



T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL LC3A, NGEP VE HEPsİN  
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Senem BAŞTOKLU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Zeliha Esin ÇELİK**

**KONYA-2015**

T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL LC3A, NGEP VE HEPsİN  
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Senem BAŞTOKLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Zeliha Esin ÇELİK**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102038 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2015**

## TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren değerli hocalarım başta Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar Karabağlı olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Zeliha Esin Çelik, Prof. Dr. Serdar Uğraş, Prof. Dr. Füsün Baba, Doç. Dr. Halil Kıyıcı ve Yrd. Doç. Dr. Ceyhan Uğurluoğlu'na şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Zeliha Esin Çelik'e ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmamı istatistiksel olarak değerlendiren Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih Kara'ya teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim süresince birlikte görev yaptığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimize, bölüm sekreterlerimize ve personelimize teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tezimin hazırlanmasında da bana büyük destek olan, kıymetli anne ve babama, değerli kardeşime, sabrından ötürü güzel kızım Deniz Kumsal'a ve Patoloji'yi seçmemde etkisi olan rahmetli eşim Ahmet Deniz Baştoklu'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Senem BAŞTOKLU

2015-Konya

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR .....	iv
1. GİRİŞ .....	1
1. 1. Prostatın Embriyolojisi .....	3
1. 2. Prostatın Anatomisi .....	3
1. 3. Prostatın Histolojisi .....	8
1. 4. Prostatın Fonksiyonu .....	10
1. 5. Prostatın Fizyolojisi .....	10
1. 6. Prostat Büyümesinin Kontrolü .....	11
1. 7. Prostatik Salgı Proteinleri .....	11
1. 8. Prostat Kanseri .....	12
1. 8. 1. İnsidans ve Epidemiyolojisi .....	12
1. 8. 2. Risk Faktörleri .....	13
1. 8. 3. Semptomları .....	16
1. 8. 4. Tanısı .....	18
1. 8. 5. Tedavisi .....	20
1. 8. 6. Prostat Karsinomlarının Makroskopisi .....	20
1. 8. 7. Prostat Tümörlerinin Sınıflandırılması .....	22
1. 8. 8. Prostat Adenokarsinomu .....	24
1. 8. 9. Prostat Adenokarsinomunun Histolojik Varyantları .....	27
1. 8. 10. Prostat Adenokarsinomlarında İmmünoprofil .....	29
1. 8. 11. Duktal Tip Adenokarsinom .....	31
1. 8. 12. Küçük Hücreli Karsinom .....	31

1. 8. 13. Skuamöz Karsinom.....	32
1. 8. 14. Adenoid Kistik Karsinom / Bazal Hücreli Karsinom .....	32
1. 8. 15. Ürotelyal Karsinom.....	32
1. 8. 16. Prostat Adenokarsinomu ile Karışabilen Lezyonlar .....	33
1. 8. 17. Prostat Karsinomlarında Derecelendirme .....	37
1. 8. 18. Prostat Karsinomlarında Evrelendirme.....	40
1. 8. 19. Prostat Karsinomunda Radikal Prostatektomi Raporlaması .....	44
1. 8. 20. Prognostik Faktörler.....	47
1. 8. 21. NGEF .....	49
1. 8. 22. LC3A.....	50
1. 8. 23. Hepsin .....	52
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	54
3. BULGULAR.....	57
4. TARTIŞMA .....	70
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR .....	77
ÖZET.....	92
SUMMARY .....	94
EKLER.....	95
A: Etik kurulu kararı.....	95
B: Tezin dijital formatı (CD).....	95
ÖZGEÇMİŞ .....	96

## **KISALTMALAR:**

- aa: Amino asit  
ABD: Amerika Birleşik Devletleri.  
AMACR:  $\alpha$ -Metil-CoA Rasemaz  
AR: Androjen reseptörü  
ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon  
Atgs: Otofaji ilişkili genler  
BHB: Bazal hücre belirteçleri  
BPH: Benign prostat hiperplazisi  
Ca: Kalsiyum  
CK: Sitokeratin  
DHT: Dihidrotestosteron  
EPU: Ekstraprostatik uzanım  
HE: Hematoksilen Eozin  
HMWCK: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin  
HPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi  
İHK: İmmünohistokimya  
LC3A: Mikrotübülle ilişkili protein 1 hafif zincir 3A  
LH: Lüteinizan hormon  
LHRH: Lüteinizan hormon salgılayıcı hormon  
NGEP: Prostattan eksprese olan yeni gen  
PAF: Prostatik asit fosfataz  
PAS: Periyodik asit shift  
PCa: Prostat kanseri  
PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi  
PRM: Parmakla rektal muayene  
PSA: Prostata spesifik antijen  
pT: Patolojik tümör evresi  
RP: Radikal prostatektomi  
tPSA: Total prostata spesifik antijen  
TRUS: Transrektal ultrasonografi  
TUR-P: Transüretral Prostat Rezeksiyonu

## 1. GİRİŞ:

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en sık görülen neoplazidir ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta kansere bağlı morbidite ve mortalite sebebidir. PCa yavaş büyüyen ve geç bulgu veren bir tümör olup heterojen bir yapıya sahip olduğu için tümörün seyri oldukça değişkendir (1).

Kliniğe başvuran hastaları değerlendirirken önce parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS), Prostata spesifik antijen (PSA) değerinin ölçümü ve hasta yaşı bilgilerinden faydalanılmaktadır. Normal olmayan PRM veya TRUS, PSA değerinin  $>4$  ng/ml olması veya ileri yaş gibi durumlardan herhangi ikisi birlikte olduğunda iğne biyopsisi yapılması önerilir. Serum PSA seviyesi prostat hipertrofisi ve prostatit gibi benign durumlarda da artış göstermektedir fakat serum PSA seviyeleri yüksek olan hastalara prostat kanserini ekarte etmek için biyopsi yapılmalıdır. Bu nedenle PSA seviyesini destekleyen yeni serum ve doku belirteçlerine ihtiyaç vardır (1,2).

PCa sık görülmesine rağmen karsinogenezin moleküler temelleri konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. PCa olgu sayısı gitgide arttığı için hastalığın nedeni ve önlenmesi için yapılan çalışmalar önemli hale gelmektedir. İmmün sistemin daha fazla anlaşılmasına başlanması ile birlikte tümör immünolojisi ve aşı teknolojileri daha etkili olmaya başlamıştır (1,2).

Lokalize PCa'nın standart tedavisi cerrahi, radyoterapi ve yakın takiptir. İlerlemiş ve metastatik kanserlerin mevcut tedavisi hormon terapisi ve kemoterapi'dir (3). Fakat bu tedaviler şimdilik metastatik PCa'da androjen baskılama tedavisi sonrası arta kalan androjenden bağımsız karsinom hücrelerini tamamıyla yok edememektedir. Androjenden bağımsız PCa'nın progresyonu ve metastazı PCa'dan ölümlerin esas sebebidir (4). Bu yüzden PCa'nın tedavisinde yeni yaklaşımlar zorunludur. Önceki çalışmalar aşı ve hedefe yönelik tedavinin bu tip kanserlerde faydalı olabileceğini göstermiştir. Yeni çalışmalar PSA'nın prostat dokusu ve diğer normal dokularda da (böbrek, karaciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolon, beyin, akciğer) bulunduğunu bildirmiştir (6,7). Bu bulgular PSA'nın PCa'da hedefe yönelik immünoterapide spesifik olarak kullanılmayacağını göstermiştir. Bu sebeple hedefe

yönelik tedavi için PCa'daki spesifik tümör belirteçlerinin bulunması ve buna dayalı olarak erken teşhis ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi çok önemlidir (5).

Çalışılan bu moleküllerden biri, otofaji proteinlerinden Mikrotübülle ilişkili protein 1 hafif zincir 3A (LC3A) proteinidir. LC3A proteininin prostat adenokarsinomlarındaki ekspresyonunun, tümörün klinikopatolojik özellikleriyle ilişkisi üzerine literatürde yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda yüksek ekspresyonunun Gleason skoruyla ve agresif histolojik ve klinik davranışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulguların tasdik edilmesi için daha geniş serilerle çalışılması ve daha uzun postoperatif takibi gerekmektedir.

Diğer molekül prostattan eksprese olan yeni gen (NGEP)'dir. Bu gen ürünü olan protein; hücre-hücre bileşkesinde yoğun olarak bulunan polipolik membran proteinidir. Değişik yoğunlukta olmakla beraber sadece benign, HPIN ve kanserli prostat dokusunda eksprese edilir. Son zamanlarda antikora bağlı hedefe yönelik tedaviler prostat ve akciğer gibi solid tümörlere karşı modern tedavide vazgeçilmez olmaya başlamıştır. PCa'ya seçici olduğu ve hücre yüzeyinde yerleştiği için NGEP; PCa'da hedefe yönelik antikora dayalı tedavide ümit vericidir.

Çalışılan diğer molekül PCa'da en fazla regüle olan genlerden biri olan Hepsin'dir. Hepsin bir Tip 2 transmembran serin proteazdır. PCa'da hücre migrasyonu ve invazyonuyla ilişkilidir. Benign prostat dokusu ve Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile kıyaslandığında Hepsin, lokalize ve metastatik PCa'larda yüksek ekspresyon göstermektedir. Ayrıca, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HPIN) olgularında da yüksek ekspresyonu gösterilmiş, erken evre PCa gelişiminde Hepsin disregülasyonu bildirilmiştir (2). Hepsinin yüksek ekspresyonu tümör progresyonu ve metastazı ile koreledir. Bu nedenle tanısal bir belirteç ve PCa'da hedefe yönelik tedavide kullanılacak bir molekül olarak önerilmektedir.

Bu çalışmada LC3A, NGEP ve Hepsin ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler (hastanın yaşı, operasyon öncesi serum PSA düzeyi, patolojik tümör evresi (pT), klinik evre, Gleason skoru, tümörün derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu ve kapsül invazyonu) ile ilişkisi radikal prostatektomi (RP) örneklerinde araştırılmıştır. Buna göre benign prostat



dokusu, adenokarsinom ve HPIN odaklarında LC3A, NGEP ve Hepsin ekspresyonları immunohistokimyasal (İHK) yöntemle tespit edilerek, gruplar arasında elde edilen verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

### **1. 1. Prostatın Embriyolojisi:**

Prostatik üretra epitel, ürogenital sinüs endoderminden köken alır. Embriyonik gelişimin 3. ayında oluşmaya başlar. Çevre mezenkimal doku içine doğru bazı tomurcuklanmalar gösterir. Bu endodermal yapılardan prostatın glandüler bez epitel gelişirken, mezenkimden ise, prostatın stroması ve düz kasları oluşmaktadır. Prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezenkim dokusu, kökenini mezonefrik kanaldan almaktadır. Bu nedenle prostat embriyonik dönemde çift kökenli gelişim göstermektedir. Gebeliğin 4. ayında prostat iyice farklılaşır (8, 9). Neonatal dönemde prostatın çapı 1 cm'den küçüktür. Pubertedönemine kadar gelişerek 2 cm'den küçük çapa ulaşır. Puberteden sonra prostatın gelişimi hızlanır ve 20 yaşında erişkin hale gelir (1,10). Prostatın büyümesi ve gelişmesi, gestasyonun yaklaşık 8. haftasında başlayan fetal testislerden androjen üretimine bağlıdır. Wolf kanalından köken alan organların gelişimi sadece testosterona bağlı olduğu halde, ürogenital sinusun diferansiasyonu, 5  $\alpha$  redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona (DHT) bağımlıdır, Müller kanalından kaynaklanan prostatik utrikul ise östrojen stimülasyonu altında gelişir (11).

### **1. 2. Prostatın anatomisi:**

Prostat erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Fibromusküler glandüler bir organdır. Şekli koniye benzeyen prostatın bazis adı verilen tabanı yukarıda, apeks adı verilen tepesi aşağıdadır. Ön yüzü facies anterior, arka yüzü facies posterior, sağ ve sol yan yüzleri ise facies inferolateralis olarak adlandırılmaktadır. Diafragma ürogenitalisin üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfizis pubisin arkasında ve rektumun önünde yerleşir. Prostatın içinden üretra ve duktus ejakulatorius geçer. Arkada; prostat ve seminal vezikül, rektumdan Denonvillier fasyası denilen ince bir bağ dokusu ile ayrılır (Şekil 1). Bu gevşek bağ

doku nedeniyle, PRM ile rektum duvarı üzerinde rahatlıkla hareket ettirilebilir. PCa vakalarında bu duvar oynatılamadığı gibi arka yüzde bulunan oluk da hissedilemez.

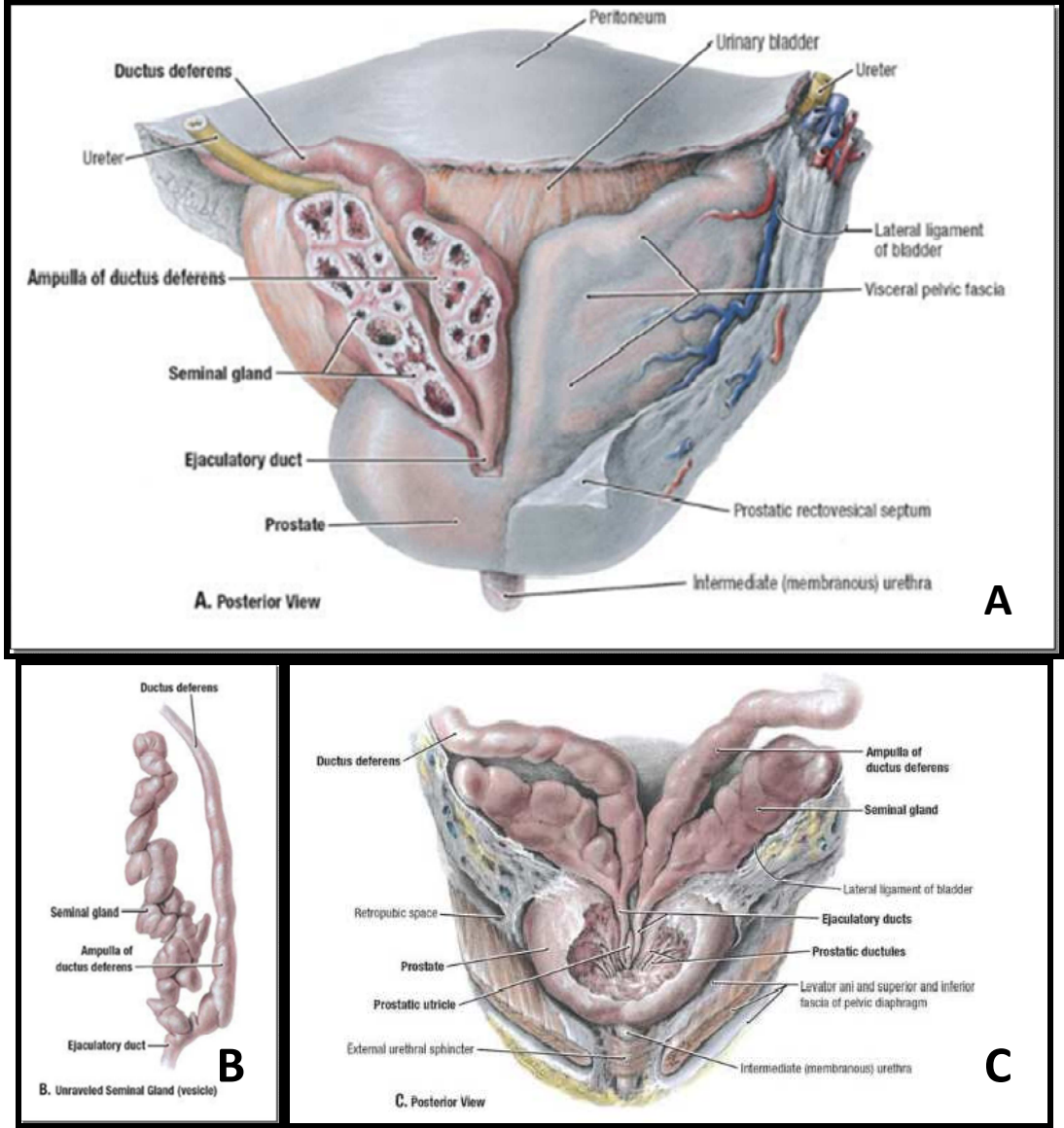
Prostatın ağırlığı yetişkin erkeklerde ortalama 20-25 gramdır. Prostatın transvers çapı tabanda 4 cm, vertikal çapı 3 cm ve anteroposterior çapı 2 cm'dir (1, 12).

**Arterleri:** A. vesikalis inferior, rektalis media ve arteria pudenda interna'dır

**Venleri:** Plexus venosus vesicalis ve pleksus venosus prostaticus yolu ile v. iliaca interna'ya dökülür (1,12). Bu pleksuslar presakral vertebral pleksuslarla (Batson venleri) anastomoz yapar ve bu da PCa'nın erken vertebral yayılımını açıklar.

**Lenf drenajı:** Bezin etrafında pleksus oluşturarak internal iliak ve sakral lenf nodlarına dökülür (1,12).

**Sinirleri:** Parasempatik lifleri n.splanchnici pelvici'den (S 2-4) , sempatikleri ise pleksus hipogastrikus inferior'dan gelir (1,12,14,15).



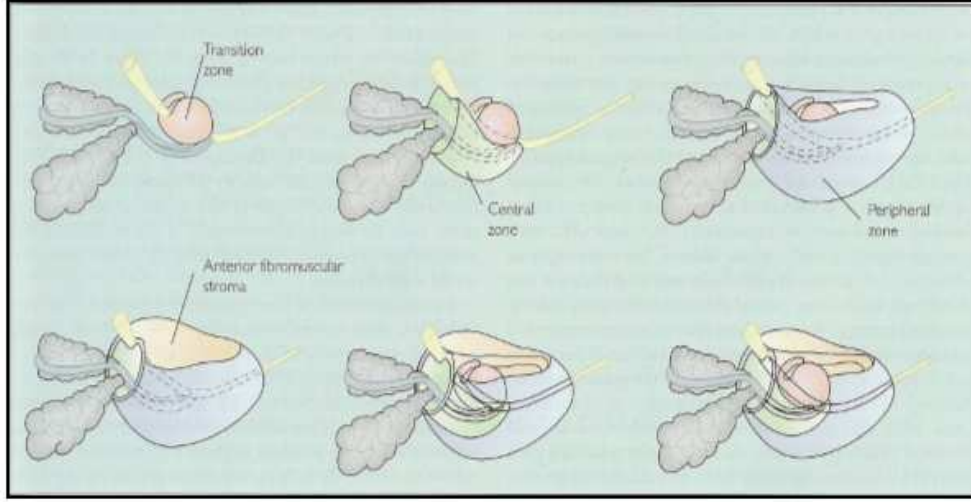
**Şekil 1: Prostat bezinin anatomisi**

(A,C: Posterior görüntüsü, B: Seminal vezikül) (13)

### **Zonal Anatomi:**

Home'un 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral loptan oluştuğu düşünölmekteydi. 1912'de Lowsley, embriyolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta prostatik lobun olduğunu savunmuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul gördü. 1954'de Fransk zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal'de 1968 de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (16,17). McNeal'e göre, prostat, anterior fibromusküler stroma, transizyonel zon, santral zon

ve periferik zondan oluşmaktadır (Şekil 2). BPH genelde iç zondan, karsinom ise dış zondan gelişmektedir. Ancak bazen tam tersi de görülebilir (1).



**Şekil 2:** Prostat bezinin zonal anatomisi (16)

TRUS olarak prostat glandüler ve nonglandüler olarak iki bölgeye ayrılabilir. Glandüler elementler McNeal'in anatomik modeline göre transizyonel, santral ve periferik zonalarda yer almaktadır.

**A) Glandüler prostat dokusu:**

**Santral zon:** Glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Apeksi verumontanumda, tabanı mesane boynunda, ejakülatuar duktusları sarar ve lateral köşesi, proksimal periferik zon köşesi ile birleşir. Hem karsinoma, hem de inflamasyona dirençlidir. Burdan kökenli primer tümör oluşumu %10 civarındadır, ancak periferik zonda görülen tümörler sıklıkla santral zona yayılım gösterirler (1,12)

**Periferik zon:** Glandüler prostat dokusunun %70'ini oluşturur. Prostatın bazalinde yerleşir. Santral ve transizyonel zonu çevreleyerek prostat dokusunu etrafından sınırlar. İnflamasyon, karsinom ve PIN'in en sık görüldüğü zondur ve karsinomların %70-75'i buradangelismektedir.

**Preprostatik bölge:** Periüretral duktusları ve transizyonel zonu içerir. Transizyonel zon, proksimal prostatik üretra etrafında yerleşir. Normal prostat hacminin en küçük kısmını oluşturur ve yaklaşık %5 civarındadır. Fakat BPH'de anterior fibromusküler

stroma ile beraber büyüyerek masif hale gelebilir. Transizyonel zon, BPH'de en çok tutulan bölgedir. PCa'ların yaklaşık %15-20'si transizyonel zondan gelişmektedir (1, 12).

**B) Nonglandüler prostat dokusu:**

Prostat dokusunun 1/3'ünü oluşturur.

**Proksimal (preprostatik) sfinkter:** Proksimal üretra segmenti etrafında, düz kas liflerinden oluşan, manşon tarzında yapıdır. Ejakülasyon sırasında proksimal segmentin kapanmasını sağlayarak, seminal sıvının geri akmasını önler. Ayrıca istirahat tonisitesi ile de proksimal üretral segmentin kapanmasını sağlar.

**Çizgili kastan oluşan sfinkter:** Verumontanum ve prostat apeksi arasında yerleşir, prostat apeksinin altında eksternal üretral sfinkter ile devam eder.

