17	52	69	17	0	0	52	21	44	65	21	0	0	44
CA-29	12	23	35	10	2	0	23	10	23	33	9	1	0	23
CA-30	10	35	45	10	0	0	35	14	36	50	13	1	0	36
CA-31	16	24	40	14	2	0	24	16	18	34	16	0	0	18
CA-32	18	26	44	16	2	0	26	21	28	49	21	0	0	28
CA-33	15	23	38	15	0	1	22	11	25	36	11	0	0	25
CA-34	8	29	37	8	0	0	29	6	22	28	5	1	0	22
CA-35	5	15	20	5	0	0	15	6	19	25	6	0	0	19
CA-36	3	33	36	3	0	0	33	7	30	37	7	0	0	30
CA-37	5	39	44	4	1	0	39	5	32	37	5	0	0	32
CA-38	11	25	36	11	0	0	25	14	22	36	14	0	0	22
CA-39	17	43	60	15	2	0	43	16	34	50	13	3	0	34
CA-40	17	44	61	16	1	0	44	17	36	53	17	0	0	36
T	1314	1242	2556	1234	80	4	1238	1302	1163	2465	1262	40	0	1163

Kısaltmalar: P: Pozitif, N: Negatif

Not: Bazı olgularda bez sayıları uyumsuz gibi görülmektedir. Bunun sebebi her boya için alınan kesitlerde dokuda bazen yeni bezler görülebilirken, bazende bazı bezlerde yok olmaktadır. Bu nedenle aynı olgularda bez sayıları aynı olmamıştır.

Tablo 3: HMW Sitokeratin immunhistokimyasal boyamasının sonuçları

HMW SİTOKERATİN		MALİGN GLAND	BENİGN GLAND	TOPLAM	
	Sitokeratin Negatif	1238	(A)	80	(B)
Sitokeratin Pozitif	4	(C)	1234	(D)	1238 (H)
TOPLAM	1242	(E)	1314	(F)	2556 (J)

A: Malign glandlar içerisinde HMW Sitokeratin ile negatif boyanan gland sayısı (normalde olması gereken durum)

B: Benign glandlar içerisinde HMW Sitokeratin ile negatif boyanan gland sayısı (normalde beklenmeyen durum, yalancı negatif sayısı)

C: Malign glandlar içerisinde HMW Sitokeratin ile pozitif boyanan gland sayısı (normalde beklenmeyen durum, yalancı pozitif sayısı)

D: Benign glandlar içerisinde HMW Sitokeratin ile pozitif boyanan gland sayısı (normalde olması gereken durum)

E: Toplam malign gland sayısı (boyaya bakılmaksızın olan sayı)

F: Toplam benign gland sayısı (boyaya bakılmaksızın olan sayı)

G: HMW Sitokeratin ile negatif boyanan toplam gland sayısı (boyama sonucu malign gland özelliği gösteren toplam gland sayısı)

H: HMW Sitokeratin ile pozitif boyanan toplam gland sayısı (boyama sonucu benign gland özelliği gösteren toplam gland sayısı)

J: Toplam gland sayısı

Sensitivite (hassasiyet): Boyanın malign olguları yakalama gücü

Spesifite (özgüllük, seçicilik): Boyanın benign olguları yakalama gücü

Pozitif prediktif değer: Malign glandlarda boyanın gerçeği yakalama gücü (boyamalar sonucunda negatif boyanan olguların kaç tanesi gerçekte malign)

Negatif prediktif değer: Benign glandlarda boyanın gerçeği yakalama gücü (boyamalar sonucunda pozitif boyanan olguların kaç tanesi gerçekte benign)

Yalancı Negatiflik: Benign olguların yapılan boyalar ile malign boyanma özelliği göstermesi

Yalancı Pozitiflik: Malign olguların yapılan boyalar ile benign boyanma özelliği göstermesi

Bu boyamalar sonucunda tablodaki veriler ışığında, HMW Sitokeratin için şu değerler ortaya çıkmaktadır.

HMW Sitokeratin ile yapılan boyama sonucunda toplam malign gland sayısı 1242 tır. Bu glandların tamamının negatif ekspresyon göstermesini beklerken; bu glandlardan 1238 tanesi negatif ekspresyon göstermiş olup, 4 tanesi pozitif ekspresyon göstermiştir.

HMW Sitokeratin ile yapılan boyama sonucunda toplam benign gland sayısı 1314 tür. Bu glandların tamamının pozitif ekspresyon göstermesini beklerken; bu glandlardan 1238 tanesi pozitif ekspresyon göstermiş olup, 80 tanesi negatif ekspresyon göstermiştir.

Sensitivite (hassasiyet): $a / e \times 100 = 1238/1242 \times 100 = \% 99.68$

Spesifisite (özgüllük, seçicilik): $d / f \times 100 = 1234/1314 = \% 93.91$

Pozitif prediktif değer: $a / g \times 100 = 1238/1318 \times 100 = \% 93.93$

Negatif prediktif değer: $d / h \times 100 = 1234/1238 = \% 99.68$

Yalancı Pozitiflik: $c / e \times 100 = 4/1242 \times 100 = \% 0.32$

Yalancı Negatiflik: $b / f \times 100 = 80/1314 \times 100 = \% 6.02$

Tablo 4: p63 immunhistokimyasal boyamasının sonuçları

p-63		MALİGN GLAND	BENİGN GLAND	TOPLAM
	Sitokeratin	1163	40	1203 (G)
	Negatif	(A)	(B)	
	Sitokeratin	0	1262	1262 (H)
	Pozitif	(C)	(D)	
TOPLAM	1163 (E)	1302 (F)	2465 (J)	

Bu boyamalar sonucunda tablodaki veriler ışığında, p63 için şu değerler ortaya çıkmaktadır.

p63 ile yapılan boyama sonucunda toplam malign gland sayısı 1163 tür. Bu glandların tamamının negatif ekspresyon göstermiştir.

p63 ile yapılan boyama sonucunda toplam benign gland sayısı 1302 dir. Bu glandların tamamının pozitif ekspresyon göstermesini beklerken; bu glandlardan 1262 tanesi pozitif ekspresyon göstermiş olup, 40 tanesi negatif ekspresyon göstermiştir.

Sensitivite (hassasiyet): $a / e \times 100 = 1163 / 1163 \times 100 = \% 100$

Spesifisite (özgüllük, seçicilik): $d / f \times 100 = 1262 / 1302 = \% 96.93$

Pozitif prediktif değer: $a / g \times 100 = 1163 / 1203 \times 100 = \% 96.67$

Negatif prediktif değer: $d / h \times 100 = 1262 / 1262 = \% 100$

Yalancı Pozitiflik: $c / e \times 100 = 0 / 1163 \times 100 = \% 0$

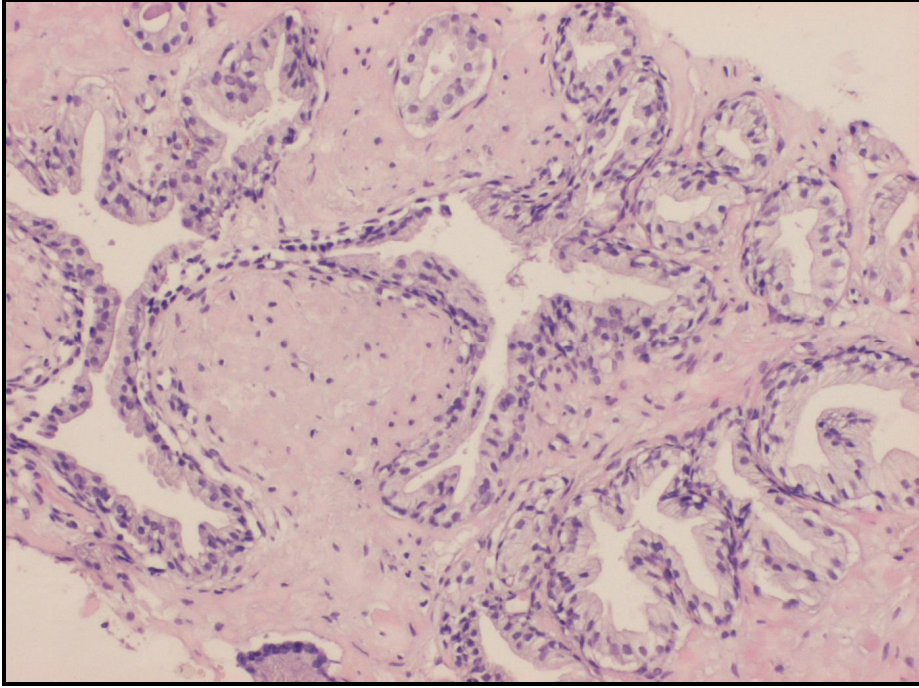
Yalancı Negatiflik: $b / f \times 100 = 40 / 1302 \times 100 = \% 3.07$

Tablo 5: HMW sitokeratin ve p63 istatistiki verilerinin karşılaştırması

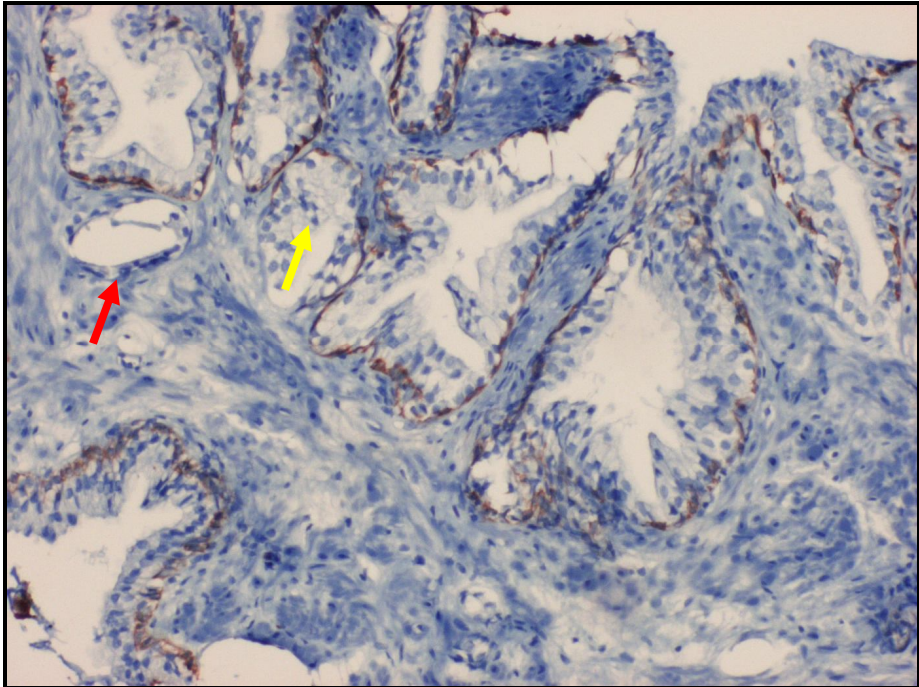
Veri	HMW sitokeratin için (%)	p63 için (%)
Sensitivite	99.68	100**
Spesifisite	93.91	96.93**
Pozitif prediktif değer	93.93	96.67**
Negatif prediktif değer	99.68	100**
Yalancı Pozitiflik	0.32**	0
Yalancı Negatiflik	6.02**	3.07

p63 boyasının Sensitivite, Spesifisite, Pozitif prediktif değer ve Negatif prediktif değeri HMW Sitokeratinden daha yüksek olup, Yalancı Pozitiflik ve Yalancı Negatiflik değerleri ise daha düşük olarak tespit edilmiştir.

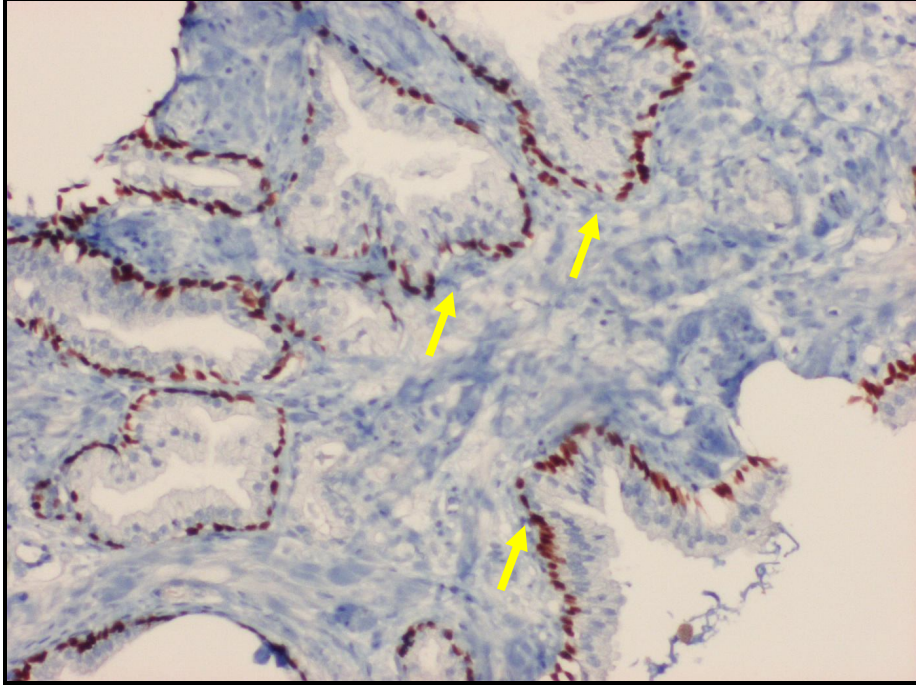
RESİMLER:



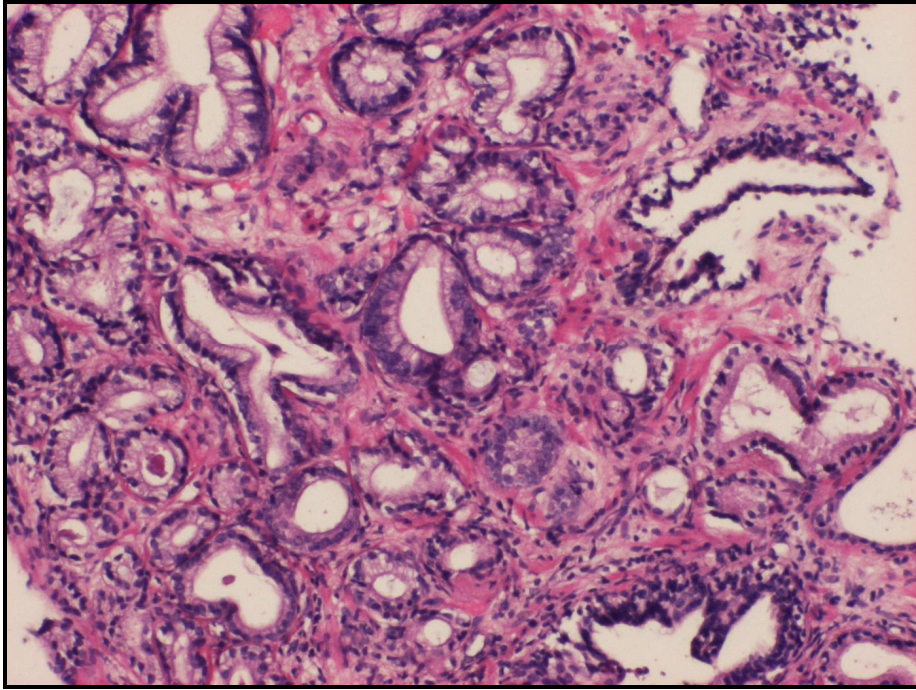
Resim 1: Benign prostat hiperplazi bir olguya ait hematoksilin&eozin boyalı preparat (x100)



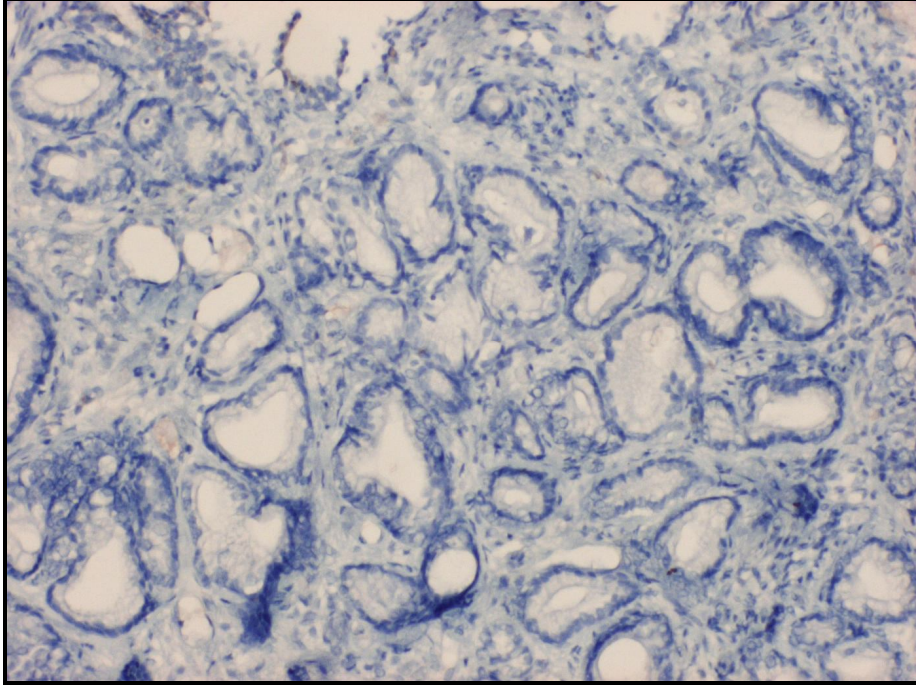
Resim 2: Benign prostat hiperplazi bir olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat. Glandların çevresinde sitoplazmik boyanma görülmektedir. Glandlardan bir tanesinde segmental boyanma (sarı ok) görülürken, bir glandda ise hiç boyanma olmamıştır (kırmızı ok) (x100)



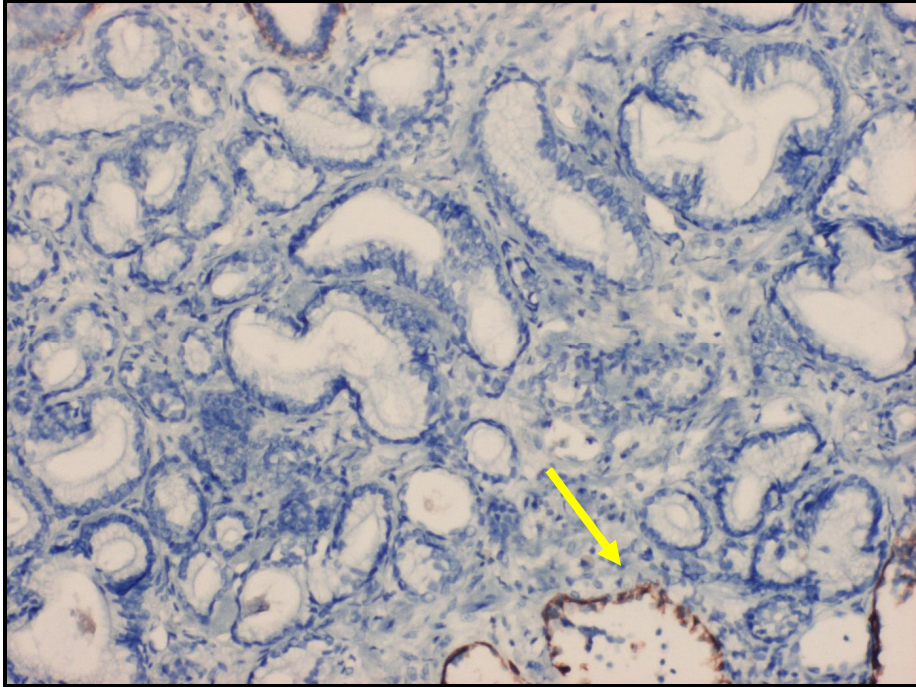
Resim 3: Benign prostat hiperplazi bir olguya ait p63 boyalı preparat. Tüm glandların çevresinde nükleer boyanma görülmektedir. (x100)