**Anterior fibromusküler stroma:** Anteromedial yüzeyde bulunur. Mesane boynundan aşağıya doğru genişleyen doku prostat apeksinde daralarak üretra ile birleşir.

**Prostat kapsülü:** Fibromusküler stromanın periferde yoğunlaşmasından oluşur ve prostatın eksternal yüzeyinin çoğunu çevreler. İçte düz kas tabakası ile dışta kollajen örtüden meydana gelir. Apeksde glandüler yapılar seyrekleşir ve kapsül; fibröz bağ dokusu, düz kas ve çizgili kas karışımından oluşur. Benzer şekilde tabanda prostat düz kası ile mesane boynunun kasları birleşir ve ayırım yapılmazsızorlaşır. Prostat kapsülü iyi sınırlı bir anatomik yapı olmadığından, apeks ile tabanda kanserin ekstraprostatik uzanımının (EPU) saptanması mümkün değildir (1,12).

Prostat anatomisi çalışmalarında üretra referans noktasıdır. Prostatı baştanbaşa geçen prostatik üretra santralde 35°'lik bir kavis yapar. Verumontanum; bu kavisin posterior duvarında olan protrüzyonundan oluşur ve distale doğru inceleerek "krista üretralis" i oluşturur. Verumontanumun hemen proksimalinde 0,50 cm uzunluğunda, Müller kanalı kalıntısı olan "Ütrikül" görülür.

### 1. 3. Prostatın Histolojisi:

Mikroskopik olarak prostat, glandüler epitel ve fibromusküler stromadan meydana gelir. Duktuslar ve asinüsler kompleks yapılanma gösterir. Duktuslar uzun dallanan tübüllerdir ve yuvarlak asinüslerle kör sonlanırlar. Bezlerde iç yüzey papiller çıkıntılanmalarla kıvrıntılıdır (18). Duktus komponenti de iki bölümde ele alınır (1).

1-) Majör (primer, eksretuar)

2-) Minör (sekonder, periferel)

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinüs yapılarında bulunur.

A) **Epitelyal Hücreler:** 4 temel hücre grubu bulunmaktadır:

**Sekretuar Hücreler:** Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar şekilli, seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezlerler. Sekretuar hücreler farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması gösterirler. Sitokeratin (CK) 8 ve 18 immünopozitifdir. Bu hücreler androjen reseptörü (AR) içermektedir (19). Prostatik sekresyon nötral mukosubstantlardan oluşur. Prostat adenokarsinomlarında sekresyon nötral ve asidik olmak üzere miksttir (1). Sadece prostat asinüslerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da saptanırlar. Bir kısmında lipofuksin pigmenti izlenebilir (18).

**Bazal Hücreler:** Bazal membran ile sekretuar hücreler arasında yer alırlar. Uzun eksenleri bazal membrana paraleldir. Bunlar sitoplazmaları dar, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. İHK boyamalarda bazal hücre sitoplazmaları yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK)'ler 34βE12 ve CK903 ile veya nükleusları bir tümör süpresör gen ürünü olan p63 ile boyanarak işaretlenebilir (18). Sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Fokal olarak AR ile güçlü boyandıkları gösterilmiştir (1). Lokal düzenleyici maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (20). Bazal hücreler; sekretuar,

skuamöz, değişici ve müsinoz epitele dönüşebilmektedir. Bu sebeple prostat bezi içindeki kök hücreler olabilecekleri düşünölmektedir (18).

**Değişici Epitel:** Ekstreuar kanallarda ve üretrada bulunur.

**Nöroendokrin hücreler:** Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. Duktus ve asinöslarda gelişigüzel dağılmışlardır, özel boyama teknikleri kullanılmadan tanınmaları zordur. Görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte parakrin rol oynadıkları düşünölmür (18). 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 düşünörmektedir. Fakat bu hücreler AR yönünden negatiftirler (1, 21).

**Stroma:** Fibröz ve musküler dokudan oluşur. Tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. Belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Kapsöl, glanda sıkı yapılmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Musküler doku esas olarak düz kastan yapılmıştır.

Üretranın ventralinde bir düz miyosit tabakası fibromusküler 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. Dięer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromusküler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından inerve edilen bu kasın, krista üretralisi geriye, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünölmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabilir ve dolayısıyla ejakölasyon öncesi dönemde bu bölge, seminal sıvıyı (3-5ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler AR içerirler (1, 22, 23).

#### **1. 4. Prostatın Fonksiyonu:**

Prostat bezi sitrat iyonları, kalsiyum (Ca), fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferensle eşzamanlı olarak kasılır. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde fertilizasyonunda önemlidir. Çünkü vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında asidik özelliktedir. Bu nedenle, spermin fertilitate özelliği baskılanabilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları da asidiktir. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize ettiği ve böylece spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini arttırdığı düşünülmektedir (24).

#### **1. 5. Prostatın Fizyolojisi:**

Prostatın ekzokrin sekresyonu, seminal sıvının önemli bir bileşenidir (24, 26). Prostatik sıvı akışı ejakülasyon yokken de devam eder ve uretraya dökülerek idrara karışır (24, 26). Prostatik sekresyon kısmen apokrin özelliktedir. Salgıyı oluşturan bileşenler arasında PAF ve sitrik asit bulunur. Fibrinolizin, fibrinolitik, aminopeptidaz gibi bir miktar proteolitik enzim de saptanmıştır. Bu enzimler semenin likefaksiyonunu sağlar. Ek olarak prostaglandin F<sub>2α</sub>, prostat epitelinde üretilir. Prostatik sekresyon, sempatik ve parasempatik uyarı ile kontrol edilir (25). Parasempatik uyarı sekresyonu artırır (26).

Prostatik sekresyon, Hematoksilin Eozin (HE) kesitlerinde normal glandların lümenlerinde, açık eozinofilik renkte görülür. Periyodik asit shift (PAS) pozitif diastaz rezistant olması nötral mukopolisakkarid içerdiğini gösterir (27). Prostat glandlarının lümenlerinde Korpora amilosea adı verilen, yuvarlak veya oval şekilli, laminer yoğunlaşmalar izlenir. Bu cisimciklerin sıklığı yaşla birlikte artar. Epitelyal hücre döküntüleri ve dejenerasyonları ile ilgili olduğu varsayılmaktadır (25, 27, 28).



## **1. 6. Prostat Büyümesinin Kontrolü:**

Prostat büyümesinin kontrolü endokrin faktörler, nöroendokrin sinyaller, apokrin faktörler, otokrin faktörler, intrakrin faktörler, ekstrasellüler matriks faktörleri ve hücreden hücreye etkileşim ile olur (29).

Prostatın büyüme ve gelişmesini, sekretuar fonksiyonunu uyaran hormon ve büyüme faktörlerinin başında testosteron gelmektedir. Testosteron 19 karbonlu steroid yapıda bir hormondur. Çoğunlukla testislerde olmakla birlikte overler ve adrenal bezler tarafından da sentezi sağlanmaktadır. Testis kökenli testosteron normal erkeklerde serum androjenlerinin hemen hemen tamamını oluşturur. Testislerdeki Leydig hücrelerinde pregnenolondan sentezlenir ve prostatta 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile daha aktif bir androjen olan DHT'ye dönüştürülür. Testosteron periferde aromataz enzimi ile östrojenlere çevrilebilir. Testosterondan DHT ve östrojen üretimi geri dönüşümsüzdür. Üretimi hipotalamo-hipofizer aks tarafından sağlanır. Üretiminde etkili hormon lüteinizan hormon (LH)'dur. Hipotalamus lüteinizan hormon salgılayıcı hormon (LHRH) salgılayarak hipofiz bezini uyarır ve LH salgılamasını sağlar. LH testis dokusundaki Leydig hücrelerine direkt olarak etki yaparak vücudun majör androjeni olan testosteronun salınımını sağlar (30).

Erkekteki östrojenin çoğu, androjenlerin aromatisasyon yoluyla periferik dokularda östrojenlere dönüştürülmesiyle elde edilir. Adrenal bezler de zayıf bir androjen olan androstenedionu üretir. Bu majör bir yolak değildir ve normal prostat dokusunun büyümesi için adrenal androjenler tek başına yeterli değildir (30).

## **1. 7. Prostatik Salgı Proteinleri:**

Prostatik salgı proteinlerinin en önemlileri PSA (human kallikrein 3), human kallikrein 2, human kallikrein 11, prostaz, PAF, prostat spesifik protein, prostat spesifik transglutaminaz, prostat spesifik membran antijeni, semenogelin I ve II, immünoglobülinler, C3 kompleman ve transferrin'dir.

PSA geni insan doku kallikrein gen ailesinin bir üyesidir ve fizyolojik olarak serin proteaz gibi etki eder. PSA'nın etkilerinden biri ejakulattaki pıhtının

çözülmesidir ancak günümüzde bu pıhtılaşma ve çözülmenin üreme fizyolojisi için önemi tam olarak bilinmemektedir. PSA'ya dair çalışmaların çoğu, PSA'nın yüksek konsantrasyonda bulunduğu seminal sıvıdan elde edilen saflaştırılmış proteine dayanmaktadır. PSA prostat hastalıkları ve özellikle PCa tanı ve takibinde rutin olarak kullanılan bir belirteçtir (30).

## **1. 8. Prostat Kanseri:**

### **1. 8. 1. İnsidans ve Epidemiyolojisi:**

PCa, erkeklerde en sık görülen neoplazidir. Erkeklerdeki tüm kanserlerin %9,7'sini oluşturmaktadır. Çoğu gelişmiş ülkede en yaygın nonkutanöz malign neoplazidir. Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir (10). Erkeklerde kanserden ölümlerin akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci nedenidir. 1992'lerin ortalarından beri ölüm oranları düşmektedir ancak kardiovasküler hastalıklara bağlı ölümlerdeki azalmalar ve ortalama yaşam süresinin artması nedeniyle daha etkili koruma ve tedavi yöntemleri bulunana kadar PCa önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürecektir (31). Bütün kanserler arasında PCa yaşla birlikte en hızlı artış gösteren kanser türüdür. İnsidansları belli bir yaşta pik yapan çoğu kanserin aksine yaşın ilerlemesiyle PCa insidansı da artmaya devam eder (32).

İnsidans ve mortalite açısından coğrafi farklılıklar, PCa'da belirgindir. Uzakdoğu'da düşük, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da yüksek oranda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde yapılan araştırmalarda Afrikalı Amerikan erkeklerinde PCa insidansı beyazlara daha yüksektir ve tanı konulduğunda daha ileri evrededir. Bu hastalıktan ölüm oranının da Afrikalı Amerikan erkeklerinde daha yüksek olduğunu bildiren veriler vardır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise en az görülmektedir. Ülkemizdeki insidansı ile ilgili net veriler bulunmamaktadır (10).

Epidemiyolojik çalışmalar PCa insidansındaki farklılıkların beslenme farklılıklarına bağlı olabileceğini düşündürmüştür (22). İnsanların esas olarak yağdan fakir, bitkisel kökenli besinler tükettiği dünyanın bazı bölgelerinde klinik açıdan önemli PCa insidansının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca göçmenlerde

yapılan çalışmalar düşük riskli ülkelerden ABD'e gelen ve batı tarzı beslenenlerde PCa oranlarının birkaç kez artarak konaklanan ülkedekine yaklaştığını göstermiştir. Japonlarda ve Amerikan beyaz popülasyonunda, PCa'nın histolojik formunun yaşla uyumlu insidansı hemen hemen aynı iken, Amerika'ya göçen Japonlarda artmakta fakat Amerika'da doğanların oranına hiçbir zaman ulaşmamaktadır. Ayrıca Asya'daki diyet batılılaştıkça PCa insidansı bu bölgede artış göstermektedir. Toplam katı yağ, hayvansal yağ ve kırmızı et alımı artan bir PCa riskiyle ilişkilendirilmiştir.

### **1. 8. 2. Risk faktörleri:**

**Yaş:** PCa gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır. %95'i 45-89 yaş arasındadır. Yeni tanı alan hastaların %75'inden fazlası 65 yaşın üstündedir (34). 85 yaşında, PCa riski tüm dünyada %0,5-20 arasındadır. Otopsi çalışmalarında; 30 yaşındaki erkeklerin % 30'u, 50 yaşındaki erkeklerin %50'si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) PCa'ya sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde PCa teşhisi %1'den azdır. Genç yaşlarda görüldüğünde daha hızlı progresyon izlenmektedir (34).

**Coğrafi Özellikler:** PCa insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık sergilemektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda düşük orandayken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek oranda görülmektedir (34,35).

**İrk:** Siyah ırkta görülme oranı beyazların yaklaşık bir buçuk katıdır. Siyah erkeklerde hastalık daha geç evrede teşhis edilmekte ve sağ kalım oranları daha düşük görülmektedir. Tüm evreler için 5 yıllık sağ kalım oranı siyah erkekler için %62, beyaz erkekler için ise %72'dir. (35, 36).

**Heredite ve Genetik:** PCa'ların yaklaşık %85'inden sorumlu olan sporadik PCa'ların, genellikle düşük penetransa sahip gen polimorfizmlerinden ve çevresel faktörlerden dolayı ortaya çıktıkları söylenmektedir. PCa'ların %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır. Bu kişilerde PCa daha erken yaşta görülmektedir. Tüm PCa'ların %9'u ve 55 yaş altındaki olguların yaklaşık %45'inde Mendelian geçiş özelliğinden söz edilmektedir, bu veri de kanser yatkınlığını açıklamaktadır (37). PCa gelişme riski PCa olan akrabaların sayısı ve onların tanı anındaki yaşı ile

ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa 2 kat, iki-üçünde mevcutsa 5-11 kat risk artmaktadır. PCa tanısı konan aile bireylerinde hastalığın başlangıç yaşı 70 ise 4 kat, 60 ise 5 kat ve 50 ise 7 kat artar.

**Hormonal Faktörler:** PCa gelişiminde seks hormonları önemli role sahiptir. 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 (35). Testesteron 5-alfa redüktaz enzimi ile metabolik olarak daha aktif olan DHT'ye dönüşür. DHT ve testesteron AR'ye bağlanır. Oluşan reseptör/ligand kompleksi DNA'ya bağlanarak ve androjene yanıt veren, kontrollü hücre bölünmesini sağlayan transaktivasyon genlerine transloke olur. Bu sebeple medikal veya cerrahi yolla kastrasyon yapılması ile testosteron kesilmesi sonucu tümör dokusu geriler (30).

**İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I):** Tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu regüle eder. PCa riski, yüksek konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

**Diyet:** 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 (35,38). 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 Japonlarda PCa insidansı, Japonya'da yaşayanlara göre daha yüksektir (35). Yine bazı çalışmalarda yüksek yağ tüketimiyle PCa arasında ilişki olduğu iddia edilirken (39), bazılarında ise bu ilişkiyi destekleyecek bulgu saptanamamıştır (40). Hayvansal ürünlerin özellikle kırmızı etin tüketimi ile arasında güçlü ilişki bulunmaktadır. Yüksek ısıda pişirme, heterosiklik aminler gibi çok güçlü karsinojenlerin oluşmasına neden olur. Yüksek miktarlarda  $\alpha$ -

linolenik asit ve Ca alımının PCa ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Günlük fazla Ca alan kişilerde ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksektir. Asya ülkelerinde PCa'nın az görülmesi, diyetle yüksek oranda fitoöstrojen alımıyla açıklanabilir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve PCa riskini azaltır. Domates içeren ürünlerin sık alımı da PCa riskini düşürür. Domates karotenoid ve antioksidan olan likopen içerir. Likopen, prostatın oksidatif hasarında bir azalma sağlar (35).

**Vitamin D Alımı:** PCa güneşin çok az görüldüğü Kuzey ülkelerinde, ekvatora yakın olan bölgelerle karşılaştırıldığında çok daha sık görülmektedir. PCa mortalite hızı ABD'de 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).

**Selenyum:** Antioksidan etkisi, immün sistemi uyarması, apoptozu indüklemesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle tümör gelişimini önler.

**$\alpha$ -metil-CoA rasemaz (AMACR) geni:** Diyetle alınan dallanmış yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonunda önemli görev alır. Peroksizomal oksidasyon, karsinogen oluşumundaki oksidatif hasarın kaynağı olan hidrojen peroksiti meydana getirir. Sığır eti ve süt ürünleri diyetle alınan dallanmış yağ asitlerinin esas kaynağı olduğundan; AMACR'nin artışı ve etkisinin güçlenmesi, süt ürünleri ve PCa arasında ilişkiyi açıklayabilir. AMACR geni, normal prostat dokusunda bulunmaz.

**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 (36). Albarran ve Dossot'un ilk gözlemleri ve daha sonraları Armenian ve ark.'nın çalışmaları PCa'nın BPH'lilerde daha sık olduğunu akla getirmektedir. Armenian ve ark.'nın geniş bir seri üzerinde yaptıkları çalışmada 5 yıl boyunca izlenen BPH'li 345 hastada PCa oranının yaşıt hastalara göre 3,7 kez daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Greenwald ve ark. bu bulguları kabul etmemişlerdir. 838 hasta ve yaşıtı 802 kontrol deneği 11 yıl boyunca izlemişler ve yapılan çalışma sonucunda PCa insidansını hasta grubunda %2,9, kontrol grubunda ise %3,2 oranında saptamışlardır (36). Bu durum bir önceki söz edilen çalışma ile ters düşmektedir. Ayrıca atipik adenomatöz

hiperplazi (AAH) ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) gibi preneoplastik olduğu düşünölen lezyonların, BPH ile PCa arasında bir bağ olabileceğine dair göröşler de mevcuttur (41).

**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 sürölmüştür. Yapılan bir çalışmada da HSV Tip II antikoru, PCa hastalarında %71, BPH'li 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 (42).

**Kadmiyum Alımı:** Kadmiyum sigara dumanında ve alkalın pillerde bulunan bir eser elementtir. Kaynak ve elektro kaplama işlerinde çalışanlar bu elemente yüksek seviyelerde maruz kalma riski taşırlar. 1967'de Kipling ve Waterhouse, 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 düşünölmektedir. Çinko multiple intrasellöler metabolik yollarda görevli bir eser elementtir ve prostat bezi dokusunda yüksek miktarlarda bulunur (35, 42).

**Sigara:** Sigaranın birçok kanser ile ilişkisi olmasına rağmen PCa ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulamamıştır (42).

### 1. 8. 3. Semptomları:

PSA'nın yaygın olarak kullanılmadığı 1987 ve daha öncesi dönemlerde PCa daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır. Bu nedenle de semptomlarda ve hastalık sıklığında zaman içinde farklılıklar olmuştur. Eski zamanlara kıyasla, günümüzde daha çok asemptomik hastalarda teşhis edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, 1991'den beri metastatik hastalık sıklığının beyaz erkeklerde %17,9 azaldığı gösterilmiştir (43). 50 yaşındaki bir erkeğin yaşam boyunca latent veya otopsi sonucunda PCa görölme oranı %40, klinik belirti veren PCa görölme riski %9,5 ve bu kanserden ölme riski ise %2,9

olarak saptanmıştır (44). Bu da PCa'ların büyük çoğunluğunun oldukça yavaş seyirli olduğunu göstermektedir. PCa erken dönemlerde genellikle asemptomatik seyreder. Çünkü çoğunlukla prostatın üretradan uzak olan periferik bölgelerinde ortaya çıkar ve semptomatik olabilmesi içinde belli bir büyüklüğe ulaşması gerekmektedir.

Mikroskopik kanserler otopsilerde veya BPH gibi sebeplerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen saptanırlar. Yani PCa genellikle lokal ileri ya da metastatik evrelere ulaşan hastalarda semptomatik hale gelir. PCa'nın üretra içine ya da mesane boyuna doğru büyümesi, idrara başlamada güçlük, idrar akım hızında azalma, idrarda kesiklik, idrar retansiyonu gibi obstrüktif veya pollaküri, noktüri, ani sıkışma, sıkışma inkontinansı gibi irritatif üriner semptomlara yol açabilir. PCa teşhis edilen hastalarda obstrüktif semptom varlığının prognozu olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (45). Üreter obstrüksiyonu PCa'da ileri evre göstergesidir (46).

PCa'nın ejakülatör kanallar içine doğru yayılması hematospermi ve ejakülat hacminde azalmaya yol açabilir. Hematüri PCa'da %15'den az oranda görülen, özgül olmayan bir semptomdur. Hematospermi de PCa'da sık görülmeyen bir semptomdur. Ancak yaşlı erkeklerde ayırıcı tanıda PCa'yı akla getirmelidir (47). PCa'nın daha da büyüerek ereksiyondan sorumlu nörovasküler demetleri tutması erektil disfonksiyona da yol açabilir (48). Lokal ileri evre tümörlerde rektum invazyonu ve priapizm görülebilir (49). Rektum invazyonu neticesinde kabızlık, karın ağrısı, rektal kanama ve aralıklı ishal gibi semptomlar ortaya çıkabilir (37).

PCa metastazları en sık lenf düğümlerine ve başta vertebral kemikler olmak üzere; kostalar, kemik pelvis, femur ve omuz gibi aksiyel iskelet sistemine olur (50). Bu nedenle sıklıkla sırt ve kalça ağrıları ortaya çıkar (51). Nadiren femur, humerus ve vertebral kemiklerde gelişen patolojik kemik kırıklarına bağlı olarak olabilir. Bununla beraber hastaların üçte birinden fazlası, bilinen kemik metastazları olmasına rağmen asemptomatik kalabilmektedir (52). Ayrıca, ağrıların şiddetinin sağkalım ile prognostik olarak doğru orantılı olduğu da rapor edilmiştir (53).