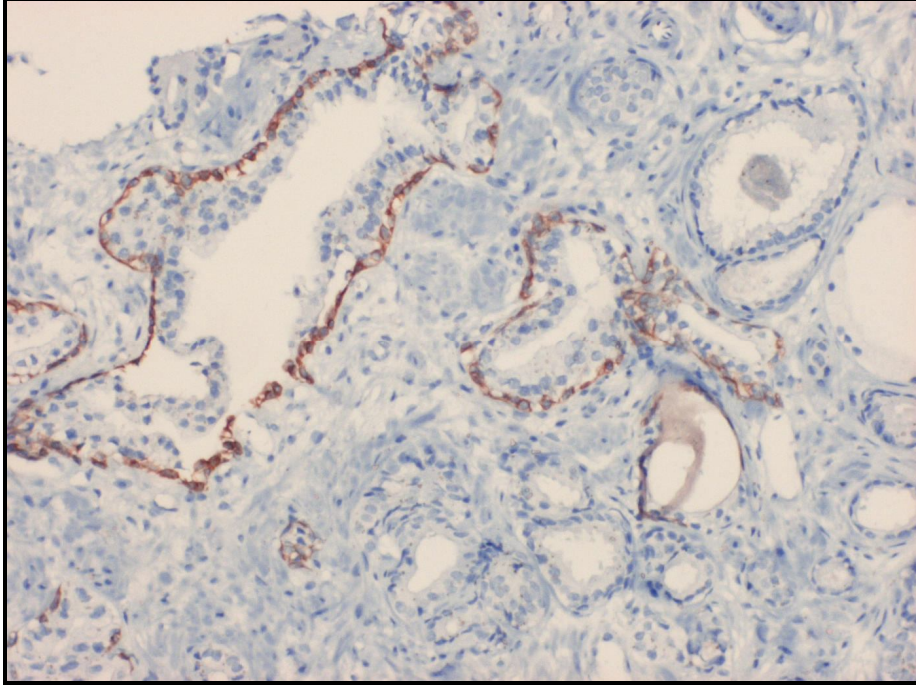
Resim 4: Prostat adenokarsinomlu bir olguya ait hematoksilen&eozin boyalı preparat (x100)



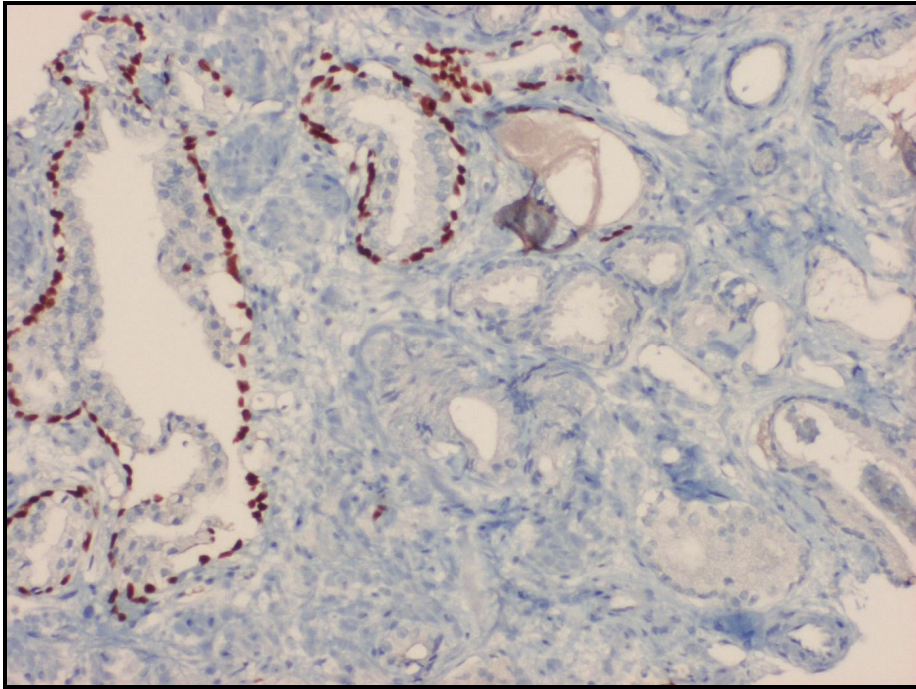
Resim 5: Prostat adenokarsinomlu olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat. Hiçbir glandın çevresinde boyanma görülmemektedir (x100)



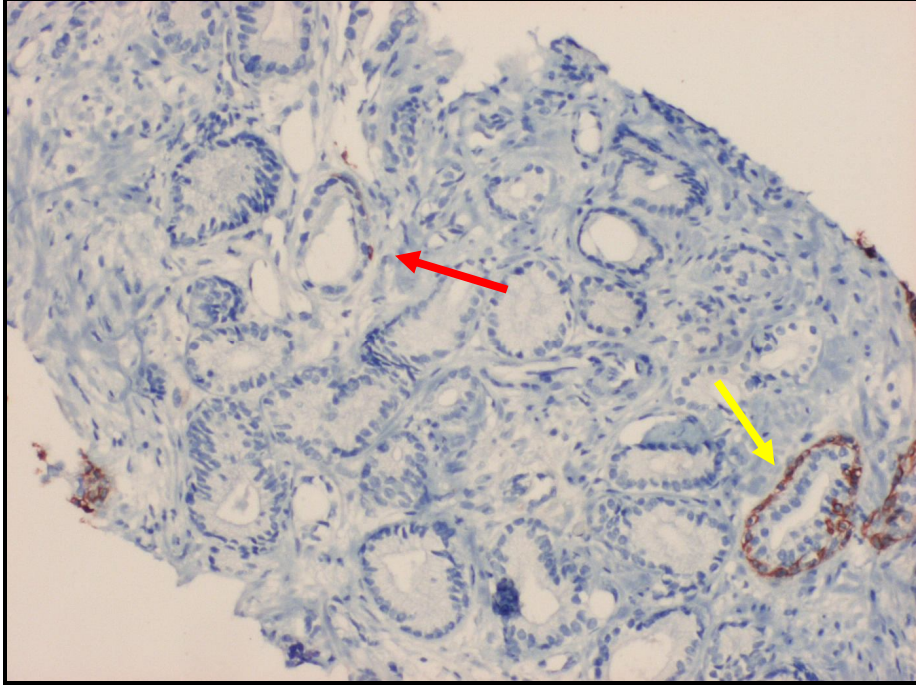
Resim 6: Prostat adenokarsinomlu olguya ait p63 boyalı preparat. Hiçbir malign glandın çevresinde boyanma görülmemektedir. Boyalı olan glandlar benign glandlardır (oklar) (x100)



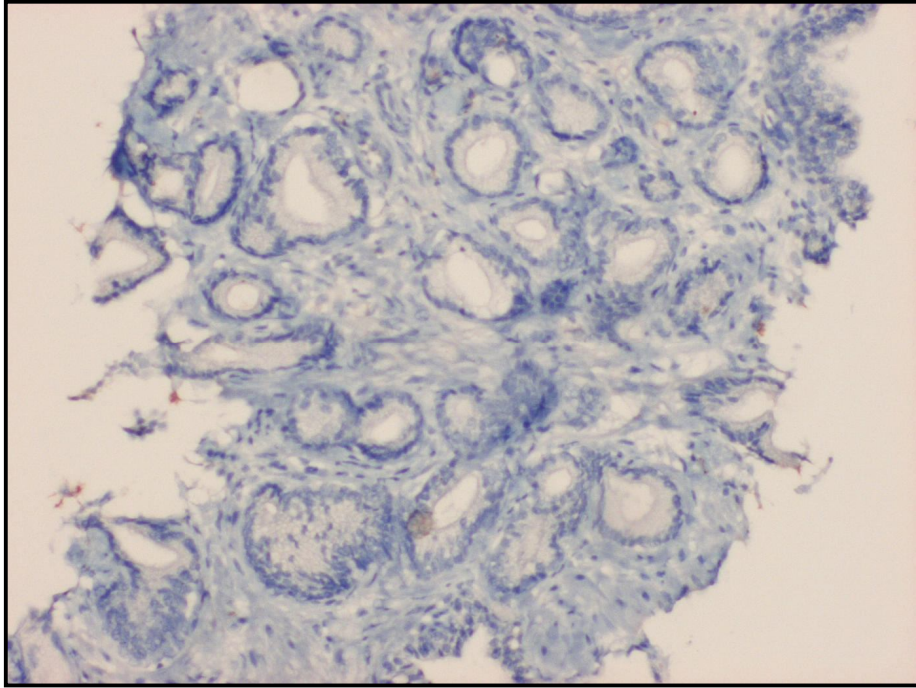
Resim 7: Prostat adenokarsinomlu olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat. Benign (pozitif boyanan) ve malign (bıyanmayan) glandlar bir arada görülmektedir. (x100)



Resim 8: Prostat adenokarsinomlu olguya ait p63 boyalı preparat. Benign (pozitif boyanan) ve malign (boyanmayan) glandlar bir arada görülmektedir. (x100)



Resim 9: Prostat adenokarsinomlu olguya ait HMW Sitokeratin boyalı preparat. Pozitif boyanan benign glandlar (sarı ok) yanı sıra malign glandlar içerisinde bir gladda segmental boyanma (kırmızı ok) görülmektedir (yalancı pozitiflik). (x100)



Resim 10: Resim 9 daki preparatın p63 boyalı preparatı. Hiçbir gladda boyanma görülmüyor (x100)

11. TARTIŞMA

Prostat karsinomu; erkeklerde görülen en sık kanser formu olup, malignitelere bağlı 2. sıklıkta ölüm nedenidir (1-7,128). Bu amaçla Prostat karsinomunun nedeni ve önlenmesi, erken teşhisi ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir.

Prostat karsinomunu erkenden yakalamak amacıyla ultrason eşliğinde yapılan iğne biyopsi örneklemeleri gün geçtikçe artmaktadır. ABD'deki erkeklerin yılda yapılan iğne biyopsi sayısı 1 milyondur, bunların 180.000'i her yıl Prostat karsinomu tanısı almaktadır. Prostat karsinomu için şüpheli olan biyopsi oranı %0.3-24 arasında değişim göstermektedir (129,130).

Rutin olarak prostat karsinomu tanısında; histopatolojik kriterler arkitektürel ve sitolojik atipi ve gerekirse immünohistokimyasal incelemelerden yararlanır. Biyopside özellikle az miktarda malign gland varlığında immünohistokimyasal incelemeden yardım alınmaktadır. Esas olarak prostat karsinomu için kullanılan immün işaretleyiciler; bazal hücre işaretleyicileridir. Bunlar HMWCK ve p63'dür. Bu immün işaretleyicilerin negatif olması, bazal hücre tabakası yokluğunu göstermektedir, bu sayede de olgular Prostat karsinomu tanısını almaktadır (17,81,131-135).

İnsan prostat dokusunda poliklonal anti-keratin immünperoksidaz boyanma patternleri 1980 yıllarının başlarında bildirilmiştir. Monoklonal anti-keratin ile prostat dokusunda yalnız bazal hücrelerin boyandığına dair sonuçlar ise ilk olarak 1984 yılında Gown ve Wogel tarafından rapor edilmiştir (93-95).

Nagle ve Brawer, bu antikoları benign prostat dokusu ve adenokarsinomlardan oluşan küçük serilerde araştırmışlardır (93,96,97).

1989 yılında Hedrick ve Epstein bu antikoları yalnız benign ve malign prostat dokularının ayırımında değil, Prostat adenokarsinomlarının benign benzerlerinde de değerlendirmişlerdir. Daha sonra bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bu antikorum benign prostat dokusundaki gladüler yapıları ve maligniteyi taklit eden benign lezyonlardaki glandları boyadığı görülmüş fakat adenokarsinomlu glandları ise boyamadığı tespit edilmiş. Bu bulgular ışığında bu özelliklere dair çok sayıda sonuç yayınlanmıştır (13,93).

Bazı benign lezyonlarda da örneğin; adenosis, atrofi, bazal hücre hiperplazisi gibi, hematoksilen ve eozin boyama ve immünohistokimyasal boyamalar ile bazal hücre tabakası görünmeyebilir. (136-138)

Çalışmamızda ; prostat adenokarsinom tanısı koymada HMWCK ve p63 ün ne kadar faydalı olduğu tespit etmeyi amaçladık. Bunun için malign ve benign glandlarda bazal hücre işaretleyicilerinin pozitif ve negatif boyanma sayıları tespit edildi. Boyanma özelliğine bakılırken, yaygınlık yada kuvvetli ekspresyon, zayıf ekspresyon gibi özelliklere bakılmadı. Boyanma var yada yok denildi.

Çalışmamızın sonucunda, bazal hücre işaretleyicilerinden HMWCK'nin sensitivitesinin %99.68, spesifitesinin %93,91 bulunurken, p63 sensitivitenin %100, spesifitesinin %96.93 olduğunu bulduk. Bu verilere baktığımızda; her iki belirleyicisinde malign ve benign glandları belirlemede çok faydalı oldukları anlaşılmaktadır, fakat p63 ün HMWCK ya oranla daha kuvvetli ve daha değerli bir belirleyici olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu iki belirleyicinin diğer istatistikî parametrelerine baktığımızda; p63 boyasının pozitif prediktif değeri % 96.67 negatif prediktif değeri % 100 olup, HMW Sitokeratinin pozitif prediktif değeri % 93.93 negatif prediktif değeri % 99.68 bulunmuştur. Bu verilere baktığımızda ise aralarındaki fark çok fazla olmamasına rağmen, p63 ün hem malign glandları hemde benign glandları yakalamada HMWCK ye oranla daha yüksek bir değere sahip olduğu görülmüştür.

p63 ün yalancı pozitiflik değeri % 0, yalancı negatiflik değeri ise % 3.07 dir. HMWCK nin yalancı pozitiflik değeri % 0.32, yalancı negatiflik değeri ise % 6.02 dir. Bu parametrelerden anlaşılacağı üzere, HMWCK nin hatalı sonuç verme oranının p63 e oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere p63, HMWCK ya oranla daha değerli belirleyici yapmaktadır.

Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlara baktığımızda, literatür ile benzer özellikler gösterdiği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda bizim 2 belirleyicimizinde değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Her ne kadar biz, HMWCK yı p63 e oranla daha az değerli olduğunu söylesekte, bazı literatür verilerine oranla daha değerli olduğu görülmektedir. Bazı literatür verilerinde ise aksi durum söz konusudur. Bizim çalışmamızda HMWCK ile pozitif boyanan malign glandlar tespit edildi, ama literatürdeki bazı yayınlarda bu değer sıfır olarak karşımıza çıkmaktadır.

Literatürde bu iki belirleyici birbiriyle yada başkalarıyla kıyaslayan bir çok çalışma karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan bazılarında şu sonuçlara ulaşılmıştır.

Shiran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 29 prostatik karsinom ve 43 BPH içeren 72 olguya hem HMWCK, hemde p63 bazal işaretleyici boyaları uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda benign bezlerdeki bazal hücreleri tanımlama duyarlılığı (sensitivite)

p63 için %88,37 ve HMWCK için %90,7 olarak tespit etmişler. Her iki reaktifin hem spesifitesi hemde pozitif prediktif değeri %100 bulunmuş. Bu nedenle HMWCK nin p63 e göre bazal hücre boyası olarak daha yararlı bir tanımlayıcı ve zor vakalarda patoloğlara yardımcı olacağı sonucuna varmışlar (139).

Başka bir çalışmada HMWCK ile yaklaşık benign glandların %4'ünde boyanma yok iken, p63 ile bu glandların tümü boyanmaktadır. Bu yüzden HMWCK ile p63 sadece birbirlerinin etkisini artırmazlar, ayrıca bazal hücre boyanmasında birbirlerini tamamlarlar. Bazıları bu durum karşısında, bazal hücre işaretleyicisi olarak sadece p63'ü kullanmayı denemişlerdir ama nadiren benign prostat glandlarında p63 boyanması olmaksızın HMWCK boyanması olabilir. Dolayısıyla bu tür vakalarda sadece p63 kullanımı tanısal hatalara neden olabilmektedir sonucuna varmışlardır (140).

Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; prostat iğne biopsilerinde benign glandlarda %53 oranında iki boya ile aynı boyanma, %41'inde p63 ile daha yüksek oranda, %6'sında ise HMWCK ile daha yüksek ve kuvvetli bir boyanma izlenmektedir. TUR-P örneklerinde ise benign glandlarda HMWCK ile %75, p63 ile %93 oranında pozitif boyanma görülmektedir. Yani benign glandlarda p63 daha yüksek oranda bazal hücreleri boyarken aynı zamanda daha az şüpheli boyanma yapmaktadır. Bu fenomen özellikle TUR-P örneklerinde daha belirgindir (141).

Shah ve arkadaşlarının p63'ü daha HMWCK'den daha sensitif bulduğu çalışmasının aksine Wu ve arkadaşlarının 100 olgu ile yaptığı çalışmada, benign bazal hücrelerde HMWCK nin, p63'e oranla daha sensitif bulunmuştur (142).

Wu ve arkadaşlarının çalışmasında, p63 immun boyasının iğne biopsilerinde prostat adeonkarsinomu tanısında HMWCK kadar sensitif ve spesifik olduğu belirtilmektedir. Her iki boya benign glandlarda genellikle eşit boyanma göstermektedir. Malign glandlarda ise bazal hücrelerde fokal ve yama tarzında pozitif boyanma oranı düşük olup yaklaşık %1.4 (p63 ile % 1.40, HMWCK ile 1.37) olarak ifade edilmektedir. Benign glandlarda bazal hücrelerin boyanmaması oranı %0.6 (p63 ile 0.54, HMWCK ile %0.58) şeklinde belirtilmektedir (142).

Çalışmamızda p63 immun boyasının HMWCK'e göre daha üstün olarak izlendiği nokta; boyanma lokalizasyonu ile ilgilidir. p63 nükleer boyanma yaparken HMWCK sitoplazmik bir boyanma yapmaktadır. Bu durumda p63 ile bazal hücreler net olarak görülmekte ve glanddaki diğer hücrelerin sitolojik özellikleri daha rahat izlenmektedir. Oysa ki HMWCK sitoplazmayı boyarken nerdeyse glandı tamamen örttüğünden hücresel detayların seçilmesi zorlaşmaktadır.

Shah ve arkadaşları ile Wu ve arkadaşlarının çalışmalarında, p63'ün güçlü nükleer işaretinin HMWCK'e göre değerlendirmede daha kolaylık sağladığı belirtilmektedir (141,142).

p63 ve HMWCK bazal membranı gösteren belirleyiciler olmalarına karşın bazen yanlış pozitif ve negatif boyanmalar görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda HMWCK ile malign glandlardan 4 tanesi pozitif ekspresyon göstermiş olup, p63 ile böyle bir durum söz konusu olmadı. Benig glandlardaki boyanma özelliklerine baktığımızda ise; HMWCK ile 80 glandda p63 ile de 40 glanda boyanma görülmedi.