PCa'da yumuşak doku ve visseral organ metastazları oldukça nadir olmakla birlikte, daha çok küçük hücreli ve nöroendokrin tümör tiplerinde olduğu rapor

edilmiştir (54). Hemen hepsi osteoblastik olmak üzere, iskelet sistemi metastazları sonucunda kemik ağrıları ve lökoeritroblastik/myelofizik anemi ortaya çıkabilir (55). Vertebra metastazları sonucu oluşan spinal kord baskısı nedeniyle pareteziler, bulbokavernöz refleks artışı, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve idrar ya da dışkı inkontinansı gibi semptomlar ortaya çıkabilir (44). Pelvik lenf düğümlerinin tutulması ya da iliak damar basısı nedeniyle alt ekstremitelerde ödem gelişebilir. Bazı hastalarda dissemine intravasküler koagülopati gelişebilir (56).

#### **1. 8. 4. Tanısı:**

PCa genel olarak 5 farklı klinik tablo ile saptanmaktadır:

1. Toplum taraması
2. Semptom vermesiyle
3. İnsidental (cT1a veya T1b),
4. Metastatik kanserli hastaların primerinin araştırılması sırasında
5. Latent ya da otopsi sonucu

PRM, TRUS ve serum PSA düzeyi, PCa'nın saptanması için etkili tanı üçlüsüdür. Klinik olarak alkalen fosfataz seviyesinde yükselme, direkt grafide kemiklerde osteoblastik lezyonlar ve kemik sintigrafisinde aktivite artışı daşüphe oluşturabilir. Kesin tanısı biyopsi ile konulur.

PRM'de endürasyon, nodüller, yüzey düzensizlikleri, prostatın normal şeklinde bozulma ve asimetri PCa ile ilgili değişikliklerdir. PRM'nin bazı posterior lokalizasyonlu PCa'larda sensivite ve spesifitesi düşüktür. Erken karsinomun, nodüler hiperplazi, granülomatöz prostatit, tüberküloz, infarkt veya prostat taşından ayırımı için patolojik doğrulama gerekmektedir (57).

TRUS, PCa tanısında diagnostik kullanımdan ziyade biyopsi alımında yol göstericidir (9). TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoekoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen, prostatik tümörlerin %30'u izoekoiktir bu yöntemle görülemeyebilir (57). Kesin tanı için transperineal veya transrektal tru-cut iğneleriyle biyopsi almak gereklidir (9).



PSA PCa'nın tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirteçidir (58). Hem normal hem de tümöral prostat epitelinden üretilmektedir. Prostatik asinüslerin içine yüksek konsantrasyonda salgılanır ve seminal sıvıya geçip, seminal sekresyonların akışkan durumda kalmasını sağlayarak, spermlerin hareket yeteneğini artırır. Serum seviyesi normalde 4,0 ng/ml'den düşüktür fakat hastanın yaşına, ırkına ve diğer faktörlere göre değişir. Prostatın normal yapısını bozan herhangi bir durum PSA'nın salınmasınasebep olur (11). PSA yüksekliği prostatit, infarkt, hiperplazi, iğne biyopsisi veya TUR-P gibi travmalarda da görülebilir fakat bu yükselmeler geçicidir ve tedavi ile ortadan kalkar. PCa hastalarının neredeyse yarısında PSA 10 ng/ml'den daha yüksektir. En önemli yükseklik PCa'da görülür (11, 57). Kanserli prostat dokusu, normal prostat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA üretebilmektedir (57).

PSA'nın evre ile ilişkisi de bulunmakta ve RP spesmenlerinde kanserin prostata sınırlı olma olasılığı total prostata spesifik antijen (tPSA) seviyesi arttıkça azalmaktadır (59). PCa olasılığı sadece PSA'ya bakarak reddedilemez. Thompson ve ark. yayınladıkları çalışmada, tPSA seviyesi 4,0 ng/ml'nin altında olan 2950 hastanın 449'unda (%15,2) PCa teşhis etmişler ve bunların 67'sinin yüksek dereceli olduğunu bulmuşlardır (60). tPSA 0,5 ng/ml'nin altında iken dahi %6,6 PCa saptanmış ve daha da önemli olarak bunların %12,5'inin yüksek dereceli olduğu görülmüştür.. Anlaşılan odur ki tPSA için yüzde yüz güvenli bir alt sınır değeri saptamak mümkün değildir. PCa şüphesi bulunan hastalarda ilk biyopsiler negatif geldiğinde ve özellikle de tPSA seviyesinin zamanla yükseldiği durumlarda, tekrarlayan biyopsiler yapmak gerekebilir.

PAF, PCa'da ilk serum belirleyicisi olarak kullanıldı. PSA gibi PAF da prostatik duktus ve asinüsleri döşeyen epitelyal hücrelerde üretilir. BPH, prostatit, infarkt ve PCa'da seviyesi artar (2). PAF'ın klinik önemi metastatik hastaların tanı ve takibinde kullanılmasıdır fakat günümüzde sınırlı role sahiptir. PCa için tarama testi olarak sensitivitesi ve spesitivitesi oldukça düşüktür (2,61).

### 1. 8. 5. Tedavisi:

PCa cerrahi, radyoterapi ve hormonal terapi ile tedavi edilir. Hastaların %90'ından fazlası bu methotlardan biri ile iyileşir. Sonrasında beklenen yaşam süresi 15yıl olarak bildirilmektedir. Son yıllarda klinik olarak lokalize PCa'nın en yaygın uygulanan tedavisi RP'dir. Cerrahi tekniğindeki gelişmeler, intraoperatif kan kaybı ve postoperatif impotans ve inkontinans riskini azaltarak bu yöntemin daha çok tercih edilmesini sağlamıştır. RP'den sonra prognoz; pT, cerrahi sınırların durumu ve Gleason derecesi ile ilişkilidir. Lokalize PCa'da uygulanan alternatif tedavi yöntemi eksternal veya interstisyel radyoterapi olup diğer ismi brakiterapi'dir (62).

### 1. 8. 6. Prostat Karsinomlarının Makroskopisi:

**İğne Biyopsisi:** Biyopsiler prostatın farklı alanlarından alındığında, bunlar farklı şişeler içinde patolojiye gönderilmelidir ve biyopsiler ayrı ayrı bloklanmalıdır. Bu şekilde dokulardan birinde atipik bir odak saptandığında lokalizasyonunu tayin etme ve tekrar biyopsilerde bu alanı ve çevresini daha fazla örnekleme şansı elde edilir (63). Tümör lokalizasyonunu bilmek, tedaviyi şekillendirir; mesane boynu veya sinir koruyucu tedavi alternatifleri veya radyoterapi sahasının belirlenmesine yardımcı olur; görüntüleme methotları ile korelasyonu sağlar. Önerilen mikroskopik inceleme için dokulardan en az 2, tercihen 3 seviyede kesit hazırlanmasıdır. Bazı merkezlerde seviyeler arasındaki kesitler lam üzerine alınıp korunmakta, ileride gerekebilecek İHK çalışmaları için saklanmaktadır.

**Transüretal Rezeksiyon (TUR-P):** Örneklenen prostat dokularının tümörle tutulum yüzdesi T1a-T1b ayrımında önemlidir ve eşik değer %5 olarak kabul görmüştür. Zaman zaman TUR-P sonrası patoloji laboratuvarlarına büyük hacimlerde doku gelmektedir. Bunların ne kadarı örneklenmelidir? 6-8 kaset takibe alındığında T1b tümörlerin %90'ı saptanmaktadır. 8-10 kasetle ise T1b lezyonların tümü, T1a'ların ise >%90'ı yakalanır (64, 65). Buna göre kurumlar mikroskopik inceleme için uygun örnekleme miktarını belirleyebilirler. Bugün için 65 yaş altındaki erkeklerde tüm prostat TUR materyalinin incelenmesi, 65 yaş üzerindekielerde ise 10 kasetin takibe alınması birçok merkezce tercih edilen yoldur. Örnekler içinde tümör saptanması halinde kalan materyal de parafin takibe

gönderilmelidir. Karsinomda Gleason skorunun 7 veya daha yüksek olması durumunda spesmen tutulum yüzdesi %5'in altında bile olsa evre T1b olarak belirlenir (66).

**Radikal Prostatektomi:** Spesmen taze iken tartılır ve 3 boyut verilerek ölçülür. Seminal veziküller ve duktus deferensler için ayrıca boyut verilir. Spesmenin tüm dış yüzeyi çini mürekkebi ile boyanarak cerrahi sınırları işaretlenir. Sağ ve sol taraf için ayrı renkler kullanılır. Fiksasyon için 10 cc lik bir enjektörle 15-20 ayrı alandan bez içine formalin enjekte edilir ve organ 5-10 katı hacimde %10'luk nötral tamponlu formalin içinde 24 saat bekletilir. Fiksasyon sonrasında apeks ve basali 4-5 mm kalınlıkta ampute edilir. Çıkan konizasyonlar sağ ve sol oryantasyonları kaybedilmeden vertikal parasagittal düzlemde 3-4 mm kalınlıkta tekrar dilimlenir. Kalan spesmen prostatın uzun eksenine dik olarak yatay düzlemde apeksten seminal veziküllerin ucuna dek 3-5 mm kalınlıkta dilinir. Dilimlerin kesit yüzü tümör için gözden geçirilir. RP'lerin %75-85'inde multiple tümör odağı bulunur. PCa'yı makroskopik olarak belirlemek zor veya bazı olgularda imkânsız olabilir. Tanınabilen tümörler genellikle 5 mm üzerinde sarı-beyaz solid sert odaklardır, bazı kanserler etraf normal süngerimsi prostat parankimi ile kontrast teşkil eden sarı granüler kitlelerdir. Tümörler asimetriye yol açabilir. Kanama ve nekroz nadirdir. Makroskopide tanınan tümörler tanınamayanlara kıyasla genellikle büyük, daha ileri evre ve derecededir. Anterior ve apikal tümörlerin nodüler hiperplazi ile iç içe bulunabilmelerinden dolayı tanınmaları özellikle zordur. Tüberküloz, granümatöz prostatit, akut ve kronik prostatit tümörle karışabilir. Spesmenlerin parsiyel veya komplet örneklenmesi için pek çok metot kullanılmaktadır. Örnekleme patolojik evrelemeyi etkiler (67,68). Haggman ve ark. tümü takibe alınan prostatlarda cerrahi sınır pozitifliğini %59, parsiyel incelenenlerde ise %12 bulmuşlardır (69). Klinik evre T2 karsinomlarda EPU varlığı ve derecesi alınan doku bloklarının sayısı ile doğru orantılıdır (70).

## 1. 8. 7. Prostat Tumorlerinin Sınıflandırılması: ( DSÖ 2004) (2)

### A) Epitelial Tumorler:

#### **Glandular Neoplazmlar:**

- Asiner adenokarsinom
  - Atrofik
  - Psödohiperplastik
  - Köpüksü hücreli
  - Kolloid
  - Taşlı yüzük hücreli
  - Onkositik
  - Lenfoepitelioma benzeri
  - Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom
- Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)
  - Prostatik intraepitelyal neoplazi, derece III (PIN III)
- Duktal adenokarsinom
  - Kribriiform
  - Papiller
  - Solid

#### **Ürotelyal tumorler:**

- Ürotelyal karsinoma

#### **Skvamöz tumorler:**

- Adenoskvamöz karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom

#### **Bazal hücre tumorleri:**

- Bazal hücre adenomu
- Bazal hücreli karsinom

#### **Nöroendokrin Tumorler:**

- Adenokarsinom içerisinde endokrin diferansiyasyon
- Karsinoid tümör
- Küçük hücreli karsinom
- Paraganglioma
- Nöroblastoma

### **B) Prostatik Stromal Tümörler:**

- Malignite potansiyeli belli olmayan stromal tümör
- Stromal Sarkom

### **C) Mezenkimal Tümörler:**

- Leiomyosarkom
- Rabdomyosarkom
- Kondrosarkom
- Malign fibröz histiositom
- Malign periferik sinir kılıfı tümörleri
- Hemangiom
- Kondrom
- Leiomyom
- Granular hücreli tümör
- Hemangioperisitom
- Soliter fibröz tümör

### **D) Hematolenfoid Tümörler:**

- Lenfoma
- Lösemi

### **E) Diğer Tümörler:**

- Kistadenoma
- Nefroblastoma
- Rabdoid tümör
- Germ hücre tümörleri
  - Yolk sac tümörleri
  - Seminom

- Embriyonel karsinom
- Teratom
- Koryokarsinom
- Berrak hücreli adenokarsinom
- Melanom

## **F) Metastatik Tümörler**

### **1. 8. 8. Prostat Adenokarsinomu:**

Prostat neoplazmalarının çoğu adenokarsinomdur, diğer histolojik tipler olguların %2'sinden azını oluşturmaktadır. Prostat adenokarsinomunda heterojenite ve multifokalite siktir. PCa'ların çoğu periferel lobüllerdeki multipl odaklardan kaynaklanır. Neoplastik glandların bazal hücreleri yoktur ve tek hücre sıralanması gösterirler. Arkitektürel yapılarıdaki farklılıklara rağmen, PCa'daki hücreler birbirlerine benzerler. İyi korunmuş dokularda hücreler; monoton, orta derecede iyi sınırlı ve sitoplazmaları amfifilikden bazofiliğe kadar değişkenlik gösterir. Çekirdekleri yuvarlak, sadece konturlarında hafif düzensizlik vardır. Kromatin ince granüler ve dağınıktır. Çoğu hücrede nükleol büyüktür. Sitolojik anaplazi, kribriform patern oluşturan glandlarda kolaylıkla görülür.

Klasik asiner adenokarsinomda; dezmoplastik veya miksoid stromal yanıt yoktur. Stromal inflamatuvar yanıt oluşturmaz. Bu yüzden PCa'da stromanın değerlendirilmesinin pek yararı yoktur. PCa değerlendirilmesinde lüminal içerik yardımcı olabilir. Çoğu PCa bir veya daha fazla patern sergileyen asinüslardan oluşur. Işık mikroskopisi genellikle tanı için yeterlidir, fakat iyi diferansiye prostat adenokarsinomlarında, neoplastik bezleri normalden ayırmak güç olabilir. Bu olgularda İHK boyama gerekebilir. Kanserin histopatolojik olarak tanınması yapısal, sitolojik ve intralüminal özelliklerin toplamına dayanır (71).

### **Majör Bulgular:**

- İnfiltratif büyüme paterni
- Ekstraprostatik bölgede bez izlenmesi.
- Komşu normal bezlerden farklı özellikler taşıyan iri veya küçük bez grupları
- Bezde yan yana bir kaç hücrede iri nükleol (>1,6 pm)
- Kromatin granülaritesinde artmayla birlikte nükleer irileşme
- Hafif nükleer pleomorfizm ve bez içindeki nükleusların anormal dağılımı
- Bazal hücre yokluğu
- Fibrokollajen nodüller
- Perinöral invazyon
- Glomerülasyonlar

Perinöral invazyona karar verirken benign prostatik bezlerin sınırlarla yakın anatomik komşulukta olabilecekleri ve sınırlarda buna bağlı indentasyon görülebileceği akılda tutulmalıdır. Benign bezler sadece bir kenarında yer alır, siniri çepeçevre sarmazlar.

Fibrokollajen nodüller fibroblastlarla birlikte ince gevşek bir fibröz dokudur. İntralüminal müsünün organizasyonunu temsil ettiği düşünülmektedir. BPH veya PIN'da görülmez. Prostat adenokarsinomlarının %13'ünde izlenir (72).

### **Yardımcı Bulgular:**

- Mavi müsün
- Pembe amorf salgı
- Kristaloidler

### A) Yapısal Özellikler:

Küçük veya orta büyütmeye değerlendirilir. Karsinom nodüllerinde bezler normalden daha kalabalıktır, infiltratif gelişigüzel dağılım gösterir ve birbirlerine dik açılarla yer alırlar Aralarında düzensiz stromal düz kas hücre grupları bulunur. Karakteristik özellik atipik küçük bezlerin daha büyük benign bezler arasında saptanmasıdır. Farklılaşma azaldıkça bezler birbirleriyle birleşir, kribriform yapılar, abortif lümenler ortaya çıkar. Andiferansiye tümörlerde hücreler solid tabakalar, kordonlar oluşturur veya stroma içinde tek tek yer alırlar. Bu yapısal özellikler Gleason dereceleme sisteminin temelidir.

### B) Sitolojik Özellikler:

Nükleer Özellikler: Nükleer irileşme ve belirgin nükleol sık rastlanılan bulgudur, ancak her kanserde izlenmeyebilir. Bazen neoplastik nükleuslar büyük ve hiperkromatiktir, nükleol görülmeyebilir. Şiddetli nükleer pleomorfizm az diferansiye tümörlerde bile önde gelen bir özellik değildir. Mitoz sayısı, yüksek dereceli tümörlerde daha fazladır.

Sitoplazmik Özellikler: Neoplastik bezin lümenal yüzü karakteristik olarak düzgün ve keskindir, bezler normalde izlenen kıvrıntılanmalarını yitirirler. Amfofilik boyanan koyu sitoplazma kanser tanısında yardımcıdır. Düşük dereceli kanserlerde sitoplazma benign bezleri taklit eder nitelikte şeffaf ve soluktur. İnvaziv karsinomda intrasitoplazmik lipofuksin pigmenti beklenmez (73).

### C) İntralümenal Özellikler:

**Kristalloidler:** Düşük dereceli kanserlerde sıklıdır. Bunlar değişik geometrik şekillerde ortaya çıkan koyu eozinofilik kristal benzeri yapılarıdır. Karsinom için diagnostik değillerdir, ancak benign dokudan daha sık kanserde izlenirler. Lümen içinde pembe aselüler koyu salgı ve mavi müsin de patognomonik olmayan, ancak kanseri telkin eden diğer bulgularıdır.



**Lüminal asidik sülfatlı ve sülfatsız müsin:** Alcian Blue ile boyanır. Normal prostat müsinini nötraldir ve PAS ile reaksiyon verir. Asidik müsin karsinom için spesifik değildir, zaman zaman adenozis, sklerozan adenozis, PIN ve BPH'de görülebilmektedir.

**Korpora amilasea:** Düzgün kontürlü yuvarlak ve oval konsantrik lameller yapılar ise benign bezlerde sıktır, PCa'da çok nadir saptanmaktadır.

#### **D) Stromal Özellikler:**

Konvansiyonel PCA'larda stromada dezmoplazi veya mikzoid reaksiyon, inflamatuvar yanıt beklenmez.

#### **1. 8. 9. Prostat Adenokarsinomunun Histolojik Varyantları:**

Biyopsilerde izlenen PCA'larının %99'u klasik tiptir, ayrıca "konvansiyonel", "asiner" veya "mikroasiner" şeklinde spesifiye etmeye gerek yoktur. Varyantlar nadirdir. Diğer organlardan kaynaklanabilecek tümör ve metastazlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Varyantlarda prognoz klasik tip prostat adenokarsinomundan farklı olabilir. Bu tümörler genellikle konvansiyonel asiner karsinomla birlikte izlenirler, dolayısı ile tanıda önemli bir problem teşkil etmezler (73).

**Atrofik Varyant:** Çoğu prostat karsinomunda sitoplazma geniştir. Atrofik varyantta ise neoplastik bezlerde hücre sitoplazmaları dardır, dolayısı ile mikroskopik görünüm benign atrofi ile ayırıcı tanıyı gerektirebilir. Genellikle de novo izlenirler, ancak klasik prostat asiner karsinomlarında da tedavi sonrası atrofik sitoplazma görülebilir.

**Psödohiperplastik Varyant:** Neoplastik bezler büyüktür, dallanma ve papiller girintilerine sergiler, benign prostat bezlerini anımsatırlar. Nükleer atipi kanser tanısında yardımcıdır. Gerekli olduğunda İHK ile bazal hücrelerin bulunmadığı gösterilmelidir.

**Köpüksü Hücreli Varyant:** Neoplastik hücre sitoplazmaları lipid içermemesine rağmen ksantomatöz görünümde geniş ve berraktır, nükleus/ sitoplazma oranı düşüktür.

Nükleuslar küçük ve hiperkromatiktir. İri nükleus ve belirgin nükleolün çoğunlukla izlenmeyişi tanıyı güçleştirir. Kalabalık ve infiltratif patern tanıya yardımcıdır. Çoğunlukla klasik tip asiner karsinomla birlikte ve assosiyel konvansiyonel karsinom köpüksü neoplastik hücrelerdeki benign görünümlü sitolojiye rağmen genellikle düşük dereceli değildir.

**Kolloid (Müsinöz) Varyant:** Diğer organlarda olduğu gibi prostatta da müsinöz karsinom teşhisi için tümörün %25'inden fazlasında ekstrasellüler müsin bulunmalıdır. Kolloid karsinom en nadir prostat karsinom varyantlarından. Saptandığında prostatik orijin İHK yöntemleri ve klinik bulgularla desteklenmelidir. Diğer organ müsinöz karsinomlarından farklı olarak intrasitoplazmik müsin içeren taşlı yüzük hücreleri nadirdir. Ekstraglandüler müsin ve müsin gölcükleri izlenir, irregüler kribriform bezler müsinöz matriks içinde yüzer. Müsinöz prostat karsinomları agresif biyolojik davranım sergiler. Klasik tipe oranla daha az hormon sensitiftir, ancak bazıları androjen baskılama tedavisine yanıt verebilir. Gleason 4+4=8 şeklinde skorlanmalıdır. Nadiren ekstrasellüler müsin içinde tek tek iyi oluşmuş yuvarlak bezler gözlenir. Bu tip vakalarda ise skorlama tartışmalıdır, 3+3=6'yı tercih edenler vardır.

**Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:** Karsinom hücrelerinde taşlı yüzük hücrelerini anımsatır nitelikte intrasitoplazmik vakuoller vardır. Ancak vakuoller genellikle müsin içermez. Tümör hücreleri PSA ve PSAP eksprese eder. Pür form çok nadirdir ve kötü prognoza sahiptir.

**Onkositik Varyant:** Nadirdir. Tümör hücre sitoplazmaları çok sayıda mitokondriye bağlı olarak geniş eozinofilik granülerdir. Nükleuslar yuvarlak veya oval hiperkromatiktir. Hücreler PSA pozitifdir.

**Lenfoepitelyoma Benzeri Varyant:** Çok az sayıda vaka bildirilmiştir, prognostik önemi bilinmemektedir. Bez formasyonu yerine neoplastik hücreler sinsityal paternde yer alırlar. İHK boyamalarda PSA eksprese ettikleri görülür. Tümöre yoğun lenfositik infiltrasyon eşlik eder. Epstein Barr virusu gösterilememiştir. Birlikteliğinde konvansiyonel tipte asiner prostat adenokarsinomu bulunabilir.

**Sarkomatoid Varyant (Karsinosarkom):** Nadir bir varyanttır. De novo olabilir veya hormon ve/veya radyoterapi almış adenokarsinom zemininde gelişebilir. Malign epitelyal ve iğsi hücreli komponentlerden oluşur. Epitelyal komponent değişik Gleason paternler sergiler, PSA pozitifdir. Sarkomatöz komponent genellikle nonspesifik iğsi hücre proliferasyonundan oluşur, ancak kondrosarkom, osteosarkom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom, liposarkom ve bunların farklı patemlerde kombinasyonları ile heterelog farklılaşma izlenebilir. İğsi hücrelerde CK ekspresyonu değişkendir, negatif veya fokal pozitif olabilir. Çoğu olguda serum PSA düşüktür. Hastalıkta prognoz kötüdür, beş yıllık yaşam %40'ın altındadır.

**Fokal Nöroendokrin Farklılaşma:** Klasik tip PCa'da %50-100 olguda ışık mikroskopta belirlenemeyebilen, buna karşın çok sayıda nöroendokrin belirleyicilerle yapılacak immunohistokimyasal çalışmalarla ortaya konabilecek nöroendokrin farklılaşma izlenir. Bu hücreler çoğu kez serotonin, zaman zaman kalsitonin veya somatostatin içerir. Ancak ektopik hormon üretimi büyük kısmında olmaz. Nöroendokrin farklılaşmanın tedavi almamış primer PCa'da prognostik önemi bugün için tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda bağımsız bir olumsuz prognoz göstergesi olarak belirirken (74, 75), bazılarında anlamsız bulunmuştur (8, 62). Buna karşın ileri evre ve androjen-bağımsız kanserde kötü prognoz göstergesidir (76, 77).

### **1. 8. 10. Prostat Adenokarsinomlarında İmmünoprofil:**

**PSA:** Prostatik diferansiasyon işaretleyicisidir. Benign bez sekretuar hücrelerinde pozitifdir; bazal hücreler, ürotelyum, ejakulatuar duktus ve seminal vezikül negatifdir. Çoğu prostat adenokarsinomu PSA eksprese eder. Dolayısı ile dışardan gelerek prostati invaze eden tümörlerde ve metastatik odaklarda prostatik orijininin saptanmasında faydalıdır. Yüksek dereceli PCa'nın ürotelyal karsinomdan, kolon kanserinden, granüloamatöz prostatit ve lenfomadan ayrımında yardımcıdır. PSA ekspresyonu artan tümör derecesi ile azalır. Androjen baskılaması ve radyoterapi ardından PSA pozitifliği kaybolabilir.

**PSAP:** Özellikleri PSA ile benzerdir; daha sensitif, buna karşın daha az spesifiktir. Dolayısı ile prostatik adenokarsinom olduğu düşünülen ancak PSA negatif durumlarda başvurulur.

**Bazal Hücre Belirteçleri (CK 903, 34βE12, CK 5/6):** Işık mikroskopiye yardımcı olarak bazal hücreleri değerlendirmek için kullanılır. Prostat bezlerinde sadece bazal hücreler HMWCK eksprese eder (78). HMWCK için en sık kullanılan klon monoklonal 34βE12'dir. İnvaziv adenokarsinomlarda bazal hücre tabakasının üniform yokluğu taklitçi benign lezyonlardan ayrılmasında önemli bir tanısal özelliktir. Ancak sonuçların yorumlanmasında karsinomun diğer lezyonlardan ayrımı negatif boyanmaya dayandığından dikkatli olunmalıdır. Fiksasyon, optimal olmayan doku prezervasyonu, öncü enzimatik işlemlerin atlanması, pozitif reaksiyonu engelleyebilir. Atrofik ve inflame asinüslarda, adenoziste ve PIN'da boyanma segmental ve bazı bezlerde negatif olabilir. Ayrıca mikroinvaziv karsinomlarda ve invaziv karsinomun intraduktal yayılımında rezidüel bazal hücrelerin bulunabileceği hatırlanmalıdır.

**P63:** p53'e benzeyen, büyüme ve gelişmeyi kontrol eden nükleer bir proteindir. Prostatik adenokarsinom teşhisinde HMWCK'ye benzer kullanımı vardır (79).

**AMACR:** Yakın zamanlarda tanımlanan Alfa-metil Açıl-Coenzim A Rasemaz ya da kısaca rasemaza karşı geliştirilmiş antikor (P504S) %80'den fazla olguda PCa bezlerini boyar. Ancak sadece karsinom için spesifik değildir, atrofik bezler, nodüler hiperplazi, adenozis ve PIN'da ve yanısıra kolon tümörleri ve ürotelyal karsinomlarda pozitif olabilmektedir. Ayrıca PCa'nın köpüksü hücre alt tipi, psödohiperplastik ve atrofik varyantları ve tedavi edilmiş kanser düşük ekspresyon sergilemektedir.

İHK bazı durumlarda çok yararlı olmakla birlikte HE bulgularından bağımsız olarak tanı koydurucu değildir. Gerek BHB, gerek rasemaz ile olsun genel prensip, İHK sonuçlarının dikkatle ve HE düzeyindeki değişiklikler ile birlikte yorumlanmasıdır. Örneğin küçük bir odakta az sayıdaki bezlerde BHB ile negatif sonuç alınsa bile, eğer bu odakta HE kesitlerinde karsinom çok kuvvetle düşünülüyorsa, sadece İHK bulgularına dayanarak karsinom tanısı verilmemelidir. Böyle olgular 'Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP)' olarak raporlanmalı ve tekrar biyopsi gündeme gelmelidir. Bu durumlarda rasemaz kullanılması yararlı

olabilir. Zhou ve ark., HE ve bazal hücre belirteçleri (BHB) ile atipik tanısından öteye gidilemeyen olguların yaklaşık üçte birinde, rasemaz ile kesin karsinom tanısına ulaşmışlardır (60).

#### **1. 8. 11. Duktal Tip Adenokarsinom:**

Prostat adenokarsinomlarının %0,4-0,8'i prostatik duktuslardan gelişir (80). Bu tümörler geniş periüretral duktuslardan köken aldıklarında en sık verumontanum ve çevresinde izlenirler. Üretrada lümene doğru ekzofitik lezyon oluşturabilir ve obstrüktif semptomlara yol açabilirler. PRM'de saptanamayabilirler. Diğer duktal adenokarsinomlar ise prostatın periferinde yerleşir ve asiner tip prostat karsinomuyla bir arada mikst formda izlenir. Santralde yerleşmiş olanlara da periferik asiner adenokarsinomlar eşlik edebilir.

Duktal adenokarsinomlar genellikle papiller veya kribriform yapılardan oluşurlar, daha nadiren yüksek psödostratifiye kolumnar hücrelerle döşeli tek tek bezler izlenir. Sitoplazma çoğunlukla amfofilik, zaman zaman şeffaftır. Tümör hücreleri PSA ve PSAP eksprese eder. Çoğu olgu ileri evrede yakalanır ve agresif klinik seyir izler. Davranımı Gleason 4+4=8 asiner kansere benzer, bu nedenle Gleason skor 4+4=8 şeklinde derecelendirilmelidir (80).

#### **1. 8. 12. Küçük Hücreli Karsinom:**

Kendine özgü histolojik, İHK boyaması ve klinik özellikleri vardır, akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer. PSA ve PSAP negatiftir. Özellikleri Gleason patern 5 prostatik asiner karsinomdan farklıdır, bu nedenle küçük hücreli karsinomlarda Gleason sistemi kullanılmamalıdır. %50 olguda küçük hücreli karsinom klasik tip prostat adenokarsinomu ile birlikte. Prognozu son derece kötüdür. Ortalama yaşam 2 yılın altındadır. Cushing, uygunsuz ADH salınımı gibi paraneoplastik sendromlar ortaya çıkabilmektedir (73)

### **1. 8. 13. Skuamöz Karsinom:**

Prostat karsinomlarının %0,6'dan azı skuamöz morfolojidedir, adenoskuamöz karsinom daha da nadirdir. Skuamöz karsinomlar periüretral prostat asinüslerinden, adenoskuamöz karsinom ise daha ziyade transizyonel zondan köken alır. Üriner obstrüksiyon en sık başvuru şeklidir. Konvansiyonel adenokarsinomlardan hormon ve/veya radyoterapi sonrası gelişebilmektedirler. Skuamöz karsinomda pür skuamöz komponent varken adenoskuamöz karsinom skuamöz ve glandüler komponentten oluşur. Skuamöz komponent genellikle PSA ve PSAP negatif, HMWCK pozitifdir.

Hem skuamöz, hem de adenoskuamöz karsinomda prognoz oldukça kötüdür. Skuamöz tümörler androjen baskılama tedavisine dirençlidir, adenoskuamöz tipte olanlarda hormon tedavisine ilk aşamada yanıt alınabilir (73).

### **1. 8. 14. Adenoid Kistik/Bazal Hücreli Karsinom**

Prostat bazal hücrelerinden gelişir. Genellikle üriner obstrüksiyon ile gelen yaşlı hastalardır. Periferal palizatlanma gösterebilen bazaloid oval veya yuvarlak hücre yuvalarından meydana gelir. Sıklıkla kribriform patern sergilerler, eozinofilik bazal membran benzeri materyal izlenebilir. Neoplastik hücreler keratin 34βE12, BcI-2 ve %50 S-100 eksprese eder. İnfiltratif patern, EPU, perinöral invazyon, nekroz ve stromal dezmozoplazi ile BPH'den ayrılır. Nadir, lokal agresif tümörlerdir. Uzak metastaz bildirilmiştir (73).

### **1. 8. 15. Ürotelyal Karsinom:**

Primer prostatik ürotelyal karsinomlar prostatik üretra veya proksimal prostatik duktuslardan gelişirler. Sekonder tutulum ise mesane karsinomlarının üretra yolu ile prostata ilerlemesi ya da daha nadiren prostata direk invazyonu ile gerçekleşir. Primer ürotelyal karsinomların sıklığı tüm prostat tümörleri arasında %0,7-2,8'dir. Hastalar çoğu kez lokal ileri evrede üriner obstrüksiyon ve hematüri ile gelir. Tanı için mesane kanserinin sekonder prostat tutulumu ekarte edilmelidir. Ürotelyal neoplazilerin tüm histolojik tip ve dereceleri görülebilir, ancak çoğu

yüksek derecedir ve in-situ komponentle birlikte. Tümör hücreleri PSA ve PSAP negatif, çoğu kez CK7 ve 20, %50 olguda HMWCK ve p63 pozitiftir. Prostatik stroma invazyonu olduğunda prognoz olumsuzdur, anti-androjen tedaviye dirençli tümörlerdir (73).

### **1. 8. 16. Prostat Adenokarsinomu İle Karışabilen Lezyonlar:**

Prostat adenokarsinomu ile karışabilen lezyonlar içinde en sık karşılaşılan glandüler atrofidir (61). Atrofik glandlar, çoğunlukla lobüler yapıda olduklarından, düşük büyütmelelerde tanınmaları daha kolaydır. Büyük büyütmelelerde sitolojik detay ön plana çıktığından ayırım zorlaşır. Tanıda zorluk daha çok lobüler yapının kaybolduğu ve hücrel atipinin eklendiği durumlarda yaşanır (81). Bu bezlerde normalde olduğu gibi lümeneye doğru girintili çıkıntılı bir epitel yüzeyi izlenmez. Sitoplazma hemen hücre çekirdeği yüksekliği seviyesinde olduğundan epitel hücre çekirdeklerinin boyanma özelliği dolayısı ile atrofik bezler hiperkromatik görülür. Karsinom atrofi ayırımında zorlanıldığı durumlarda İHK kullanımı yararlı olacaktır. Ancak bu durumlarda İHK sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Çoğu zaman atrofi odağında BHB ile hiç değilse kısmen pozitif boyanma izlenecektir. Ancak, küçük bir odakta bazal hücre boyanması rastlantısal olarak görülmemiş olabilir. Dolayısı ile çok küçük odaklarda HE düzeyindeki bulgular kanser dışında açıklanmadıkça, BHB ile negatif İHK kanser tanısı için yeterli değildir. Atrofik bezlerin yanlış negatif tanıya neden olacağı durum ise atrofik karsinomdur. Atrofik karsinom tanısı için infiltratif patern, sitolojik atipi ve negatif İHK şarttır (82).

Diğer benign lezyonlar arasında yapısal olarak birbirine yakın kümeleşme gösteren benign prostat bezleri, seminal vezikül veya ejakülat kanalı dokusu, bazal hücre hiperplazisi, Cowper bezleri, radyasyon atipisi ve verumontanum bezleri hiperplazisi yer almaktadır. Bu lezyonların ortak yanı, histolojik olarak Gleason skor 6 PCa ile benzer yapısal özellikler göstermesidir. Bazen, sitolojik atipi yapısal değişikliklere eşlik edebilir. Örneğin, seminal vezikül dokusu belirgin hücrel pleomorfizm ve sitoplazmik pigment ile karakterizedir. Radyasyon tedavisi ile en dikkat çekici değişiklik, hücre çekirdeklerindeki hiperkromazi ve atipidir (83). Bazal hücre hiperplazisinde bazal hücrelerde sıra dışı patern veya sitolojik atipi

varlığında tanıda sorun yaşanabilir. Verumontanum bezleri hiperplazisi ise daha çok periüretral alanlarda izlenir ve tipik olarak lümeninde kırmızı, homojen salgı bulunur.

Bazı lezyonlar ise daha solid alanlar içerdiğinden, yüksek Gleason skorlu bir karsinom görünümü verebilir. Bu gruptaki lezyonlar arasında başlıca şeffaf hücreli kribriiform hiperplazi, non spesifik granümatöz prostatit, kronik inflamasyon, paraganglion ve sekrozan adenozis bulunmaktadır. Adenozis ile düşük dereceli adenokarsinomun histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1 de yapılmıştır (61, 84). Bu lezyonlar yapısal olarak yüksek dereceli adenokarsinom ile benzerlik gösterse de çoğunlukla hücrel atipi içermezler.

**Tablo 1:** Adenozis ile düşük dereceli adenokarsinomun histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

<b>Adenozis</b>	<b>Adenokarsinom (Gleason derece 1ve 2)</b>
Lobüler büyüme	İnfiltratif/gelişigüzel büyüme
Küçük proliferatif glandlar ve daha büyük glandlar birlikte	Bütün proliferasyon küçük glandlardan oluşur
Küçük glandlar etrafındaki benign glandlara sitoplazmik ve nükleer olarak benzer	Küçük glandlar etrafındaki benign glandlardan farklıdır
Soluk-berrak sitoplazma	Amfofilik sitoplazma
Hafif mavi müsinöz sekresyon nadirdir	Hafif mavi müsinöz sekresyon yaygındır
Korpora amilosea yaygındır	Korpora amilosea nadirdir
Glandlarda bazal hücreler bazen izlenir	Bazal hücreler yoktur
Bazı küçük glandlarda BHB ile boyanma görülür	Küçük glandlarda BHB ile boyanma görülmez.

HE düzeyinde kesin tanıda zorluk yaşanırsa, İHK uygulanmalıdır. Benign lezyonlarda genel olarak diffüz ve kuvvetli bazal hücre boyanması izlenirken karsinomlarda bazal hücre boyanması görülmez. Non-spesifik granümatöz prostatit



olgularında histiyositler İHK olarak CD68 ile pozitif boyanma özelliği ile karsinomlardan ayrılırlar (85).

Yoğun inflamasyon ve atrofi olduğunda karsinom açısından dikkatli olunmalıdır (86). Bazı olgularda atipik glandlar, benign atrofiden ayırımı yapılamayan atrofik özellikler içerebilir. Aynı şekilde inflamasyonda da prostatik glandlarda kanseri taklit eden değişiklikler görülebilir (87, 88). Tanısı karsinom olmayan fakat şüpheli olan olgularda deskriptif tanı yapılması önerilir. Deskriptif tanıda glandların; atipik benign lehine, atipik belirsiz veya atipik karsinom lehine olduğu belirtilmelidir. ASAP terimi kullanılabilir. 'Atipik hiperplazi' terimi ise tanısı karsinom olmayan şüpheli küçük odakları tanımlamak için kullanılmalıdır. Çünkü bu terim belirsiz olup ürolog tarafından prekürsor lezyon olasılığından ziyade invaziv karsinom için şüpheli lezyon şeklinde yanlış yorumlanabilir (86, 89).

Pratikte yaşanan bir sorun, glandüler bir proliferasyon olmadan da bazı bulguların tam olarak sınıflanamamasıdır. Örneğin, ezilme artefaktı, doku takibine bağlı değişiklikler, çok küçük bir odakta sinir kesiti komşuluğunda sitolojik atipi içeren iki gland bulunması gibi bulgular, asiner veya proliferatif olmasalar da atipik bulgulardır.

### **Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN):**

PCa için öncül değişiklikler ilk önce McNeal tarafından tanımlanmış ve daha sonra McNeal ve Bostwick tarafından intraduktal displazi olarak isimlendirilmiştir (90, 91). Zamanla intraduktal displazi yerine PIN terimi tercih edilerek üç derecede (PIN1, PIN2 ve PIN3) incelenmiştir. Günümüzde PIN düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflanmaktadır. Düşük dereceli PIN, PIN1 seviyesindeki değişikliklerle, yüksek dereceli PIN ise PIN2 ve PIN 3 seviyesindeki değişikliklerle eşdeğerdir. Büyük serilerin çoğunluğunda iğne biyopsilerinde görüme oranı %4-6'dır. RP örneklerinde ise bu oran %85-100 olarak bulunmuştur (2).

PIN temel yapının korunduğu prostat dokusunda, epitelyal elemanlarda atipik hücresel özelliklerin bulunmasıdır. Düşük dereceli PIN'da epitel hücre çekirdeklerinde hafif derecede boyut farkı ve sıralanma artışı gözlenir. Tarama

amaçlı kullanılan küçük büyütmelede rutin HE boyası ile artan hücre çekirdeklerindeki bazofilik boyanma sonucu hiperkromazi dikkat çeker. Orta büyütmelede ise, hücre çekirdeklerinde HPIN'in aksine belirgin nükleol izlenmez. HPIN'da ise hiperkromazi, hücresel pleomorfizm ve nükleol belirginliği daha dikkat çekicidir. Kimi zaman sitolojik bulgulara eşlik eden yapısal değişiklikler vardır. Epitel tabakasının yapısal özelliklerine dayanarak düz, kıvrımlı, kribriform ve mikropapiller gibi çeşitli PIN tipleri bildirilmiştir (92). Diğer nadir paternler taşlı yüzük hücreli patern, küçük hücreli nöroendokrin patern, müsinöz patern ve köpüksü paterndir (11, 61). Bir çalışmada mikropapiller ve kribriform tiplerin klinik olarak daha önemli olduğu belirtilmekle birlikte PIN tiplerine dayalı prognoz farkı olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır (93). Değişik histolojik tiplerin bilinmesi PIN ile karşılaşılabilecek lezyonların ayırımı açısından yararlıdır. Örneğin kribriform yapı, hem adenokarsinomda hem de PIN'da görülebilir. Bazı küçük çaplı bezlerden oluşan düz tip PIN odakları adenokarsinom bezlerindeki keskin lüminal sınır ile karıştırılabilir.

Moleküler düzeydeki çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre HPIN ile prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir (94). Karsinom içeren prostatlarda, içermeyenlere göre PIN sıklığı daha fazladır. Ayrıca PIN adenokarsinom gibi prostat bezinin periferik zonunda daha sık görülmektedir. Prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül lezyon olduğu için ürologlar iğne biyopside HPIN saptanan hastalara tekrar biopsiler yapılmasını ve PSA seviyelerinin iki yıl boyunca, 6 ay süre ile takip edilmesini öneriyorlar (95-97). PIN'in klinik önemi sadece öncül lezyon oluşu değildir. Klasik asiner adenokarsinom veya duktal prostat adenokarsinomu PIN ile benzer morfolojik özellik gösterebilir. Dolayısıyla, PIN'in histolojik tanı ölçütleri iyi bilinmelidir. PIN ile karışabilen iki ana malign lezyon kribriform yapıda klasik asiner adenokarsinom ve duktal tip PCa'dır. Klasik asiner adenokarsinomda neoplastik glandlar PIN'a göre daha küçük çaplı ve birbirine yakın dizilimlidir. Sorun daha çok kribriform bezlerin eşlik ettiği durumlarda yaşanır. Kribriform bezlerin çapı, birbirine yakınlığı, infiltratif bezlerin eşlik edip etmediği dikkatle incelenmelidir. Küçük bez paterni veya çok iri ve yakın komşuluklu bezler daha çok karsinom lehinedir. PIN ile karsinom ayırımında İHK çok değerlidir ve kimi zaman kesin tanıya İHK bulguları olmadan ulaşamaz. Karsinomlarda BHB ile

geniş alanlarda boyanma izlenmez iken, diffüz veya bazal hücre pozitifliği PIN lehinedir.

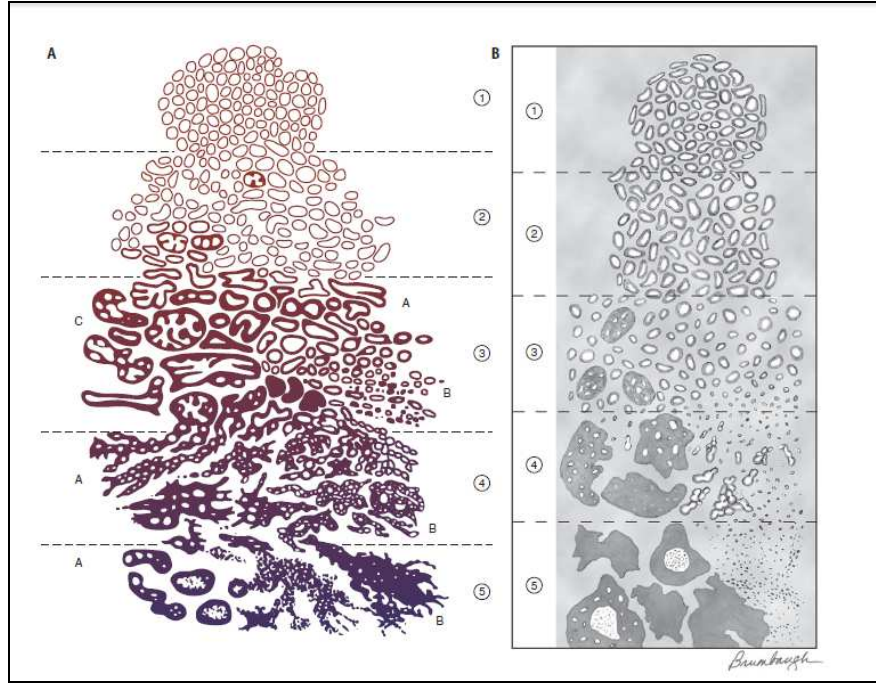
Duktal karsinom seyrek görülen bir prostat adenokarsinomu olmakla birlikte HPIN ile ayırımı çok sıkıntılıdır. Çünkü morfolojik olarak duktal karsinom, klasik asiner adenokarsinoma göre daha iri duktuslarda görülür ve hücreler PIN'da olduğu gibi çok sıralı-kolumnar dizilimlidir. Duktal karsinom ve PIN ayırımında İHK'nın yararı sınırlıdır. PIN gibi duktal karsinom da BHB ile kısmi pozitif boyanma gösterebilir (98).

Benign lezyonların PIN'dan ayırımında İHK yardımcı olmaz. Çünkü HMWCK ve p63 ile hem PIN hem de benign bezler pozitif boyanacaktır. AMACR ile karsinom ve PIN odağında sekretuar hücrelerde pozitif boyanma izlenir ancak bu pozitiflik benign bezlerde zayıf ve düşük oranda da görülebilmektedir.

#### **1. 8. 17. Prostat Karsinomlarında Derecelendirme:**

Gleason derecelendirme sistemi ABD'de en sık kullanılan derecelendirme sistemidir. Mikroskop altında düşük büyütmede glandüler yapının görünümüne dayanan bir sistemdir (Şekil 3). Tümörün patolojik derecelendirilmesinde, örnekte en sık görülen derece (patern) primer, ikinci en sık görülen derece sekonder derecedir. Dereceler 1-5 aralığındadır. Mevcut örnek sadece bir tip içeriyorsa primer ve sekonder dereceler aynı olarak bildirilir. Gleason skoru veya Gleason toplamı primer ve sekonder derecelerin toplanmasıyla elde edilir. Gleason dereceleri 1-5 arasında değiştiğinden gleason skorları veya toplamları da 2-10 arasında değişir. Gleason toplam skorları iyice farklılaşmış tümörlerin 2-4, orta derecede farklılaşanların toplamı 5-6 ve hiç farklılaşmamışların ise 8-10 arasındadır. Eskiden gleason toplam skoru 7 olan tümörler bazen orta derecede bazen de hiç farklılaşmamış tümörler şeklinde gruplandırılmıştır. Açıklanması gereken bir nokta primer Gleason derecesinin belki de en önemli prognostik faktör olduğudur. Gleason toplamı 7 olan hastaları değerlendirmede bu husus en önemli konudur. Gleason toplamı 7 olan hastalardan primer Gleason derecesi 4 (4+3) olanlar, primer Gleason derecesi 3 (3+4) olanlara göre daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedir (99).

İğne biyopsilerinde derece, doku boyutunun sınırlı oluşu ve inkomplet örneklemeyle ilgili olarak güçtür. Ancak Gleason derecelendirme tüm iğne biyopsilerinde, çok küçük miktarlardaki tümör için bile kullanılmalıdır (99). Olguların biyopsi Gleason skoru, RP skorları ile yüksek oranda korelasyon gösterir (100, 101) Primer derece en sık izlenen veya predominant derecedir. Sekonder derece ise ikinci en sık derecedir. Ancak RP spesmenlerinden farklı olarak iğne biyopsilerinde, eğer daha nadir üçüncü bir derece var ve diğerlerinden daha az diferansiye ise %5'in altında olup olmadığına bakılmaksızın, skorlamada sekonder derece yerine yerleştirilir. Biyopsi tek derece sergilediğinde ise primer derece basitçe iki ile çarpılarak skor bulunur.



**Şekil 3:** Prostat karsinomlarında Gleason Derecelendirme sistemi.  
A) Prostat karsinomu derecelendirmesinin orjinal standart çizimi  
B) Modifiye Gleason derecelendirme sistemi (77).

### **GLEASON PATERNLERİ (DERECELERİ) (69):**

**GLEASON PATTERN 1:** Nadir ve tanınması güçtür. Uniform boyut, şekil ve dağılımındaki asinüslerin oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Asinüsler birbirinin kopyası gibidir, yuvarlak dış konturları uniform yuvarlak lümenleri ve keskin

sitoplazmik membranları vardır, birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmışlardır. Bezler arasındaki mesafe genellikle bir asinüs çapından azdır, bazı alanlarda daha sıkıştırlar. İrregüler aralıklar, periferde bir iki bezden daha fazla ayrılma daha yüksek dereceyi telkin eder. Gleason patern 1’de hücreler dikdörtgenseldir, soluk veya şeffaf sitoplazmalıdır. Orta şiddette nükleer ve nükleoler irileşme vardır, Bu genellikle en yakın taklitçisi olan adenozenin ayırımına izin verir. Ancak küçük odaklarda özellikle de ezilme artefaktı veya kuruma artefaktı söz konusu ise ayırım güç olabilir. Asidik lüminal müsin, çoğunlukla nadir ve belirsizdir. Buna karşın kristaloidler olguların yarısından fazlasında gözlenir.

ISUP’un 2005 konsensus toplantısında Gleason 1+1=2 skorunun RP, TUR-P veya iğne biyopsisi, spesmen tipi ne olursa olsun çok nadir durumlar dışında verilmemesi gerektiği kararlaştırılmıştır (77). Gleason’un skor 2 olarak tanımladığı olgular bugün adenozenin olarak isimlendirilecektir.

**GLEASON PATTERN 2:** Gleason patern 1’e çok benzer. Asinüslerin şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir, fakat asinüslerin hala şekilleri yuvarlak ve düzgündür. Neoplastik bezler arasındaki mesafe biraz daha değişken olabilir, yine de bir asinüs çapından dardır. Tümoral nodül iyi sınırlıdır, fakat birkaç bez dışarı doğru çıkıntılanma gösterebilir. Sitolojik özellikler patern 1’den farksızdır.

**GLEASON PATTERN 3:** En sık izlenen paterndir, geniş ve farklı lezyon gruplarını içerir. Özelliği asinüslerin birbirinden farklı şekil ve boyutta oluşu ve birbirlerinden farklı mesafelerle ayrılmasıdır. Eğer asinüslerin arasındaki boyut farklılığı 2 kattan fazla ise, bu patern 2 yerine patern 3’ü destekler. Bezler şekil olarak keskin açılanmalarla sert, irregüler görünür, düşük derecelerde izlenmeyen kıvrıntılanan uzun bezler olabilir. Asinüsler stroma içinde gelişigüzel dağılmışlardır, aralarındaki mesafe değişkendir, çoğunlukla bir bez çapından daha geniştir, ancak sırt sırta daolabilirler. Tümoral nodül iyi sınırlı değildir, çevresi girintili çıkıntılıdır ve çoğu kez neoplastik asinüsler normal bezler arasına infiltrasyon gösterir. Küçük çaplı düzgün şekil ve konturlu kribriform bezler bu paternde klasifiye edilir. İri, irregüler kribriformite gösteren karsinom bezleri patern 4’ün göstergesidir.

**GLEASON PATERN 4:** Karakteristik bulgu bezlerin füzyonudur. Patern 3'ten farklı olarak neoplastik epitel birbirleriyle anastomozlaşan ağ şeklinde süngerimsi adalar oluşturmuştur. İrregüler kontürlü iri kribriform bezler de bu patern altında yer alır. Bir diğer formunda belli belirsiz lümen oluşturan abortif nitelikte bez yapıları vardır. Hipernefrotoid formu sadece çok küçük bir yüzdeyi oluşturur, renal hücreli karsinomu anımsatır. En sık alt tip 4A olarak isimlendirilmiştir, hücreler bazofilik sitoplazmalıdır. 4b'de sitoplazma soluk veya şeffaftır.

**GLEASON PATERN 5:** Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler veya glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakalarından oluşmaktadır. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Komedokarsinom bu paternin alt tipidir;solid, kribriform veya papiller patern gösteren bir bezde lüminal nekroz ile karakterizedir.

#### **1. 8. 18. Prostat Karsinomlarında Evrelendirme (69) :**

PCa evrelendirmesinde ilk olarak 1956 yılında Whitmore tarafından önerilen Whitmore-Jevvett sistemi kullanılmıştır (102). Günümüzde UICC/AJCC TNM sistemi baskın olarak kullanılmaktadır ve PCa TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. Bu sınıflandırma UICC'nin kitabına (103), göre sadece adenokarsinomlar içindir. AJCC'nin sınıflandırması (104) ise biraz farklıdır. Buna göre adenokarsinom ve müsinöz, küçük hücreli, papiller, duktal ve nöroendokrin gibi alt grupları ile prostatın skuamöz kanserleri de sınıflandırmaya dahildir. Prostatın değişici epitel hücreli kanseri, üretra tümörü olarak sınıflandırılır.

PCa'da klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) yapılır. Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır fakat T1 kategorisi yoktur ve pT2'den başlar. Patolojik evrelendirme için genellikle RP yapmak gerekir. Ancak, pozitif rektum biyopsisi pT4 için, pozitif periprostatik yumuşak doku veya seminal vezikül biyopsisi pT3 sınıflandırması için yeterlidir (104).

## **TNM sınıflandırılması: (1)**

### **Primer Tümör (T)**

#### **Klinik**

**Tx:** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0:**Primer tümör bulgusu yok

**T1:**Klinik olarak görülebilen veya palpe edilebilen tümör yok

**T1a:**Tümör incelenen dokunun %5 veya daha azında, insidental olarak tespit edilir

**T1b:**Tümör incelenen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak tespit edilir

**T1c:**Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilir (Yükselmiş PSA nedeniyle)

**T2:**Tümör prostat içinde sınırlı

**T2a:**Bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş

**T2b:**Bir lobun yarısından daha fazlasını tutmuş

**T2c:** Her iki lobu tutmuş

**T3:** Tümör prostatik kapsül dışına yayılmış

**T3a:**Ekstra kapsüler yayılım (unilateral veya bilateral)

**T3b:**Seminal vezikül yayılımı

**T4:**Tümör seminal vezikülden başka diğer komşu organlara; mesane boynu, eksternal

sfinkter, rektum, levator kaslar ve/ veya pelvik duvara invaze veya fiske

### **Patolojik (pT)**

**pT2:**Organa sınırlı

**pT2a:**Unilateral, bir lobun yarısı veya daha azını tutar

**pT2b:**Unilateral, bir yarısından fazlasını tutar

**pT2c:**Bilateral hastalık

**pT3:**Ekstraprostatik yayılım

**pT3a:**Ekstraprostatik yayılım

**pT3b:**Seminal vezikul invazyonu

**pT4:**Mesane, rektum invazyonu

## **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

### **Klinik**

**Nx:**Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor

**N0:**Lenf nodu metastazı yok

**N1:**Lenf nodu metastazı

### **Patolojik**

**pNx:**Bölgesel lenf nodları örneklenmemiş

**pN0:**Pozitif bölgesel lenf nodu yok

**pN1:**Lenf nodlarına metastaz

### **Uzak Metastaz (M)**

**Mx:**Uzak metastaz değerlendirilemiyor

**M0:**Uzak metastaz yok

**M1:**Uzak metastaz

**M1a:**Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz

**M1b:**Kemik metastazı

**M1c:** Diğer alanlar, beraberinde kemik hastalığı olur veya olmaz.

### **Histopatolojik Derece**

**Gx:** Derece değerlendirilemiyor

**G1:** İyi diferansiye (Gleason 2-4)

**G2:**Orta derecede diferansiye (Gleason 5-6)

**G3-4:**Az differansiye/ indifferansiye (Gleason 7-10)

### **NOTLAR;**

1- Palpable veya görüntüleme ile görülmeyen, bir veya her iki lobda görülen tümör T1c olarak sınıflandırılır.

2- Prostat apeksinin invazyonu, prostat dışı olmadığından T3 olarak sınıflandırılmaz, T2'dir.

3- pT1 kategorisi yoktur çünkü en yüksek pT kategorisini değerlendirmek için yeterli doku yoktur.



**4- Radikal prostatektomide mikroskopik mesane boynu invazyonu T3a olarak sınıflandırılmalıdır.**

**EVRELERİ GRUPLANDIRMA:**

<b>Evre I</b>	T1a	N0	M0	G1
<b>Evre II</b>	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b, c	N0	M0	Herhangi bir G
	T1, T2	N0	M0	Herhangi bir G
<b>Evre III</b>	T3	N0	M0	Herhangi bir G
<b>Evre IV</b>	T4	N0	M0	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir G

**Lenf Nodu (N) ve Uzak Metastaz (M) Evrelendirmesi:**

PCa için bölgesel lenf düğümleri pelvik, hipogastrik, obturator, internal iliak, eksternal iliak, lateral sakral, presakral ve promontor (Gerota) lenf düğümleridir (104). Lenf düğümlerinin pozitifliğinin sağ ya da sol tarafta olması N kategorisini etkilemez. Bölgesel lenf düğümlerinin dışında paraaortikler gibi başka lenf düğümlerine metastaz "N" kategorisinde değil, "M1a" kategorisinde değerlendirilir.

PCa'nın sıklıkla metastaz yaptığı lenf düğümleri sırası ile primer olarak internal iliak/hipogastrik, sekonder olarak obturator, tersiyer olarak eksternal iliak ve bunu takiben de presakral lenf düğümleridir (105). RP + standart bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu geçirenlerin %3'ünde lenf nodu pozitifliği görülmesine karşın (106) genişletilmiş lenfadenektomi uygulanan çalışmalarda bu oranın %26,2 olarak rapor edildiği seriler de vardır (105). Ancak, Heidenreich ve ark.'nın 103 hastalık serisinde lenf nodu pozitif olan 27 olgunun 26'sında tPSA'nın >10,5 ng/ml ve Gleason toplamının >7 olduğu bulunmuştur. N kategorisi tayini için cerrahi

diseksiyon dışında, ameliyat öncesi dönemde Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, veya lenfanjiyografi kullanılabilir.

PCa'nın metastatik olma durumunun değerlendirilmesi için PSA ya da PSMA varlığını belirlemek amacıyla RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem ile periferik dolaşımda ve kemik iliğinde PSA varlığı araştırılmakta ve bunun kanser metastazları ile olan ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmaktadır. PCa metastazları en sık kemik dokuya olduğu için kemik metastazı değerlendirmesi çok önemlidir. Kemik metastazlarının tespitinde klinik değerlendirme, alkalen fosfataz ve PAF tayini, düz kemik grafileri ve kemik sintigrafisi (Tc-99m-MDP) kullanılmaktadır. tPSA seviyesi <10 ng/ml olan hastalarda kemik metastazları çok nadir, <20 ng/ml olanlarda ise seyrek görülmektedir (107,108). Öte yandan kanseri kötü farklılaşmış ve lokal olarak ilerlemiş olan hastalarda serum tPSA seviyesine bakılmaksızın kemik sintigrafisinin rutin olarak yaptırılması gerektiğine dair kanıtlar mevcuttur.

#### **1. 8. 19. Prostat Karsinomlarında Radikal Prostatektomilerin Raporlanması:**

**Makroskopi:** Prostat bezinin ölçüleri ve ağırlığı, seçilebiliyorsa karsinom odağının ölçüleri belirtilmelidir.

**Mikroskopi:** Tümörün histopatolojik tipi yanı sıra patolojik evre (pTNM) ile beraber aşağıdaki bilgiler patoloji raporunda yer almalıdır:

**Gleason Skor:** Her dominant nodüle ayrı derece atanmalıdır. En sık rastlanılan durum, en büyük nodülün diğerleri arasında en yüksek derece ve evreye sahip olmasıdır. Nadir durumlarda küçük nodüllerden biri diğerlerinden daha yüksek derece karşımıza çıkar, bu nodülün de Gleason skoru belirtilmelidir. En yüksek skora sahip olan nodül, hacmi diğerlerinden küçük olsa bile raporda yer almalıdır.

**Ekstraprostatik Uzanım:** Kanserın prostat sınırları veya kapsülü dışına uzanması EPU için diagnostiktir. Prostat içinde yağ dokusu son derece nadirdir.

Dolayısı ile neoplastik bezler yağ hücreleri ile temas ettiğinde EPU kolayca tanınır. Ancak EPU için tümörün mutlaka adipositlerle birlikte olması şart değildir. Neoplazm prostat dışına ilerlediğinde yağ dokuda desmoplastik reaksiyona yol açar, bu nedenle bezin dışında mı yoksa prostatın fibröz dokusu içinde mi olduğunu değerlendirmek güçleşir. Prostatın eksternal yüzeyi takip edildiğinde, dışa doğru ilerleyen tümörün yol açtığı normal dışı bir bombeleşme ve düzgün konturda bozulma, normal prostatik asinüslerin ötesindeki neoplastik bezlerle birlikte EPU için yeterlidir.

En sık EPU posterior ve posterolateral prostatta görülür, çünkü tümörler en sık bu bölgelerde yerleşirler. Tümör hacmi ile EPU ve seminal vezikül invazyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Bir otopsi çalışmasında hacmi 0,47 cc'den düşük olan tümörlerde EPU %2 iken, daha büyük tümörlerde bu oran %52 saptanmıştır (109). EPU varlığında 9657-81 hastada cerrahi sınır pozitifdir (110, 111). Prostat dışında sadece bir- iki neoplastik bez izlenmişse EPU'nun fokal olduğu belirtilmelidir. Nitekim EPU derecesi RP sonrası progresyon riski ile ilişkilidir.

**Cerrahi Sınırlar:** Kanser hücrelerinin mürekkep ile işaretli yüzeye dokunması cerrahi sınır pozitifliği olarak tanımlanır ve lokalizasyonu raporda belirtilmelidir. Operasyon sonrasında dokuda oluşabilecek ve mürekkebin girmesi ile boyanabilecek yarıkların gerçek cerrahi sınırdan ayrımı önemlidir. Pozitif sınır EPU anlamına gelmez. Cerrahın prostatın içine girmesi halinde (kapsüler insizyon) ve bu bölgenin tümörle devamlılığında cerrahi sınır pozitif olacaktır, fakat bu durumlarda EPU varlığını belirleyebilmek mümkün değildir. Bu odaklar pT3 yerine "en az pT2 kanser, prostat dışında tümör olabilir ancak değerlendirilemiyor" anlamında pT2+ olarak bildirilir. Pozitif cerrahi sınırlar, tümör hacmi (100,112) ve biyopside tümörlü kor sayısı ile yakından ilişkilidir. Tümör hacmi 4 cc altında olduğunda cerrahi sınır pozitif ise çoğu olguda neden cerrahi insizyondur (113)

**Lenf Nodülleri:** Patolog lenfadenektomi materyallerini dikkatle değerlendirmeli ve tüm lenf nodlarını takibe almalıdır. Patoloji raporunda gönderilen lenf nodlarının sayısı ve lokalizasyonu, varsa metastatik nodüllerin bölgesi, sayısı ve

odağın boyutu belirtilmelidir. Metastazlar primer tümörle benzer yapısal özellikler gösterir (114).

**Lenfovasküler İnvazyon:** Mikrovasküler invazyon varlığı histolojik derece ile korelasyon gösterir. Ancak zaman zaman fiksasyona bağlı ortaya çıkan retraksiyonun artefaktından ayırt edilmesi güçtür. Önemli bir olumsuz prognoz göstergesidir, tümör progresyonu ve ölüm için 4 kat artmış riski ifade eder (115). Mikrovasküler invazyon RP'lerin %7-38'inde saptanır ve sıklıkla EPU ve lenf nodu metastazı ile beraberdir, yüksek evre-yüksek hacim tümörlerde izlenir. Ancak evre ve derece dahil edildiğinde çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak izlenmez (116).