Malign glandlardaki boyanma özelliği, bizim çalışmamızda hep fokal olarak tespit edildi (Resim 9). Literatürde, bu yalancı pozitif ve negatyif boyanma nedenleri olarak bir çok sebep sunulmuştur. Bunlardan bazılarına şöyledir;

Genel olarak literatüre bakıldığında; benign prostat glandlarında negatif bazal hücre immünohistokimya boyanması teknik nedenlere bağlı olabilir. Örn; cerrahi prosedürler, doku fiksasyonu, antijen retrieval methodları [doku kaybına yol açabilir, bu yüzden "proteaz sindirimi" öneriliyor (143)], immünohistokimya protokolü gibi (131,144,145).

Örneğin; Mulhaupt ve arkadaşları TURP [koter artefaktı nedeniyle (143)] ile elde edilmiş transizyonel zondaki benign glandların %88'inde, antijen retrieval kullanılmazsa HMWCK antijenitesinin kaybolduğunu bulmuştur (146).

Formalin fiksasyon süresinin HMWCK antijenitesi üzerinde etkisi vardır (144). Uzun süreli formalin fiksasyonu HMWCK antijenitesini azaltır. Ama antijen retrieval çeşitli yollar ile HMWCK'nin antijenitesini korur (144).

Varma ve arkadaşları benzeri amaçla atrofik lezyonlarda izlenen yamalı boyanma haline bakılarak yanlış negatif kararlar verilebileceğini belirtmiştir, bu yüzden her zaman öncelikli olarak glandların morfolojisine önem verilmesi gerektiğini bildirmiştir (147).

Bizde çalışmamızda öncelikle tümörlerin histolojik özelliklere önem verdik ve boyanma özelliği değerlendirirken bu özellikleri taşıyıp taşımadığına baktık.

Benign glanddeki yamalı boyanma haline bakarak bunun teknik bir artefakt mı yoksa karsinoma geçiş mi olduğunu yorumlamak zordur (131).

Biz çalışmamızda boyanma özelliğini dikkate almadık. Yamalı, segmental, noktasal yada diffuz boyanmaların hepsi pozitif olarak sayıldı ve böylece ortaya çıkacak problemler baştan ortadan kaldırılmış oldu.

Literatür bilgilerinde de belirttiği gibi doku tespiti, bekleme süresi ve artefaktlar boyanma özelliklerine değişimlere neden olabilmektedir. Bu yüzden preparatları

değerdirirken, gördüğümüz boyanma farklılıklarının bu artifisyonel sebeplerden mi yoksa tümörün bir özelliğini olduğunu anlamak ve ispat etmek mümkün görülmemektedir.

Parsons ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yüksek Gleason grade'li prostat karsinomu vakalarının az bir kısmında hem HMWCK hem p63 pozitifliği bildirmişlerdir (132).

Googe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer ve metastatik karsinomlarda, HMWCK ile boyanan tümör hücreleri olduğunu bildirmişlerdir. Bu primer karsinomların Gleason skorları yüksek olup en az 7 olarak ifade edilmektedir. HMWCK ile yanlış pozitif boyanma, bazı antijen retrieval teknikleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (138,139)

Bizim çalışmamızda sadece HMWCK ile 3 malign olguda (toplam 4 glandda) boyanma gördük. Yukarıdaki literatür bilgilerine baktığımızda bizim olgularımızın 2 si bu durumla örtüşmektedir. İki olgumuzun Gleason skoru yüksek diğeri ise düşüktü. Olgumuzun ve gland sayımızın az olması daha geniş ve tutarlı bir teoride bulunmamızı engellemektedir.

Benzer olarak başka araştırmacılar da yüksek grade'li prostat karsinomunda fokal HMWCK pozitifliği belirtmişlerdir(148). Bu pozitifliğin nedeni; arada kalmış benign bazal hücreleri olan duktal yapılardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (131).

Çalışmamızda bizimde, acaba malign olgulardaki boyanan glandlar aslında malign değilmiydi sorusu aklımıza geldi. Fakat bu problemi çözmek ve boyanan glandların malign olduğunu ispat edecek birkaç bulgumuz bize yardımcı oldu. Bunlar sırasıyla şöyledir;

1. Boyanan ve malign düşünülen glandlar, histolojik olarak malign hücre özellikleri taşımaktaydı (iri nüve, nükleol belirginliği ve nükleer kontürlerdeki düzensizlikler gibi özellikler)

2. Malign düşünülen glandlar; çevresindeki boyanmayan glandlarla benzer morfolojik özellikler taşımaktaydı (benzer boyutlarda olması ve infiltran görünüm seğilemesi)

3. Malign düşünülen glandlar malign gland topluluklarının periferinden ziyade içeir kısımlarda olması (bu özellik yukarıdaki literatür bilgisinde olduğu gibi, arada kalmış benign glandlar olabilir teorisini tam olarak çürütmesede, yinede tam dışlamamaktadır)

4. Tümöre komşu benign glandlarda diffuz bir boyanma görülürken. Bu glandların hemen hepsinde fokal ydal küçük bir segmette boyanma olması.

Yukarıda saydığımız bu 4 temel özellik, boyanan glandların malign olduğunu düşünmemiz için yeterli oldu, ama bazal tabakası olmayan bu glandların neden boyandığı yada pozitif ekspresyon gösterdiğini açıklamamaktadır. Çalışmamızdaki verilere

baktığımızda, bu sayının çok az olması bazı literatür verilerinde de hiç böyle bir sorun olmaması, bu problemi büyük bir problem olmaktan ötelere götürmektedir. Ayrıca boyanan glandlar, geniş bir malign gland topluluğu arasında sadece 1 yada 2 gland ile sınırlı kalmaktadır. Yani ; olgular zaten malign tanısı almış oluyorlar, bu glandlar olgunun tanısını değiştirmede etkili olmamaktadır.

Bakmamız gereken esas problem malign olmayan glandların malign gland gibi negatif ekspresyon göstermesidir. Bazı olgularda gland sayısı bir yada birkaç gland ile sınırlı olmaktadır, ama bazı olgularda ise bu sayı fazlaca olabilmektedir. (bizim çalışmamızda da birkaç olgumuz vardı) bu durumlarda problemler ortaya çıkabilmekte ve patologlar için zor bir durum olabilmektedir. (Böyle durumlara sebep olan nedenler yukarıdaki literatür bilgilerinde verilmiştir). Bu durumlarla karşılaşıldığına ise, temel histomorfolojik özelliklere bakmak ve bu özelliklere göre karar vermek en doğru olanıdır.

Ayrıca metastatik prostat kanseri olgularında, bazal hücre işaretleyicileri %22 oranında HMWCK ile boyanma göstermişlerdir. Bu fark hastaların hormonal tedavi görmelerine bağlanmaktadır (149,151).

Az diferansiye prostat kanserinde nadiren HMWCK varlığı tanısal problem oluşturabilir. Az diferansiye prostat karsinomu ayırıcı tanısı içerisinde olan ürotelyal karsinomda HMWCK ve p63 eksprese edebilir (152-155).

Bu yüzden az diferansiye kanserdeki HMWCK gibi bazal hücre işaretleyicilerinin varlığı; az diferansiye prostat kanseri tanısını tam olarak ekarte edemez. PSA, PSAP gibi diğer immünohistokimyasal işaretleyiciler tanısal immünohistokimya paneline eklenmelidirler (140).

Biz çalışmamıza az diferansiye olguları dahil etmedik. Çünkü çalışma mantığına göre gland yapılarının iyi seçiliyor olması gerekliydi. Kötü diferansiye tümörlerde yada gland yapısı belirgin derecede bozulmuş olgularda hematoksilen&ezin boyalı preparatlar tümör tanısı koymada büyük ölçüde yeterli olmaktadır. Bu olgularda gland yapısı etrafında immunhistokimyasal olarak bazal membran varlığını ortaya koymanın pek bir mantığı görülmemektedir.

ALİ TZ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tek tük HMWCK ile nonspesifik boyanan prostat kanseri hücreleri yanlış negatif tanılara yol açabilir. Bu çalışmada bazal hücre identifikasyonu için spesifitelerini kontrol etmek üzere p63 ve HMWCK immun boyaları kıyaslanmış.1,5 yılındeki konsültasyon için gönderilen 6887 prostat kanseri vakası arasından kanser hücreleri HMWCK ile boyanan 22 vaka seçilmiş.bu çalışmanın sonucunda prostat kanseri hücrelerinin nadir olarak HMWCK ile boyanma gösterebileceği

ve p63 ün bazal hücreler için daha spesifik olduğu , tümör hücrelerinde daha nadir boyandığı tespit edilmiştir(156).

Bu literatür bilgisi bizim çalımamızla korele gibi görülmemektedir. Ama yukarıda da belirttiğimiz gibi tek tük boyanmalar, geniş gruplar arasında önemini yitirmektedir.

12. SONUÇLAR

1. Prostat kanseri sık karşılaşılan malignitelerden biridir.
2. Histolojik olarak prostat kanseri tanısı koymada en sık kullanılan yöntem iğne biyopsisidir.
3. Özellikle doku kısıtlılığının olduğu iğne biyopsilerinde malignite tanısı bazen çok zor olmaktadır, bu yüzden tanı koymada yardımcı olması amacı ile bazal membran belirleyicileri kullanmak faydalıdır.
4. HMWCK ve p63 bu amaçla kullanılan belirleyicilerdir .
5. Bazal hücre işaretleyicilerinden HMWCK'nin sensitivitesi %99.68, spesifisitesi %93,91, pozitif prediktif değeri %93.93, negatif prediktif değeri %99.68, yalacı pozitiflik oranı %0.32 ve yalancı negatiflik oranı %6.02 bulunmuştur.
6. Bazal hücre işaretleyicilerinden p63 sensitivitesi %100, spesifisitesi %96.93, pozitif prediktif değeri %96.67, negatif prediktif değeri %100, yalacı pozitiflik oranı %0 ve yalancı negatiflik oranı %3.07 bulunmuştur.
7. Bu veriler ışığında her iki belirleyicinin malign ve benign glandları belirlemede çok yüksek değerlere sahip olduğunu gördük, fakat p63 ün HMWCK ya oranla daha kuvvetli ve doğru bir belirleyici olduğu ortaya çıktı.
8. Bu iki belirleyicinin yetersiz kaldığı durumlar olabilmektedir.
9. Prostat kanseri tanısı, patolojinin zor alanlarından biri olup dikkate alınması gereken asıl nokta, hematoksilen-eozin (H&E) kesitlerindeki histolojik ve sitolojik özelliklerdir.