**Kanser Hacmi:** Kanser hacmini patoloji raporlarında bildirmenin kesinleşmiş bir standardı yoktur. En kolay ve pratik yaklaşım tüm spesimendeki kanser yüzdesini hesaplamaktır. Tümör boyutu yaygınlık ve derece ile ilişkilidir. Yerleşim bölgesi de hacmi etkiler. Transizyonel zon tümörleri EPU için periferik tümörlerden daha büyük çapta olmak zorundadır. Tümör hacminin önemi tartışmalıdır. Önemli sayıda yayında evre ve diğer prognostik parametreler belirlendikten sonra prognostik bir anlam taşımazken (111,117), bazılarında bağımsız prognostik bir faktör olarak belirmektedir (118,119).

**Seminal Vezikül İnvazyonu:** Olumsuz bir prognostik bulgudur. En sık karsinomun prostat tabanından ekstraprostatik dokuya uzanımı ardından seminal vezikül çevresi yumuşak doku ve oradan da seminal vezikülleri infiltrasyonu ile gerçekleşir. Daha nadiren neoplazm ejakulatuvar duktuslar yolu ile seminal veziküle ulaşır veya prostat tabanından direk olarak seminal vezikül duvarını invaze eder. Bunlar dışında seminal veziküllere prostatik karsinom metastazları da bildirilmiştir.

**TNM'e göre Evre:** Klinik evre T1c'nin patolojik evrelendirmede karşılığının olmadığı hatırlanmalıdır. Transüretral rezeksiyonlarda saptanan adenokarsinomlar T1a veya T1b iken RP'lerde patolojik evrelendirme pT2'den başlar.

### **1. 8. 20. Prognostik Faktörler:**

Prognostik parametreler PCa'nın tanısından sonra tedavi seçimini yaparken ve hastaya bilgi verirken mutlak surette göz önüne alınması gereken noktalardır. Bu parametreler, hastalığın doğal seyri hakkında ipuçları da vermektedir.

#### **Klinik parametreler (69):**

**Yaş:** Hasta yaşının prognoza etkisi tartışmalı olmakla beraber, genç hastalarda prognozun daha iyi olduğuna dair görüş ağırlıktadır (120,121). Öbek ve ark., RP yapılan hastalarda yaşın, kanser rekürrensi için bağımsız bir prognostik parametre olduğunu belirtmişlerdir (122). Freeland ve ark. ise, yine genç erkeklerde RP sonrası sonuçların daha iyi olduğunu ve tarama çalışmalarının daha genç hasta grubunda yapılmasının uygun olduğu sonucuna varmışlardır (123). RP yapılan 567 hastadan oluşan bir çalışmada ise, Herold ve ark. 65 ve üstü hasta yaşının uzak metastazı belirlemede önemli bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir (124).

**Hereditör PCa:** Hereditör PCa'nın daha agresif olduğuna dair şüpheler olmakla beraber, günümüze kadar net olarak ispatlanamamıştır. Bir çalışmada hereditör PCa'nın daha yüksek PSA relapsı ile seyrettiği bulunmuştur (125). Ancak, diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir. Johns Hopkins Hastanesinden bildirilen çalışmalarda ise hereditör ve sporadik olgular arasında patolojik farklılık gösterilmemiştir (126,127). Bu çalışmalarda PSA rekürrens oranlarında da fark bulunamamıştır.

#### **Laboratuvar Parametreleri:**

**PSA:** PSA ve PSA'ya bağlı parametreler, tanı ve taramada kullanıldığı gibi, PCa prognozunu öngörmede de kullanılabilirler (128,129). Bazı çalışmalarda PSA'nın, RP sonrası biyokimyasal relapsı göstermede, anlamlı bir prognostik

parametre olduğunu saptamışlardır (130,131). PSA'ya bağlı parametrelerden serbest PSA, PSA dansitesi, PSA değişim hızı, çeşitli çalışmalarda bağımsız prognostik gösterge olarak bulunmuştur (132,133). PSA hızı son yıllarda popüler olan ümit veren bir prognostik gösterge olarak göze çarpmaktadır. D'Amico ve ark.'nın 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında, PCa tanısından önceki yılda PSA değişim hızı 2 ng/ml'den yüksek olan hastaların, PCa'dan ölme risklerinin ciddi anlamda daha yüksek olduğu saptanmıştır (134). Aynı çalışmada, tanı anındaki yüksek PSA, ileri klinik evre ve Gleason 8-10 tümörlerinin de, PCa'dan ölme riskini artıran diğer faktörler olduğu gösterilmiştir.

Lokal tedavi sonrası relapsı olan hastalarda, PSA ikileme zamanı 10 aydan daha az olanlarda lokal rekürrens, metastaz ve ölüm riski daha fazladır (135). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada RP ve radyoterapiden sonra PSA ikileme zamanının 3 aydan daha kısa olmasının, PCa'dan ölme riskini belirlediği saptanmıştır (136). Aynı çalışmada bu hastaların PCa'dan ölüm riski 20 kat daha fazla bulunmuştur. Serum PSA düzeylerinin belki de en iyi gösterge olduğu durum, RP sonrasıdır. RP sonrası serum PSA düzeyinin artması, hemen her zaman nüksü gösterir. Radyoterapi sonrası ise tümör evre ve derecesinden bağımsız bir prognostik faktördür (137).

### **Patoloji parametreleri:**

**Gleason skoru:** Gleason skoru PCa için en yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemidir. Gleason skoru hem tekli hem de çoklu risk analizlerinde, prognoz için hemen her zaman anlamlı olarak bulunmuştur (138). Yazarlar Gleason skorunun, PCa'dan ölüm riskini anlamak için iyi bir gösterge olmasına rağmen, pozitif öngörü değerinin düşük olduğunu ve daha iyi prognostik göstergelere ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

**Tümör hacmi:** Tümör hacmi PCa prognozunu öngörmede önemli olmasına rağmen, klinik hesaplanması zor bir parametredir (139). Bostwick ve ark. da tümör hacminin PCa progresyonunu öngörmede önemli olduğunu saptamışlardır (140). Yazarlar 0,5 cm<sup>3</sup> civarındaki tümörlerde %10 kapsüler invazyonu, 4 cm<sup>3</sup> civarındaki tümörlerde %10 seminal vezikül invazyonu, 5 cm<sup>3</sup> civarındaki tümörlerde ise %10 uzak metastaz olabileceğini belirtmişlerdir. Epstein ve ark. yaptıkları çoklu analizde

tümör hacminin, Gleason skoru ve cerrahi sınırından daha iyi prognostik parametre olmadığı sonucuna varmışlardır (110). Son dönemde yapılan çalışmalarda tümör hacminin Gleason skoruna ek bir bilgi vermediği belirtilmektedir (141,142).

**Seminal vezikül invazyonu (SVİ):** Yapılan çalışmalarda kötü prognostik bir gösterge olarak bulunmuştur. 5 yıllık PCa relapsız yaşam beklentisi çeşitli çalışmalarda %5-60 olarak bulunmuştur (143). Debras ve ark. ise SVİ'nin yerinin önemine dikkat çekmektedirler (144). Yazarlar seminal vezikülün distal ucunun invazyonunun, prostat-seminal vezikül bileşkesinde sınırlı invazyona göre daha kötü prognostik gösterge olduğunu bulmuşlardır.

**Tümör yeri ve dağılımı:** PCa karakteristik olarak multifokaldir. Djavan ve ark. ise multifokal kanserlerin yüksek derece, evre ve rekürrense sahip olduklarını ortaya koymuşlardır (145). PCa'nın prostat içinde yer aldığı bölge ve dağılımının prognoz üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Grene ve ark. tranzisyonel zon kanserleri ile periferik zon kanserleri arasında temel farklılıklar saptamışlardır (146). Tranzisyonel zon kanserleri çok daha iyi prognoza sahiptirler. Agustin ve ark. ise transizyonel zonda %70'den fazla kanser olanların %30'dan az kanser olanlardan daha kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir (147).

#### **1. 8. 21. NGEP:**

Yeni bulunan prostatta spesifik bir gendir. Anoctamin / TMEM16 ailesine ait prostat spesifik plazma membran proteindir (5). Diğer ismi ANO7'dir. RNA analizi NGEP'in sadece prostat örneklerinde (normal doku, BPH ve karsinom) bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Ca'la aktive klorid kanal fonksiyonu vardır. NGEP ile ilgili ilk çalışma (Das ve ark. 2008) tarafından İHK yöntemler ile yapılmıştır (148). Prostat örneklerinde karsinomlu dokular %91, normal dokular %100 boyanmıştır. Fakat tümör derecesi ile bir ilişkisi saptanmamıştır. NGEP kromozom 2 q 37,3 genomunda lokalize bir gendir (149). NGEP'i mRNA eklentisine göre iki izoformu vardır. Küçük olan 179 aa'li sitoplazmik proteini kodlar (NGEP-S) ve büyük olan 933 aa'li politopik membran proteinini kodlar (NGEP-L) (150, 151).

Yapılan çalışmalarda NGEP-L'nin plazma membranında lokalize olduğu ve hücre bileşkelerinde arttığı görülmüştür. Bu da hücre: hücre etkileşimini arttırmada önemli rolü olduğunu göstermiştir. (151, 153). Yapılan bir çalışmada NGEP-L'nin normal ve kanserli dokuda prostatın epitelial hücrelerinde apikal ve lateral yüzeylerde lokalize olduğu bulunmuştur (151). NGEP sadece normal ve kanserli prostat dokusundan salındığı ve PCa hücre yüzeyinde selektif olarak eksprese edildiği için potansiyel bir hedefe yönelik immünoterapötiktir. Cereda ve ark. yaptıkları çalışmada PSA'ya dayalı aşılama yapıldıktan sonra PCa'lı hastada NGEP-spesifik T hücrelerinde artış görülmüş, bu da NGEP'in immünojenitesini ve NGEP antijeninin hücre ilişkili immünoterapide kullanılabileceğini göstermiştir (154). Mohsenzadegan ve ark. yaptıkları çalışmada NGEP'nin daha diferansiye ve belirgin androjen bağımlı PCa hücrelerinden eksprese olduğu bulunmuştur (153). LNCaP denilen PCa hücreleri androjen ve PSA eksprese eder. PSA hemen hemen tamamıyla androjen sinyal yolundan eksprese olur (155). Bu bize NGEP gen ekspresyonunun ayrıca androjen reseptör sinyal yoluna bağlı olduğunu ve androjen reseptörleri ile düzenlenebileceğini göstermektedir (5).

### **1. 8. 22. LC3A:**

LC3 ana otofaji proteinlerinden biridir. Otofaji çok sayıda otofaji ilişkili genlerle (Atgs) yönetilmektedir. (156,157). Atg8/LC3 otofaji ile koreledir ve bu nedenle otofajinin ölçülmesinde kullanılan bir belirteçtir. LC3 soluble form LC3A ve lipitize form LC3B'yi içerir (158, 159)

Otofajinin moleküler mekanizmasının anlaşılması 1993 yılında Atgs ilk olarak *S. Cerevisiae*'de bulunmasıyla başladı (160) fakat bu fenomene çok az ilgi gösterilmiştir. Otofaji sürecindeki genlerin daha iyi anlaşılması ve bunları saptama metodlarının geliştirilmesiyle otofaji araştırmaları gittikçe artmaktadır (161).

Otofaji, kelime anlamı olarak kendi kendini (*auto*) yeme (*phagy*) anlamına gelir ve hücrenin açlıkla karşılaştığı fizyolojik koşullarda, besin elde etmek için hücre içindeki yapıları nasıl parçaladığını ifade etmek amacı ile kullanılmıştır.



Tip II programlı hücre ölümü olan otofajik hücre ölümünde en belirgin morfolojik değişiklik, sitoplazmada oluşan iki veya daha fazla katmanlı zarla (üst üste iki veya daha fazla yağ çift katmanı (lipid tabaka)) çevrili keseciklerin oluşmasıdır. Bu kesecikler sitoplazma parçaları ve/veya mitokondri, endoplazmik retikulum gibi organelleri içerirler. Sonunda otofaji kesecikleri lizozoma kaynaşır, içlerinde taşıdıkları yüklerin lizozomal enzimler tarafından parçalanmasını sağlarlar. Bu hücre için hayati önem taşıyan bazı proteinlerin ve mitokondri gibi enerji metabolizmasında rol oynayan organellerin yıkımına yol açmaktadır. Hücre içi makro moleküllerin ve organellerin bir kesecik içine alınarak lizozomlara yönlendirilmesi ve lizozomla birleşerek burada parçalanmasına yol açan bir mekanizmadır.

Otofaji organellerin normal döngüsünü ve homeostazını sağlar. Böylece hücrel bütünlüğün ve genomik stabilitenin devamlılığını sağlayarak karsinogenezin önlenmesinde önemli bir fizyolojik süreçtir. Ayrıca antijen sunumunda, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda da önemli rol oynadığı bulunmuştur. Otofajinin disfonksiyonunun nörodejeneratif hastalıkların, kas hastalıklarının, kanserin ve hepatik inflamasyonun altta yatan mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (162).

Otofaji tümör gelişimini önlerken çoğu kanserde çift taraflı etki etmektedir, çünkü tümör hücreleri otofaji yolunu kendi avantajlarına kullanarak artmış metabolik ve diğer stres durumlarında canlı kalabilmek için kullanırlar. Çünkü intratümöral alanlar oldukça asidik ve hipoksiktir (163). Çoğu malign tümörlerde immatür nonfonksiyonel damarlar ve zayıf mikrosirkülasyon sonucu oksijen konsantrasyonu düşüktür (164). Bu yüzden otofaji inhibisyonu antikanser tedavisinde faydalı bir yöntemdir (165,166). Yapılan pek çok klinikopatolojik çalışmada meme, akciğer, endometrial ve ürotelyal tümörlerde LC3A'nın kuvvetli eksprese olduğu bulunmuştur. Ayrıca LC3A ile İHK boyamada kansere spesifik 'taş benzeri' boyanma izlenmiştir. Bunun yüksek Gleason skoru, EPU, lokal tümör agresifliği ve postoperatif kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunun intrasellüler LC3 bağımlı otofagozomal mebran kalıntısı olduğu düşünülmektedir. (167,168).

Yakın zamandaki çalışmalar otofajinin PCa progresyonu ve invazyonunda intratümöral anabolik durumlarla ilişkili olarak önemli rol aldığını göstermiştir. Otofajinin çift taraflı etkisi PCa'da da görülmektedir. Otofajinin prostatta tümör süpresör etkisi çoğu PCa'da otofajide görevli Beclin 1 geninin delesyonunun saptanmasıyla düşünülmüştür (169). Otofajiyi anlamak metabolik stresin veya hücre ölümüne yol açan diğer durumların uyardığı tedaviye direnç mekanizmasının anlaşılmasına ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunmasına yol açacaktır (170).

Önceki çalışmalar PI-3k/Pten/Akt yolağının aktivasyonunun glikolizi düzenlediği (glikolitik enzimleri ve glukoz transportunu arttırıyor) ve otofajiyi inhibe ederek protein sentezini uyardığını bulmuştur (171). Bu PCa'da enerji isteğinin artması ile oluşan hücre metabolik basamağı tamamen değiştiren en önemli olaydır (protein sentezini uyarır). Enerji üretimi azaldığında glikolizi arttırır, katabolizmayı (otofaji) azaltır (170). Yeni çalışmalar radyoterapi ve kemoterapiye dirençli tümörlerin otofaji ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (172,173). Otofaji PCa'da da kemorezistansa neden olur. Chang ve ark. relaps PCa dokusunda LC3 seviyesinde artış saptamıştır ve otofajinin PCa hücrelerini apoptozdan korumada ve Etoposid gibi kemoterapi ilaçlarına karşı dirençte ptansiyel bir sinyal olduğunu düşünmüştür (174). Ouyang DY ve ark. yaptıkları çalışmada otofaji pozitif PCa hücrelerinde otofaji içermeyenlere göre ilaca yanıtın daha fazla olduğunu bulmuştur (165,175).

### **1. 8. 23. Hepsin:**

Hepsin Tripsin benzeri Tip II transmembran serin proteazıdır. İlk kez 1980 de karaciğer hücresinden elde edilmiştir (176). Çalışmalar Hepsin'in kan koagülasyonu (177), hepatosit büyümesi (178) ve embriyonik gelişmede (179) rol oynayabileceğini belirtmektedir. Hepsin en fazla karaciğerden olmak üzere böbrek, prostat, over, pankreas ve tiroid gibi pek çok dokudan eksprese olur (176). Yakın tarihte Hepsin'in PCa'da en çok yükselen genlerden biri olduğu bulunmuştur. Hepsin yüksekliği hastalığın progresyonu ile koreledir. Yapılan çalışmalarda PCa'lı fare modellerinde Hepsinin fazla ekspresyonu kanserin progresyonu ve metastazına yol açmıştır (180). Kültürde anti-Hepsin antikoları PCa hücrelerinin invazyonunu inhibe eder. Hepsin yüksek ekspresyonunun büyüme faktörlerini regüle ettiği, böylece tümör oluşumunda

rol aldığı, kanserin progresyonu ve metastazına yol açtığı düşünülmektedir. Hepsin bir proteolitik enzimdir ve ekstrasellüler matriks proteinini yıkarak kanser hücrelerinin yayılımına izin verebilir. Çalışmalarda Hepsin yüksek ekspresyonu görülen PCa dokularında disorganize bazal membran görülmüştür (181). Benzersiz yapısal özellikleri ve farklı doku dağılım paterni ile Hepsin çalışmalar için ilgi çekici bir molekül haline gelmiştir

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM:

Projemiz 01. 04. 2014 tarihli Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda 2014/108 karar sayısı ile kabul edilmiştir. Çalışmamızda 01.01.2010- 01.03.2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen RP materyallerinden prostat adenokarsinomu tanısı alan 51 olgu incelenmiştir. Olguların yaş ve preoperatif serum PSA düzeyi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının izniyle hasta dosyaları bilgisayar sistemi üzerinden ve arşivden taranarak saptanmıştır. Hastalara ait Patoloji Anabilim Dalımızda arşivlenen preparatlar ve parafin bloklar çalışmamızda kullanılmıştır. İlk önce arşivimizde bulunan HE boyalı preparatlar ışık mikroskopunda tümörün histolojik derecesi, patolojik T ve N evresi ve HPIN açısından değerlendirilerek olgular buna göre gruplandırıldı.

Her olguda tümörü temsil eden ve çevre benign prostat dokusunu da içeren preparatın bloğu belirlendi. %10 nötral tamponlu formalin ile fikse, parafine gömülü doku bloklarından laboratuvarımızda Leica marka RM2255 model mikrotom cihazıyla 4 mikron kalınlığında Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 60 derecede 60 dakika etüvde deparafinize edildikten sonra yarı otomatik Ventana Benchmark XT immunohistokimya boyama cihazında Hepsin, LC3A ve NGEF antikorlarıyla İHK yöntemiyle boyandı. Boyama prosedürü tablo 3'de gösterilmiştir. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda 2 patolog araştırmacı tarafından (Z. E. Ç, S. B. ) değerlendirildi.

**Tablo 2:** İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar ve uygulama yöntemleri.

	HEPSİN	LC3A	NGEP
<b>Antikor Özellikleri</b>	<b>Polyclonal rabbit, Biorbyt LCC, Cambridge, England Orb100345</b>	<b>Monoclonal rabbit, Millipore Corporation, Darmstadt, Germany MABC177</b>	<b>Polyclonal rabbit, Biorbyt LCC, Cambridge, England Orb162008</b>
<b>Konsantrasyon</b>	<b>1/100</b>	<b>1/100</b>	<b>1/100</b>
<b>Ön İşlem</b>	<b>60 dk sitrat</b>	<b>60 dk EDTA</b>	<b>60 dk EDTA</b>
<b>İnkübasyon Süresi</b>	<b>60 dk</b>	<b>40 DK</b>	<b>44 dk</b>

**Çalışmada her olguda aşağıdaki özellikler gözden geçirildi:**

- 1) Yaş:** Olgulara ait yaş bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.
- 2) Preoperatif serum PSA düzeyi:** Olgulara ait preoperatif serum PSA düzeylerine hastane bilgisayar veri sisteminden ve hasta dosyalarından ulaşıldı.
- 3) Tümörün Gleason skoru:** Olgular DSÖ 2004 kriterleri göz önüne alınarak glandüler yapılanmalarına göre primer ve sekonder Gleason paternin toplamına göre sınıflandırılmıştır. Olgular Gleason skoru 2 (1+1)'den başlamak üzere 10 (5+5)'a kadar 9 gruba ayrılmıştır.
- 4) Tümörün Derecesi:** Olgular DSÖ 2004 kriterleri göz önüne alınarak Gleason skorlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Gleason 2-4: İyi diferansiye, Gleason 5-6: Orta derecede diferansiye, Gleason 7-10: Az diferansiye/ Andiferansiye olmak üzere olgular gruplandırılmıştır.
- 5) Patolojik tümör evresi:** Evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı. Buna göre :
  - pT2:** Organa sınırlı
  - pT2a:** Unilateral, bir lobun yarısı veya daha azını tutar
  - pT2b:** Unilateral, bir yarısından fazlasını tutar
  - pT2c:** Bilateral hastalık

**pT3:**Ekstraprostatik yayılım

**pT3a:**Ekstraprostatik yayılım

**pT3b:**Seminal vezikül invazyonu

**pT4:**Mesane, rektum invazyonu

**6) Klinik Tümör evresi:** Evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı. Hastalara ait preparatların incelenmesiyle tümörün T ve N'si, hastane bilgisayar sisteminden ve arşivlerden elde edilen verilerle ise metastaz durumu değerlendirildi. Olgular Evre 1-4 arası evrelendirildi.

**7) Kapsül invazyonu:** Prostat kapsülü invazyonu bulunan tümörler (1), bulunmayanlar (0) olarak gruplandırıldı.

**8) Lenfovasküler invazyon:** Lenfovasküler invazyon bulunan tümörler (1), bulunmayanlar (0) olarak gruplandırıldı.

**9) Perinöral invazyon:** Perinöral invazyon bulunan tümörler (1), bulunmayanlar (0) olarak gruplandırıldı.

**10) Seminal vezikül invazyonu:** Seminal vezikül invazyonu bulunan tümörler (1) ve bulunmayanlar (0) olarak değerlendirildi.

**11) İHK inceleme:** Hepsin, LC3A ve NGEF ile yapılan incelemede benign prostat dokusu, HPIN ve karsinom odaklarındaki ekspresyonları incelendi. Hepsin ve LC3A ile sitoplazmik ve/veya nükleer, NGEF ile sitoplazmik kahverenkte boyanma anlamlı kabul edildi. Ayrıca LC3A ile İHK boyamada kansere spesifik 'taş benzeri' boyanma izlendi. Bu antikorların ekspresyon düzeyleri immünoaktivite skoru sistemiyle (IRS) değerlendirildi. Değerlendirme pozitif hücrelerin yüzdesi ve boyanma kuvvetine göre yapıldı. Skorlamada yoğunluk; yok 0, hafif 1, orta 2 ve kuvvetli 3 olarak skorlandı. Pozitif hücrelerin yüzdesine göre; yok 0, %1-25 ise 1, %26-50 ise 2, %51-75 ise 3, %76-100 ise 4 olarak skorlandı. Sonra bu iki skor çarpılarak IRS skoru elde edildi. IRS skoru 0-8 arası düşük ekspresyon, 9-12 arası yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi.

İstatiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde SPSS-18 (Scientific Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Klinik ve patolojik parametreler ile Hepsin, NGEF ve LC3A antikorlarının boyanma sonuçları Ki-Kare testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık  $p \leq 0,05$  olarak alındı.

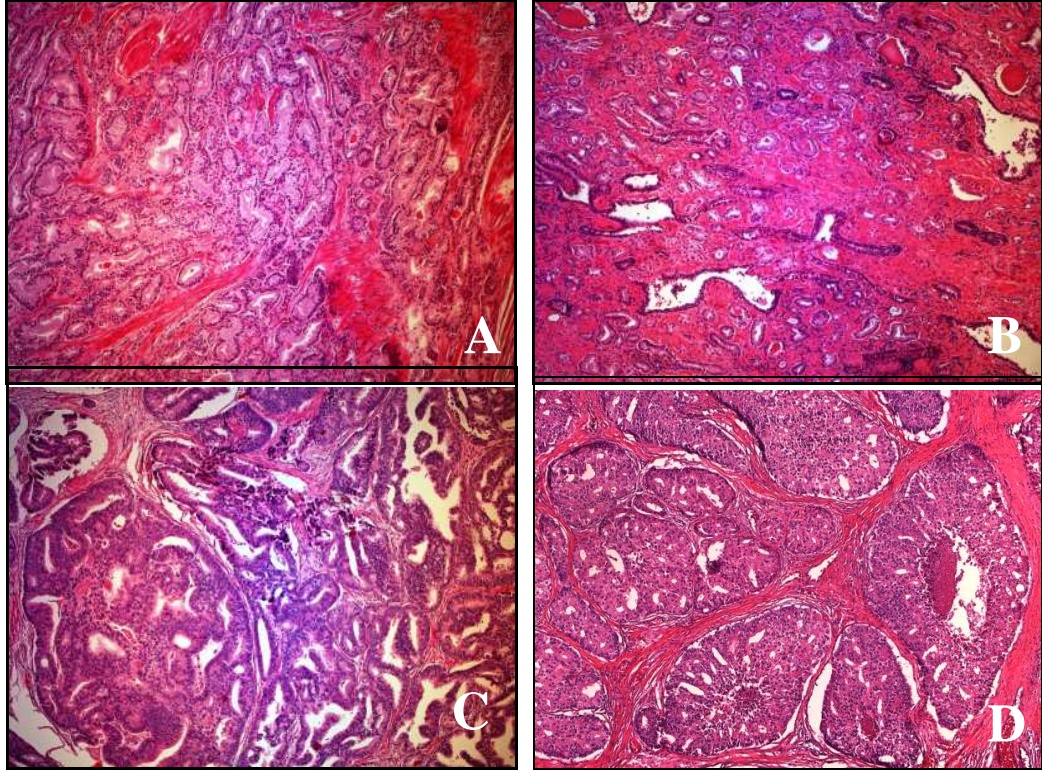
### 3. BULGULAR:

Çalışmamıza alınan 51 olgunun yaş ortalaması 63 (47-73 yaş), preoperatif PSA değerlerinin ortalaması 10,2 ng/ml (3,7-58,7ng/ml)'dir. Histopatolojik incelemede tüm olgularda HPIN odakları izlenmiştir. Adenokarsinom odakları Gleason skorlama sistemine göre derecelendirildiğinde; 1 (%1,9) olgunun Gleason skoru 5, 7 (%13,7) olgunun Gleason skoru 6, 35 (%68,6) olgunun Gleason skoru 7, 1 (%1,9) olgunun Gleason skoru 8, 7 (%13,7) olgunun Gleason skoru 9'dur. (Tablo 3, Resim 1). Histopatolojik derecesi'ne göre 8 (%15,6) olgu Derece 2 (orta derecede diferansiye) olup 43 (%84,3) olgu Derece 3-4 (az diferansiye/ andiferansiye)'dir. Patolojik evresine göre 2 (%3,9) olgu pT2a, 3 (%5,8) olgu pT2b, 32 (%62,7) olgu pT2c, 5 (% 9,8) olgu pT3a, 9 (% 17,6) olgu ise pT3b dir. Klinik evresine göre olguların 37'si (%72,5) Evre 2, 13'ü (% 25,4) Evre 3, 1'i (%1,9) Evre 4'dür. Olgulara ait hesaplanan tümör hacimlerinin ortalaması 5662 mm<sup>3</sup> (100- 42908 mm<sup>3</sup>) dür. Lenfovasküler invazyon gösteren olgu sayısı 6 (%11,7)'dir. Bu olguların hepsinde aynı zamanda perinöral invazyon görülmüş olup 4'ünde (%66,6) kapsül invazyonu da izlenmiştir. Perinöral invazyon 39 (%76,4) olguda, kapsül invazyonu 26 (%50,9) olguda, seminal vezikül invazyonu 9 (%17,6) olguda görülmüştür (Tablo 3).

**Tablo 3:** Çalışmada yer alan olgulara ait klinikopatolojik bulgular

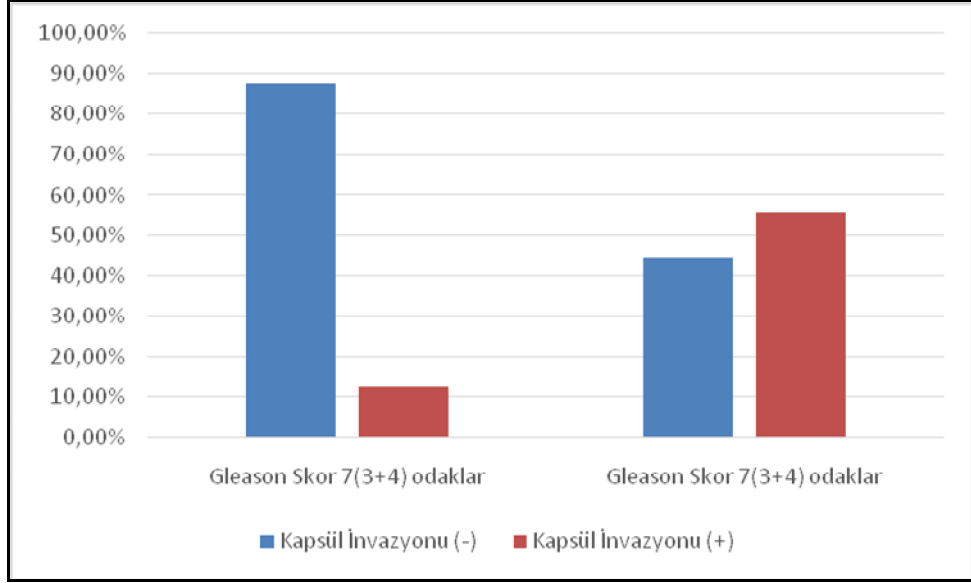
	Hasta sayısı	Yüzdesi
<b>Yaş</b>		
<65 yaş	32	62,5
≥65 yaş	19	37,5
<b>Pre-operatif PSA değeri</b>		
<10 ng/ml	34	66,6
≥10 ng/ml	17	33,4
<b>Gleason skoru</b>		
5	1	2
6	7	13,7
7	35	68,6
8	1	2
9	7	13,7
<b>Histopatolojik derecelendirme</b>		
Derece 1	0	0
Derece 2	8	15,6
Derece 3	43	84,3
<b>pT evrelemesi</b>		
pT2a	2	3,9
pT2b	3	5,8
pT2c	32	62,7
pT3a	5	9,8
pT3b	9	17,6
<b>Klinik evre</b>		
Evre 1	0	0
Evre 2	37	72,5
Evre 3	13	25,5
Evre 4	1	2
<b>Tümör hacmi</b>		
<5 cm <sup>3</sup>	38	74,5
≥5 cm <sup>3</sup>	13	25,5
<b>Perinöral invazyon</b>		
Var	39	76,4
Yok	12	23,6
<b>Lenfovasküler invazyon</b>		
Var	6	11,7
Yok	45	88,3
<b>Kapsül invazyonu</b>		
Var	26	50,9
Yok	25	49,1
<b>Seminal vezikül invazyonu</b>		
Var	9	17,6
Yok	42	82,4





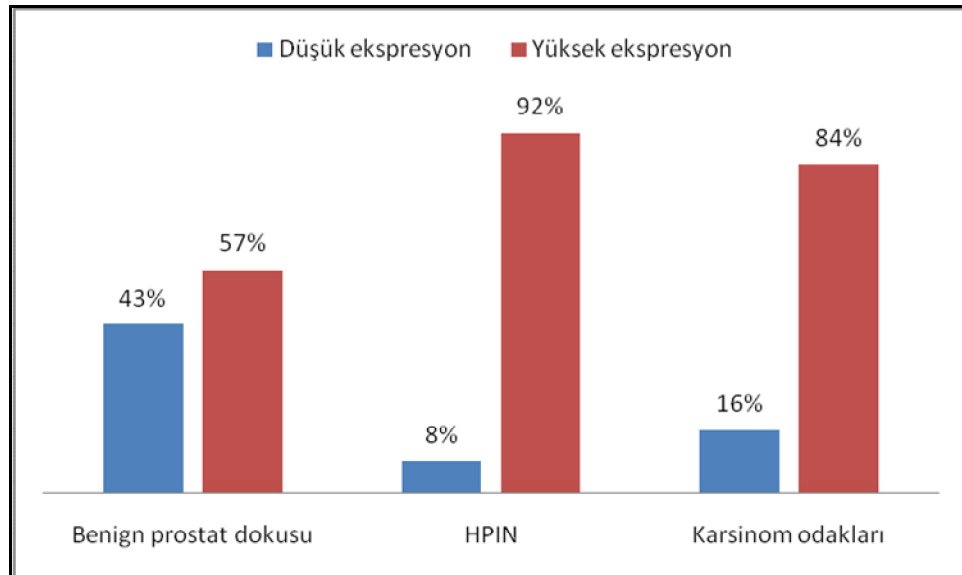
**Resim 1:** Prostat adenokarsinomlu farklı Gleason paterne sahip olgulara ait HE boyalı preparatlar (A: Gleason patern 2, B: Gleason patern 3, C: Gleason patern 4, D: Gleason patern 5) (HEx100)

Olgularımızın 35'inde (%68,6) Gleason skoru 7 saptanması üzerine Gleason skoru 7(3+4) olanlar ile 7(4+3) olan olgular klinikopatolojik bulguları istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve kapsül invazyonu açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,032$ ). Gleason skoru 7(4+3) olan olgularda kapsül invazyonu 7(3+4) olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4).



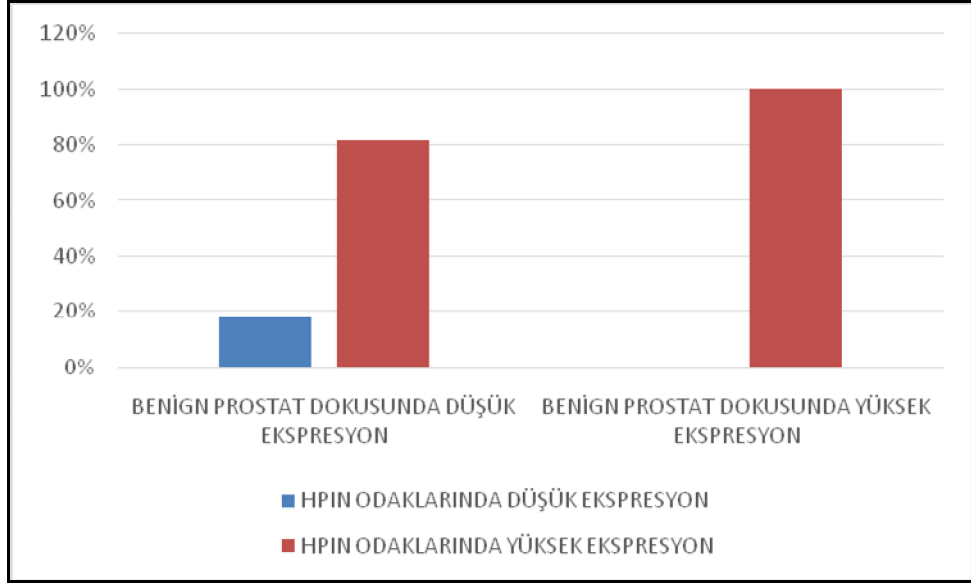
**Şekil 4 :** Gleason skor 7 (3+4) ve Gleason skoru 7 (4+3) olan olgulardaki kapsül invazyonunun karşılaştırılması (p=0,032).

Olguların tümüne uygulanan NGEF boyamada benign prostat dokusunda %56,9, HPIN odaklarında %92,2 ve karsinom odaklarında %84,3 oranında yüksek ekspresyon saptanmıştır (Şekil 5).

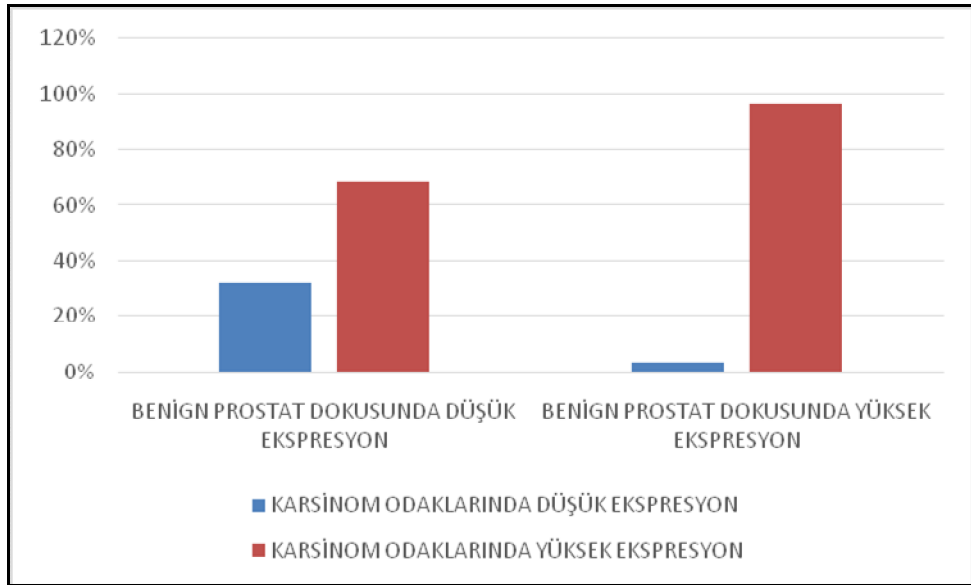


**Şekil 5:** Benign prostat dokusu, HPIN ve karsinom odaklarındaki NGEF ekspresyonunun oranı.

İstatiksel olarak yapılan analizde NGEP ile benign prostat dokusu ve HPIN odakları arasında ( $p=0,017$ ), benign prostat dokusu ve karsinom odakları arasında ( $p=0,006$ ) ve HPIN ve karsinom odakları arasında ( $p=0,049$ ) anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre karsinom ve HPIN odaklarında NGEP ekspresyonu benign prostat dokusuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HPIN odaklarında karsinom odaklarına göre NGEP ekspresyonu daha fazladır (Şekil 6-8, Resim 2,3,4).

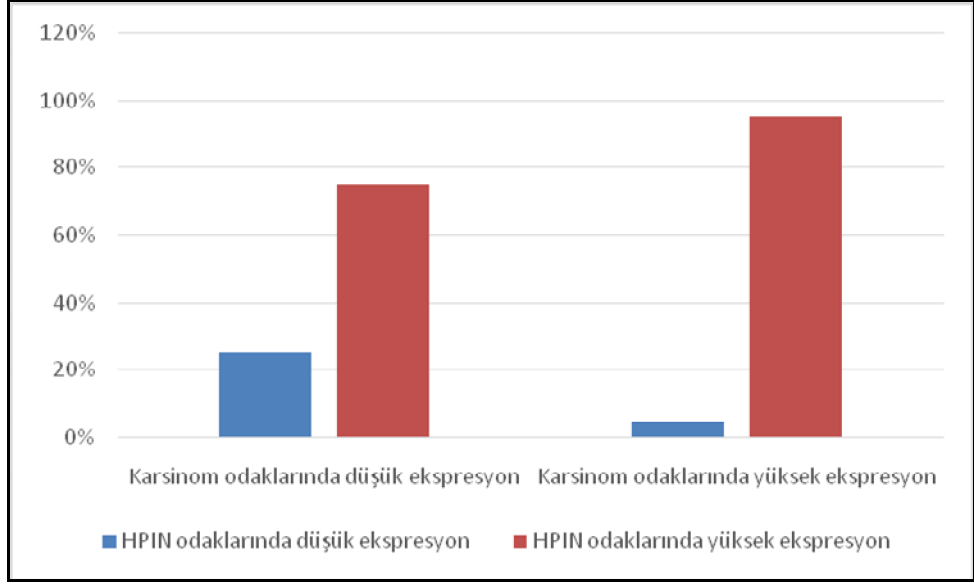


Şekil 6 : HPIN odakları ve benign prostat dokusundaki NGEP ekspresyonunun karşılaştırılması ( $p=0,017$ )

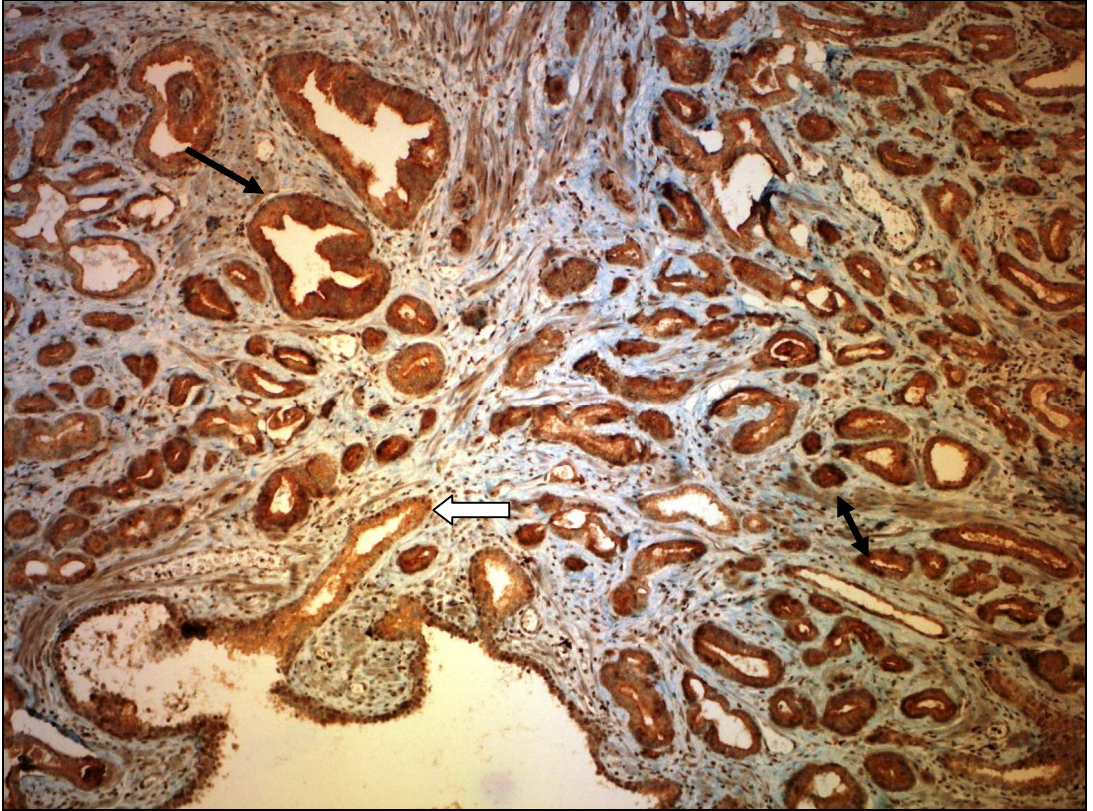


Şekil 7: Benign prostat dokusu ve karsinom odaklarındaki NGEP ekspresyonunun karşılaştırılması ( $p=0,006$ )