13. ÖZET:

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, ülkemizde de son yıllarda insidansında artış görülmüştür. Prostat adenokarsinomu tanısı koymak patologlar için bazen çok zor olmaktadır. Bu gibi durumlarda yardımcı tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. HMWCK ve p-63 bu markırlardandır. fakat bu markırların güvenilirliği değişebilmektedir. Çalışmamızda malignite tanısı koyarken, bu markırlardan hangisinin daha güvenli bir belirteç olduğunu tespit etmeyi amaçladık

Çalışmamızda Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden Ocak 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında, prostat adenokarsinomlu 40 olgu ve BPH tanısı almış 20 olgunun seçildi. Bu olguların hematoksil-eozin boyalı preparatları ile HMWCK ve p-63 boyalı preparatları alındı. Seçilen bu preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Benign ve malign glandlarda pozitif ve negatif boyanma sayıları not edildi. HMWCK ve p63 de immunreaktivitesi boyanma yaygınlığına bakılmadı. Boyanmanın varlığında pozitif kabul edildi.

İstatistiksel olarak verilerin (testin) Validitesi ölçüldü. Bu sayede; spesifisite, sensitivite, pozitif predikrif değer, negatif prediktif değer, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerler hesaplandı.

Sonuç olarak: Bazal hücre işaretleyicilerinden HMWCK'nin sensitivitesinin %99.68, spesifisitesinin %93,91 bulundu. p63 sensitivitenin %100, spesifisitesinin %96.93 olduğunu bulduk. Bu iki belirleyicinin diğer istatistiki parametrelerine baktığımızda; p63 boyasının pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri HMWCK daha yüksek olup, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerleri ise daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu parametreler p63 ü HMWCK ya oranla daha değerli belirleyici yapmaktadır.

14. SUMMARY:

Prostate cancer is one of the most common cancers, the incidence has increased in recent years in our country. Sometimes it is very difficult for pathologists make a diagnosis of adenocarcinoma of the prostate. In such cases, tests are needed to help. This markers are HMWCK and p-63, but the reliability of these markers is vary. During the diagnosis of malignancy in our study, it aimed to identify markers which is a more secure token.

In this study, the cases was elected to archive Department of Pathology, University Medical School of Konya between January 2010 - December 2011 that diagnosed 40 cases of adenocarcinoma and 20 cases of BPH. With hematoxylin-eosin, HMWCK and p-63 stained preparations was taken. These preparations were examined by light microscopy. Numbers of positive and negative staining in benign and malignant glands were noted. Not looking at the prevalence staining of immunoreactivity to p63 and HMWCK. The presence of staining was considered positive.

Statistical data (the test) were measured of Validity. Thus, specificity, sensitivity and positive predictive value, negative predictive value, false negative and false positive values were calculated. As a result: Basal cell markers of the HMWCK's sensitivity %99.68, Specificity %93,91 was found. We found that p63 sensitivity %100, specificity %96.93. When we look at other statistical parameters of these two markers; positive predictive value and negative predictive value of p63 is higher than HMWCK, false positive and false negative values were found to be lower than HMWCK. Determining these parameters is more valuable p63 than HMWCK.

16-KAYNAKLAR

1. Rosai J., (2004) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. (9. baskı) Chapter 18, Male Reproductive System. Elsevier Inc. 1361-1411
2. McNeal J.E. (1988). Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol.12(8):619-633
3. Epstein J.I, Kumar V.,Abbas A.K., Fausto N.(2005). The Lower Urinary Tract and Male Genital System. (7. baskı) Chapter 21. Robbins and Cotran Pathologic Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders. 1023-1058
4. Damjanov I.,Linder J. (1996) Anderson's Pathology (10. baskı). Missouri. Male Reproductive System,Chapter 67, Vol:II. 2197-2219
5. Bostwick D.G.(2003) Modern Surgical Pathology. Surgical pathology of the prostate Chapter 32, Philadelphia: Widner N.,Cote R.J.,Suster S.,Weiss L.M.,Elsevier Science 1149-1196
6. Epstein J.I. (2004). Sternberg's Diagnostic Pathology (4. baskı) The prostate and seminal vesicles, Chapter 45, Vol:III. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2083-2132
7. Epstein J.I., (2004) Pathology and genetics of tumor of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors.Tumors of the prostate, Chapter 3. Eble J.N., Souter G.,Epstein J.I.,Sesterhenn I.A., IARC Pres Lyon,:159-215
8. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP,vd. (1982) A simplified purification procedure for human prostate antigen. Oncology: 39, 1-5.
9. Catalona WJ,Richie JP, Ahmann FR, vd. Comparison of digital rectal examination and serum prostate spesific antigen inthe early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6630 men. Journal of Urology : 151,1283-1290.
10. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. (1999) Prostate spesific antigen : a decade of discovery -what we have learned and where we are going. Journal of Urology: 162, 293-306.
11. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y,vd. (1994) Relationship between serum prostate spesific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia.Prostate: 25, 91-96.
12. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, vd (1995). Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia an elevated serum prostate spesific antigen levels. Journal of Urology: 154, 407-413.
13. Zhong Jiang, Bruce A.Woda. (2004) Diagnostic Utility of alpha-Methylacyl CoA Racemase (P504S) on Prostate Needle Biopsy. Anatomic Pathology: 11:316-321
14. Leav I, McNeal JE, Ho SM, Jiang Z. (2003) Alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S) expression in evolving carcinomas within benign prostatic hyperplasia and in cancers of the transition zone. Human Pathology : 34(3), 228-233.
15. Epstein JI.(1995) Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Human Pathology: 26, 223-229.
16. Thorson P,Humphrey PA. (2000) Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. American Journal of Clinical Pathology:114,896-909.
17. Wojno KJ, Epstein JI. (1995) The utility of basal cell spesific anti-cytokeratinantibody (HMWCK) in the diagnosis of prostate cancer. A rewiev of 228 cases. American Journal of Surgical Pathology: 19,251-260.
18. Gown AM,Vogel AM. (1984) Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. II.Distribution of filament proteins in normal human tissues. American Journal of Pathology:114:309-321.
19. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1990 Aug;17(3):487-93
20. Tanagho E.A. : Anatomy of the lower urinary tract. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Jr, E D. Philadelphia: W.B. Saunders Company. Vol.1, chapt.1, pp. 40-69, 1992
21. Coffey, D.S The Molecular Biology, Endocrinology, and Physiology of the Prostate and Seminal Vesicles. IN: Campbell's Urology (Walsh, PC, Retik, AB, Stamey, TA. and Vaughan, ED, Jr., Eds.), W. B. Saunders Co., New York, 6th Edition, Volume I, pp. 221-266, 1992
22. Perichery Narayan: Benign Prostatic Hyperplasia. Churchill Livingston 2001.
23. Paz G.F., Homonnai Z.T.: Functional anatomy of the male accessory sex organs. In: Infertility: Male and female. Edited by Insler V., Lunenfeld B. Edinburgh: Churchill Livingstone. pp.129-167, 1986

24. Grayhack JT, Kozlowski JM. Benign Prostatic Hyperplasia. Adults and Pediatric Urology. Ed. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW. St. Louis, Mosby Year Book, 1991; 1211-1276
25. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984;132(3):474-9.
26. Anatomi. Prof.Dr. Kaplan Arıncı, Prof.Dr. Alattın Elhan. 1. CİLT Sayfa; 422-425 1995
27. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. Prostate. 1991;18(4):303-14.
28. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology. 1991;129(6):3187-99.
29. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". Pathol Res Pract. 1989;185(3):373-80.
30. McNeal J.E.: Prostate: Histology for pathologists, Raven Press, New York, p. 749 1992.
31. McNeal J.E., Bostwick D.G.: Anatomy of the prostate: implications for disease: Pathology of the prostate, Bostwick D.G., Churchill Livingstone. New York, p. 1, 1990
32. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49(3):347-57.
33. Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabı, 9. Edisyon. Nobel Tıp Kitapevleri. 1996.
34. Glover D.: Oncologic Diseases, in Textbook of Internal Medicine, ed. Myers, AR. Harwal Publishing, Philadelphia, pp. 161-163. 1994
35. Pienta K.J.: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma of the Prostate, in Campbell's Urology. eds. Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 3, Chapter 80, pp. 2489-2495 1998
36. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. Cancer. 1986 1;58(11):2363-71.
37. Isaacs, W.B. and Coffey, D.S. Understanding DNA Changes in Urological Cancers. In: Oncogenes and Molecular Genetics of Urological Tumors. (Olsson, C.A., Ed.), Churchill Livingstone, New York, pp. 3-14, 1992
38. Pitot HC. Environmental modifiers in carcinogenesis. IARC Sci Publ. 1982;(39):165-76.
39. Hall EJ. From chimney sweeps to oncogenes: the quest for the causes of cancer. Radiology. 1991;179(2):297-306.
40. Land H, Parada LF, Weinberg RA. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. Nature. 1983 18-24;304 (5927):596-602.
41. Levine AJ, Momand J. Tumor suppressor genes: the p53 and retinoblastoma sensitivity genes and gene products. Biochim Biophys Acta. 1990 1;1032(1):119-36.
42. Avunduk MC. 'Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi' 73. Bölüm Onkogenler, 975-277-014 2,7, Öncü Basımevi Ankara, Güneş Kitapevi, 2004
43. Connolly JM, Rose DP. Production of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha by the androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cell line Prostate. 1990;16(3):209-18.
44. Turkeri LN, Sakr WA, Wykes SM, Grignon DJ, Pontes JE, Macoska JA. Comparative analysis of epidermal growth factor receptor gene expression and protein product in benign, premalignant, and malignant prostate tissue. Prostate. 1994 ;25(4):199-205.
45. Zhou HE, Wan DS, Zhou J, Miller GJ, von Eschenbach AC Expression of c-erb B-2/neu proto-oncogene in human prostatic cancer tissues and cell lines. Mol Carcinog. 1992;5(4):320-7.
46. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Finkel G, Lundy J, Hand P, Thor A, Schlom J. Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer. N Engl J Med. 1986 16;314(3):133-7
47. Akdas A, Cevik I, Tarcan T, Turkeri L, Dalaman G, Emerk K. The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. Br J Urol. 1997 ;79(6):920-3.
48. Buttyan R, Sawczuk IS, Benson MC, Siegal JD, Olsson CA. Enhanced expression of the c-myc protooncogene in high-grade human prostate cancers. Prostate. 1987;11(4): 327-37.
49. Fontana A, Constam DB, Frei K, Malipiero U, Pfister HW. Modulation of the immune response by transforming growth factor beta. Int Arch Allergy Immunol. 1992;99(1):1-7.

50. Yang EY, Moses HL. Transforming growth factor beta 1-induced changes in cell migration, proliferation, and angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane *J Cell Biol.* 1990;111(2):731-41.
51. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993 ;150(3):797-802
52. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res.* 1995 1;55(9):1937-40.
53. Bastian PJ, Ellinger J, Wellmann A, Wernert N, Heukamp LC, Muller SC, von Ruecker A. Diagnostic and prognostic information in prostate cancer with the help of a small set of hypermethylated gene loci. *Clin Cancer Res.* 2005 1;11(11):4097-106.
54. Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, Wolf MC, Benson PD, Powell IJ, Pontes JE. Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosome 8 instability in human prostate cancer. *Cancer Res.* 1994 15;54(14):3824-30.
55. Sidransky D, Messing E. Molecular genetics and biochemical mechanisms in bladder cancer. Oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors. *Urol Clin North Am.* 1992 ;19(4):629-39.
56. Anwar K, Nakakuki K, Shiraishi T, Naiki H, Yatani R, Inuzuka M. Presence of ras oncogene mutations and human papillomavirus DNA in human prostate carcinomas. *Cancer Res.* 1992 1;52(21):5991-6.
57. Athanassiadou P, Bantis A, Gonidi M, Liossi A, Aggelonidou E, Petrakakou E, Giannopoulos A. Telomerase expression as a marker in prostate cancer: correlation to clinicopathologic predictors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003 ;22(4):613-8.
58. Montie JE, Pienta KJ. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology.* 1994 ;43(6):892-9.
59. Melegos DN, Freedman MS, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in cerebrospinal fluid. : *Clin Chem.* 1997 ;43(5):855.
60. Heer R, Douglas D, Mathers ME, Robson CN, Leung HY. Fibroblast growth factor 17 is over-expressed in human prostate cancer. *J Pathol.* 2004 ;204(5):578-86.
61. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993 ;150(1):100-5.
62. Winkelstein W.Jr., Ernster R.: Epidemiology and etiology. In Murphy GP (Ed.). *Prostate Cancer.* Littleton, Massachusetts, PGS Publishing, 1-17, 1979
63. Stamey T.A., Mc Neal J.E.: Adenocarcinoma of the Prostate. In: Campbell's Urology. Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D. (Eds.). 6th Ed. WB Saunders Co. 1159-1221. 1992
64. Thiessen EU. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer.* 1974 ;34(4):1102-7.
65. Brown JA, Alcaraz A, Takahashi S, Persons DL, Lieber MM, Jenkins RB. Chromosomal aneusomies detected by fluorescent in situ hybridization analysis in clinically localized prostate carcinoma. *J Urol.* 1994 ;152(4):1157-62.
66. Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü;Yrd. Doç.Dr.Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri. 1999. Sayfa; 410-433
67. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. *Cancer.* 1989 1;64(3): 605-12.
68. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, Bjelke E, Gridley G, Wacholder S, Chien HT, Blot WJ. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study *Cancer Res.* 1990 1;50(21):6836-40
69. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002 ;168(1):9-12.
70. *Prostate Cancer:* Roger S.Kirby, Timothy J.Christmas, Michael K.Brawer,. Mosby. Second Edition 2001.
71. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst.* 1983 ;70(4):687-92.

72. Reichman ME, Hayes RB, Ziegler RG, Schatzkin A, Taylor PR, Kahle LL, Fraumeni JF Jr Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res.* 1990 15;50(8):2311-5.
73. Pagano F, Zattoni F, Vianello F, Piazza R, Capitanio G. Is there a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer? *Eur Urol.* 1991;20 Suppl 1:31-5.
74. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004
75. Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am J Surg Pathol.* 1985 Apr;9(4):299-308.
76. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989 May;13(5):389-96
77. McNeal J.E. (1997) *Histology for Pathologist.* (2. baskı) Prostate. Chapter 42, Philadelphia: Sternberg S.S., Lippincott Williams & Wilkins: 997-1017
78. Gartner L.P., Hiatt J.L. (2001) *Color Textbook of Histology* (2. baskı) Male Reproductive System, Chapter 21. W.B. Saunders Company: 487-508
79. Yang X, Tretiakova M.S., Sengupta E., Gong C., Jiang Z. (2003) Florid basal cell hyperplasia of the prostate. *Human Pathology:* 34(5), 462-470.
80. Irwin Leav, DVM, John E. Mcneal, Shuk-Mei Ho, Zhong Jiang. (2003) Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (P504S) Expression in Evolving Carcinomas Within Benign Prostatic Hyperplasia and in Cancers of the Transition Zone. *Human Pathology:* 34, 228-233
81. Yang XJ, Wu CL, Woda BA, vd. (2002) Expression of alpha -Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *American Journal of Pathology* 26, 921-925
82. Rubin MA, Zhou M. Dhanasekaran SM, vd. (2002) Alpha -Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA:* 287, 1662-70.
83. Ming Zhou, Arul M. Chinnaiyan, Celina G. Kleer, Peter C. Lucas, Mark A. Rubin. Alpha-Methylacyl-CoA Racemase. A novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions.
84. Luo J, Zha S, Gage W. Vd. (2002) alpha-methylacyl-CoA racemase : A new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Research* 62, 2220-2226.
85. De Marzo A.M., Nelson W.G., Isaacs W.B., Epstein J.I. (2003) Pathological and molecular aspects of prostate cancer . *Lanset* 361:955-964
86. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, vd. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *Journal of Urology :* 151, 1283-1290.
87. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. (1999) Prostate specific antigen : a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *Journal of Urology:* 162, 293-306.
88. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, vd. (1994) Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate:* 25, 91-96.
89. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, vd (1995). Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *Journal of Urology:* 154, 407-413.
90. Epstein JI. (1995) Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Human Pathology:* 26, 223-229.
91. Weinstein M. H., Signeretti S., Loda M. (2002) Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Modern Pathology:* 15; 1302- 1308.
92. Thorson P, Humphrey PA. (2000) Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *American Journal of Clinical Pathology:* 114, 896-909.
93. Lowe FC, Trauzzi SJ. (1993) Prostatic acid phosphatase in 1993. Its limited clinical utility. *Urology Clinical North America:* 20, 589-595.
94. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, vd. (1987) Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Journal of Urology:* 138, 92-98.

- 95.** Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. (1987) Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Research* :7, 927-935.
- 96.** Israeli RS, Powell CT, Fair WR, vd. (1993) Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate- specific membrane antigen. *Cancer Research*: 53, 227-230.
- 97.** Teni TR, Sheth AR, Kamath MR, vd. (1988) Serum and urinary prostatic inhibinlike peptide in benign prostatic hyperplasia and carcinoma of prostate. *Cancer Lett.*: 43,9-14.
- 98.** Edwards JJ, Anderson NG, Tollaksen SL, vd. (1982) Proteins of human urine.II. Identification by two – dimensional electrophoresis of a new candidate marker for prostatic cancer. *Clinical Chemistry*:28,160-163.
- 99.** Kim YD, Robinson DY, Manderino GL, vd. (1989) Molecular characterization of the epitope in prostate and breast tumor- associated PR92 antigen. *Cancer Research*: 49,2379-2382.
- 100.** Wright GL JR, Beckett ML, Lipford GB, vd. (1991) A novel prostate carcinoma – associated glycoprotein complex (PAC) recognized by monoclonal antibody TURP-27. *International Journal of Cancer*: 47, 717-72
- 101.** Takeshi Kurita, Roanna T. Medina, Alea A. Mills, Gerald R. Cunha. (2004) Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development*: 131:4955-4964
- 102.** Charles J.Di Como, Marshall J.Urist, Irina Babayan, Marija Drobnjak, Cyrus V.Hedvat, Julie Teruya-Feldstein, Kamal Pohar, Axel Hoos, Carlos Cordon- Cordo (2002, Šubat). P63 expression Profiles in Human Normal and Tumor Tissues. *Clinical Cancer Research* Vol.8, 494-501.
- 103.** Signoretti S.,Waltregny D.,Dilks J., Isaac B. vd. (2000). p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *American Journal of Pathology*: 157(6), 1769-1775
- 104.** Chevillie JC, Bostwick DG.(1995) Postatrophic hyperplasia of the prostate: a histologic mimic of prostate adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 19,1068-76.
- 105.** Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG vd. (2001) P63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *American Journal of Surgical Pathology*: 25:1054-60
- 106.** Jonathan I.Epstein, William M. Murphy. (1997) *Urological Pathology*, Chapter 3, 2.baski
- 107.** Grisanzio C, Signoretti SJ *Cell Biochem*. p63 in prostate biology and pathology. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. 2008 Apr 1;103(5):1354-68
- 108.** Yaskiv O, Zhang X, Simmerman K, Daly T, He H, Falzarano S, Chen L, Magi-Galluzzi C, Zhou M.The utility of ERG/P63 double immunohistochemical staining in the diagnosis of limited cancer in prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jul;35(7):1062-8.
- 109.** Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Amling CL, Terris MK, Trock B, Kane CJ. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer*. 2004 15;100(8):1633-8.
- 110.** Bianco FJ Jr, Wood DP Jr, Cher ML, Powell IJ, Souza JW, Pontes JE. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2003 ;1(4):242-7.
- 111.** Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004 ;17(3):292-306.
- 112.** McNeal J.: Cancer volume and site of adenocarcinoma in the prostate. *Cancer*. 66: 1225, 1990
- 113.** McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1990. 15;66(6):1225-33
- 114.** Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. 1994 ;152(5 Pt 2):1714-20.
- 115.** Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Palisaar J, Daghofer F, Huland H, Erbersdobler A. Characterisation of biomolecular profiles in primary high-grade prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 ;129(11):662-8. Epub 2003 Sep 26.
- 116.** Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrl R, Gardner TA. The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005 1;23(13):2911-7.

117. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol.* 1988 ;139(6):1235-41
118. Turpin-Wendling FN, Sahnoun A, Pariente A, Pariente JL, Ferriere JM, Le Guillou M. [Oncological results of 117 consecutive radical prostatectomies] *Prog Urol.* 2005 ; 15 (1) : 30-5.
119. O'Brien MF, Connolly SS, Kelly DG, O'Brien A, Quinlan DM, Mulvin DW. Should patients with a pre-operative prostate-specific antigen greater than 15 ng/ml be offered radical prostatectomy? 1: *Ir J Med Sci.* 2004 ;173(1):23-6.
120. Ou YC, Chen JT, Cheng CL, Ho HC, Yang CR. Radical prostatectomy for prostate cancer patients with prostate-specific antigen >20 ng/ml. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 ;33(11):574-9.
121. Miyake H, Sakai I, Harada K, Eto H, Hara I. Limited value of perineural invasion in radical prostatectomy specimens as a predictor of biochemical recurrence in Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Hinyokika Kyo.* 2005 ;51(4):241-6.
122. Berruti A, Mosca A, Tucci M, Terrone C, Torta M, Tarabuzzi R, Russo L, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM, Angeli A, Dogliotti L. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer.* 2005 ;12(1):109-17.
123. Martinez Jabaloyas JM, Jimenez Sanchez A, Ruiz Cerda JL, Sanz Chinesta S, Sempere A, Jimenez Cruz JF. [Prognostic value of DNA ploidy and nuclear morphometry in metastatic prostate cancer] *Actas Urol Esp.* 2004 ;28(4):298-307.
124. Taftachi R, Ayhan A, Ekici S, Ergen A, Ozen H. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67. *BJU Int.* 2005 ;95(4):650-4.
125. Ojea Calvo A, Mosteiro Cervino MJ, Dominguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodriguez Iglesias B, Benavente Delgado J, Barros Rodriguez JM, Gonzalez Pineiro A. [Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies] *Arch Esp Urol.* 2004 ;57(8):805-16.
126. Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento FP, Mignogna C, De Laurentiis M, De Sio M, D'Armiento M, Damiano R, Vecchio G, De Placido S. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004 ;30(9):987-92.
127. Avunduk MC: Prostatın benign ve malign olgularında NOR cisimciklerinin prognostik ve diagnostik önemi. *T Klin. Tıp Bilimleri* 1999, 19:90-94
128. Landis SH, Murray T, Bolden S. vd. (1999) Cancer statistics. *CA Cancer Journal Clinique.* 49:8-13.
129. Epstein JI, Walsh PC, CarMichael M. vd. (1994) Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* : 271:368-74.
130. Patrin AW, Oesterling JE. (1994) The clinical usefulness of prostate specific antigen. Update. *Journal Urology* 152:1358-68.
131. Rajal B.Shah, Ming Zhou,Michele Leblane, Matthew Synder, Mark A. Rubin, vd. (2002) Comparison of basal cell-specific markers, HMWCK,p63,in the diagnosis of prostate cancer. *American Journal of Pathology* :26(9),1161-1168.
132. Parsons JK, Gage WR, Nelson WG, vd. (2001) p63 protein expression is rare in prostate adenocarcinoma: implications for cancer diagnosis and carcinogenesis. *Urology*: 58:619-24.
133. Epstein JI. (1996) The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 78: 350-6.
134. Kahane H. Sharp JW. Shuman GB. vd. (1995) Utilization of high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsies in an independent laboratory. *Urology*: 45: 981-6.
135. Raskin GA. Efficiency of immunohistochemical study of high-molecular-weight cytokeratins (CKR-HMW) and p63 in prostate trepan biopsy specimens for establishing the diagnosis of adenocarcinoma. *Arkh Patol.* 2009 Nov-Dec;71(6):48-9
136. Hedrick L, Epstein JI. (1989) Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*: 13,389-396
137. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, vd. (1993) Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well- differentiated carcinoma. *Human Pathology*: 24, 819-32.

- 138.** Gaudin PB, Epstein JI. (1995) Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *American Journal of Surgical Pathology* :19,737-47
- 139.** Shiran MS, Tan GC, Sabariah AR, Rampal L, Phang KS.p63 as a complimentary basal cell specific marker to high molecular weight-cytokeratin in distinguishing prostatic carcinoma from benign prostatic lesions. *Med J Malaysia*. 2007 Mar;62(1):36-9.
- 140.** Ming Zhou, Rajal Shah, Ronglai Shen, Mark A Rubin. (2003) Basal cell cocktail (HMWCK +P63) improves the detection of prostate basal cells. *American Journal of Surgical pathology* : 27(3),365-71
- 141.** Shah R.B., Zhou M., LeBlanc M., Snyder M., Rubin M.A.: Comparison of the basal cell-specific markers, HMWCK and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (9): 1161-1168
- 142.** Wu H.H., Lapkus O., Corbin M.: Comparison of HMWCK and p63 in 100 consecutive prostate carcinoma diagnosed by needle biopsies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004: 12(4): 285-289
- 143.** Michael H.Weinstein, Sabina Signoretti, Massimo Loda. (2002) Diagnostic Utility of Immunohistochemical Staining for p63, a Sensitive Marker of Prostatic Basal Cells. *Modern Pathology*: 15(12):1302-1308
- 144.** Varma M, Linden MD Amin MB. (1999) Effect of formalin fixation and epitope Retrieval techniques on antibody HMWCK immunostaining of prostatic tissues. *Modern Pathology*: 12:472-8
- 145.** Iczkowski KA, Cheng L. Crawford BG, vd. (1999) Steam heat with an EDTA buffer and protease digestion optimizes immunohistochemical expression of basal cell – specific antikeratin HMWCK to discriminate cancer in prostatic epithelium. *Modern Pathology*: 12:1-4.
- 146.** Multhaupt HA, Fessler JN, Warhol MJ. (2000) Loss of high molecular weight cytokeratin antigenicity in prostate tissue obtained by transurethral resections. *Arch Pathology Laboratory Medical* :124,1764-7
- 147.** Varma M, Amin MB, Linden MD, vd. (1997) Discriminant staining pattern of small glandular and preneoplastic lesions of the prostate using high molecular weight cytokeratin antibody: a study of 301 consecutive needle biopsies. *Modern Pathology*: 10:93
- 148.** Googe PB, McGinley KM, Fitzgibbon JF. (1997) Anticytokeratin antibody HMWCK staining in prostate carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*: 107:219-23
- 149.** Shah IA, Schlageter MO, Stinett P, vd. (1991) Cytokeratin immunohistochemistry as a diagnostic tool for distinguishing malignant from benign epithelial lesions of the prostate. *Modern Pathology*: 4,220-4.
- 150.** Leav I, McNeal JE, Ho SM, Jiang Z. (2003) Alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S) expression in evolving carcinomas within benign prostatic hyperplasia and in cancers of the transition zone. *Human Pathology* : 34(3), 228-233.
- 151.** Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. (2003) A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization : Evidence and clinical implications. *Cancer Research* : 63(8), 1727-1730.
- 152.** Okada H, Tsubura A, Okamura A, vd. (1992) Keratin profiles in normal/hyperplastic prostates and prostate carcinoma. *Virchows Arch A Pathology Anat*: 421,157-61
- 153.** Lindeman N, Weidner N. (1996) Immunohistochemical profile of prostatic and urothelial carcinoma impact heat-induced epitope retrieval and presentation of tumors with intermediate features. *Application of Immunohistochemistry*: 4:264-75.
- 154.** Yang XJ, Lecksell K, Gaudin P, vd. (1999) Rare expression of high molecular weight cytokeratin in adenocarcinoma of the prostate gland : a study of 100 cases of metastatic and locally advanced prostate cancer. *American Journal of Surgical Pathology*: 23:147-52
- 155.** Tara- Jane Browne, Michelle S. Hirsch, Gilbert Brodsky, William R. Welch, Massimo F.Loda, Mark A.Rubin. (2004) Prospective Evaluation of AMACR (P504S) and Basal Cell Markers in the Assessment of Routine Prostate Needle Biopsy Specimens. *Human Pathology*. 35:1462-1468
- 156.** Ali TZ, Epstein JI. False positive labeling of prostate cancer with high molecular weight cytokeratin: p63 a more specific immunomarker for basal cells. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1890-5.

17. TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Lema Tavlı olmak üzere, tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen'e, sayın Prof. Dr. Osman Yılmaz'a, sayın Prof. Dr. Salim Güngör'e, sayın Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk' a, sayın Doç. Dr. Hatice Toy' a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve ismini saymadığım tüm teknisyen ekibimize destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ve en önemlisi;

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen ailem ve eşime en içten teşekkürlerimi ve sevgimi sunuyorum .

Dr. Aslı Mengeloğlu

Not: Çalışmamız 31.01.2012 tarihli 2012/29 karar sayısı ile Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Etik kurulundan izin alınarak yapılmıştır.