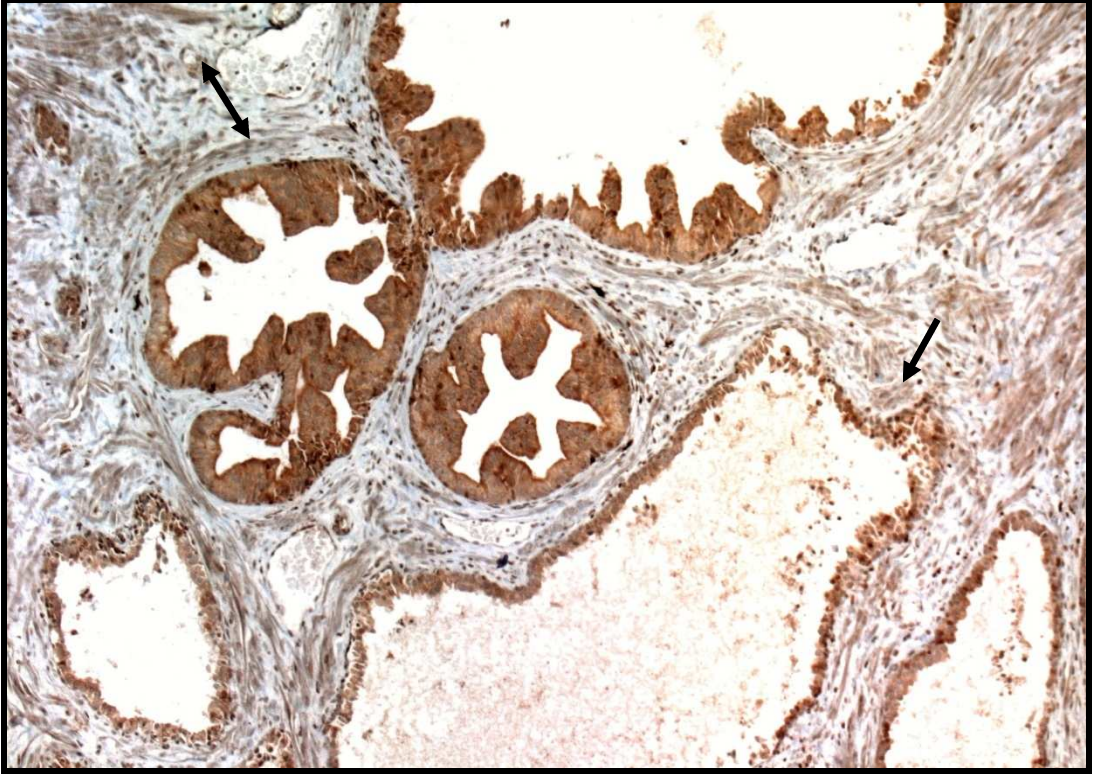


**Şekil 8:** HPIN ve karsinom odaklarındaki NGEF ekspresyonunun karşılaştırılması (p=0,049)

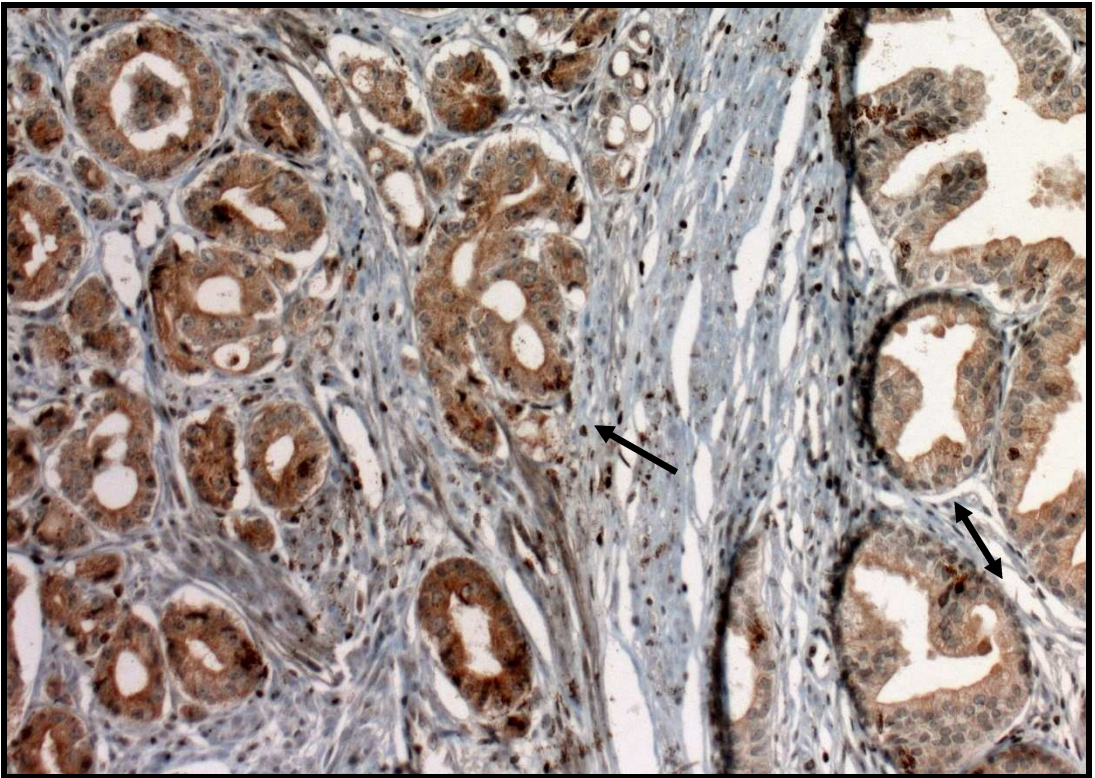


**Resim 2:** : Karsinom ve HPIN odakları ve benign prostat dokusunda NGEF ekspresyonu (→: HPIN odakları, ↔: Karsinom odakları, ⇐ : Benign prostat dokusu) (x100).





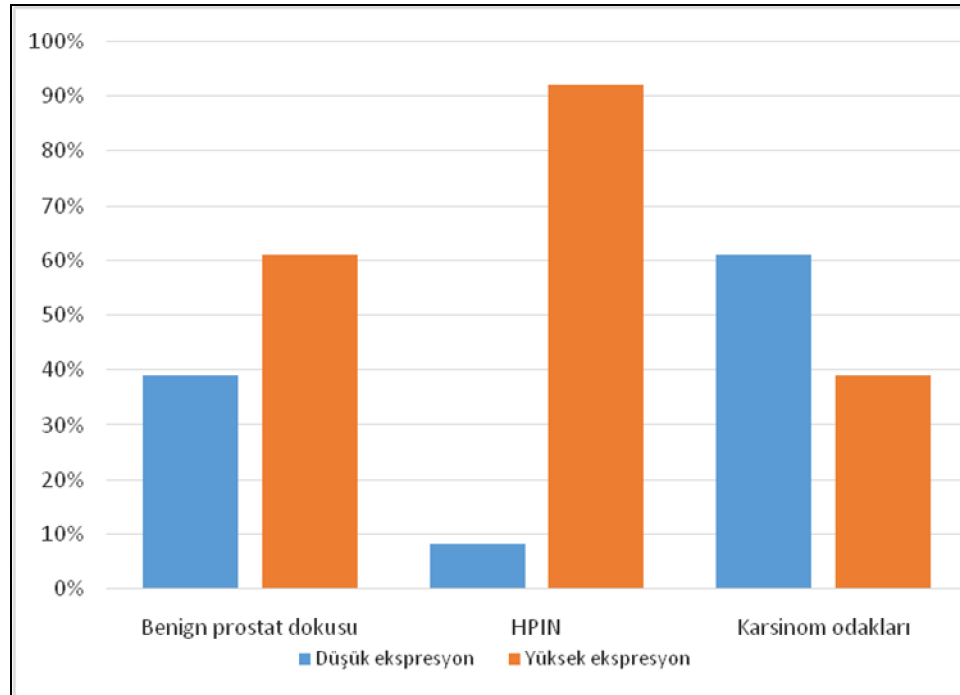
**Resim 3:** HPIN odağı ve benign prostat dokusunda NGEF ekspresyonu (→: Benign prostat dokusu, ↔: HPIN odakları) (x200)



**Resim 4:** Karsinom odağı ve benign prostat dokusunda NGEF ekspresyonu (→: Karsinom odakları, ↔: Benign prostat dokusu) (x200)

NGEP ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler; yaş ( $p=0,086$ ), preoperatif serum PSA düzeyi ( $p=0,209$ ), Gleason skoru ( $p=0,164$ ), derecesi ( $p=0,184$ ), patolojik evre ( $p=0,667$ ), klinik evre ( $0,907$ ), lenfovasküler invazyon ( $p=0,206$ ), perinöral invazyon ( $p=0,915$ ), kapsül invazyonu ( $p=0,478$ ), seminal vezikül invazyonu ( $p=0,552$ ) ve tümör hacmi ( $p=0,204$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

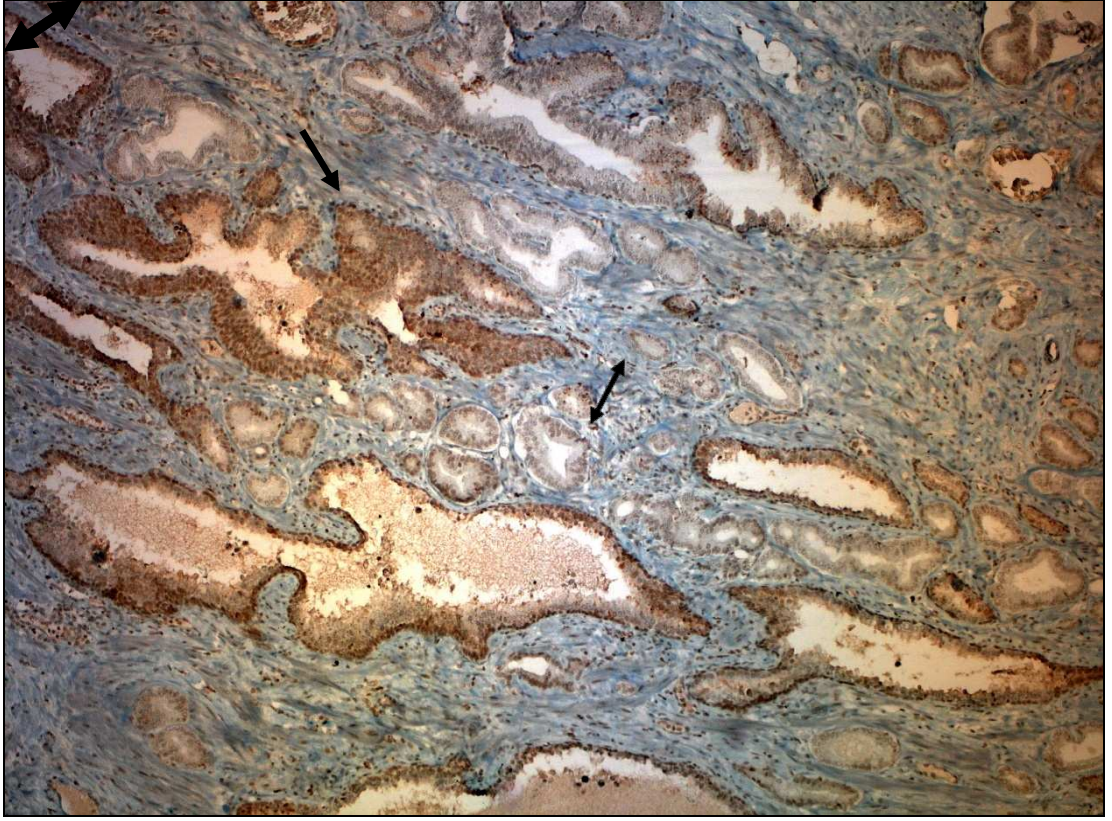
Olguların tümüne uygulanan İHK Hepsin boyamada benign prostat dokusunda %60,8, HPIN odaklarında %92,2 ve karsinom odaklarında %39,2 oranında yüksek ekspresyon saptanmıştır (Şekil 9). Bazal hücrelerde nükleer boyanma belirgin olarak izlenmiştir.



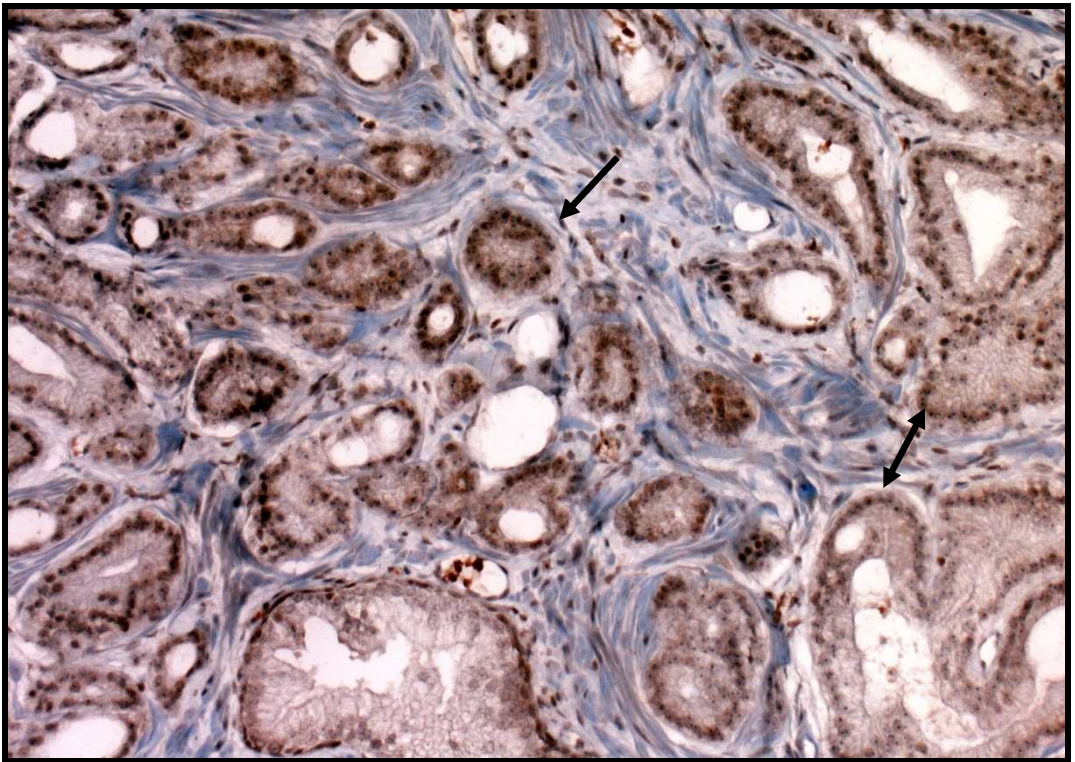
**Şekil 9:** Benign prostat dokusu, HPIN ve karsinom odaklarındaki Hepsin ekspresyonunun oranı.

İstatistiksel olarak Hepsin ekspresyonu açısından benign prostat dokusu ile HPIN ( $p=0,127$ ) ve karsinom odakları ( $p=0,095$ ) arasında, ayrıca HPIN ile karsinom odakları ( $p=0,094$ ) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Resim 5, 6).



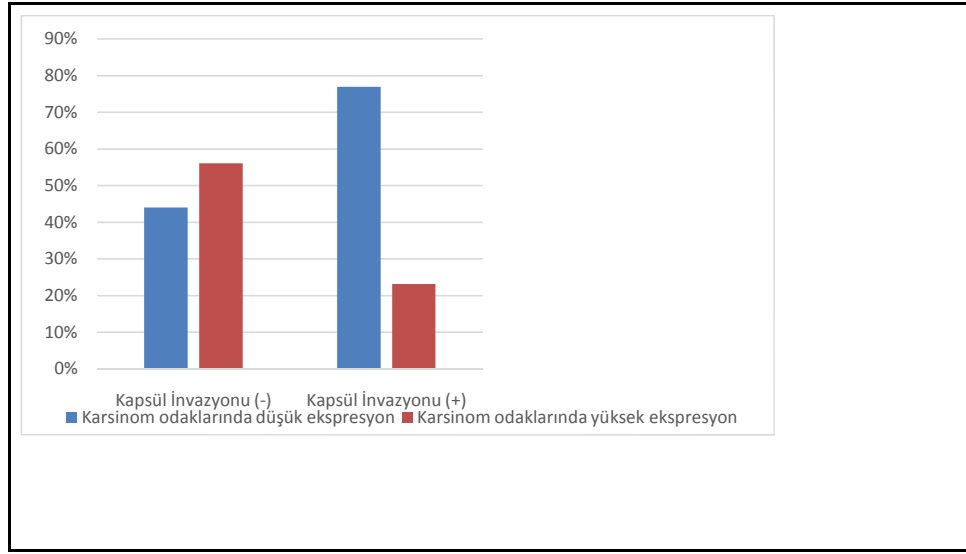


**Resim 5:** Karsinom odağı ve benign prostat dokusunda Hepsin ekspresyonu (→: Benign prostat dokusu, ↔: Karsinom odakları) (x100)



**Resim 6:** Karsinom odağı ve benign prostat dokusunda Hepsin ekspresyonu (→: Karsinom odakları, ↔: Benign prostat dokusu) (x100).

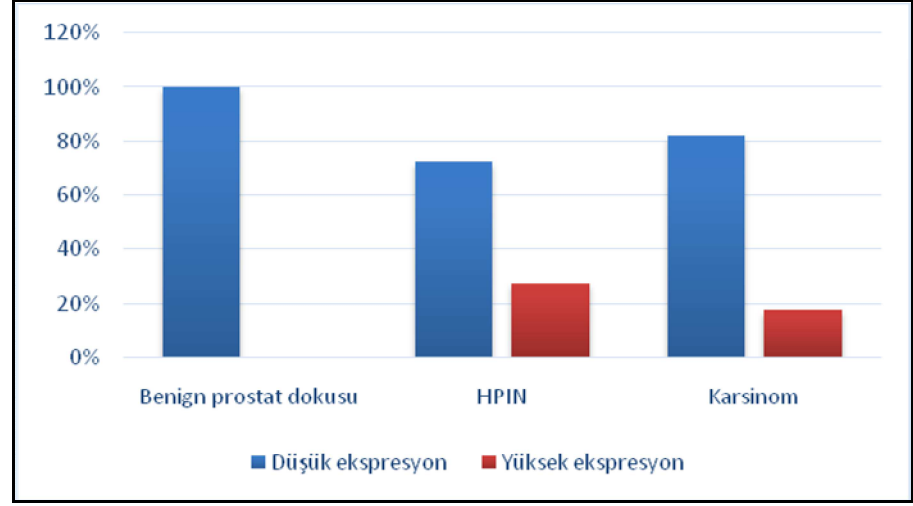
Hepsin ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerden yalnızca kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p=0,016$ ). Buna göre kapsül invazyonu olgularda Hepsin ekspresyonu invazyonu olmayan olgulara göre daha düşüktür. (Şekil 10). Diğer klinikopatolojik parametreler; yaş ( $p=0,379$ ), preoperatif serum PSA düzeyi ( $p=0,65$ ), Gleason skoru ( $p=0,962$ ), Derecesi ( $p=0,37$ ), patolojik evre ( $p=0,198$ ), klinik evre (0,77), lenfovasküler invazyon ( $p=0,228$ ), perinöral invazyon (0,842), seminal vezikül invazyonu ( $p=0,250$ ) ve tümör hacmi ( $p=0,171$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.



**Şekil 10:** Karsinom odaklarındaki Hepsin ekspresyonunun kapsül invazyonu ile ilişkisi ( $p=0,016$ )

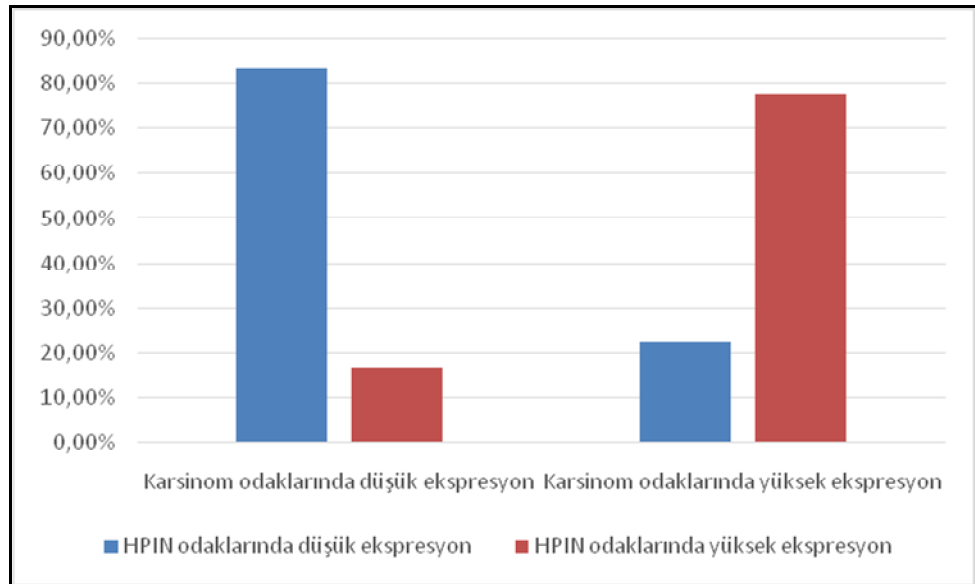
LC3A incelemede benign prostat dokusunda olguların tamamında düşük ekspresyon görülmüştür. HPIN odaklarında %27,4, karsinom odaklarında %17,6 oranında yüksek ekspresyon saptanmıştır (Şekil 11). Yüksek ekspresyon görülen olgularda LC3A'nın kansere spesifik bir boyanma paterni (taş benzeri yapı) da izlenmiştir. LC3A ile ayrıca fibrositler ve düz kas hücrelerinde de immünopozitivite görülmüştür.



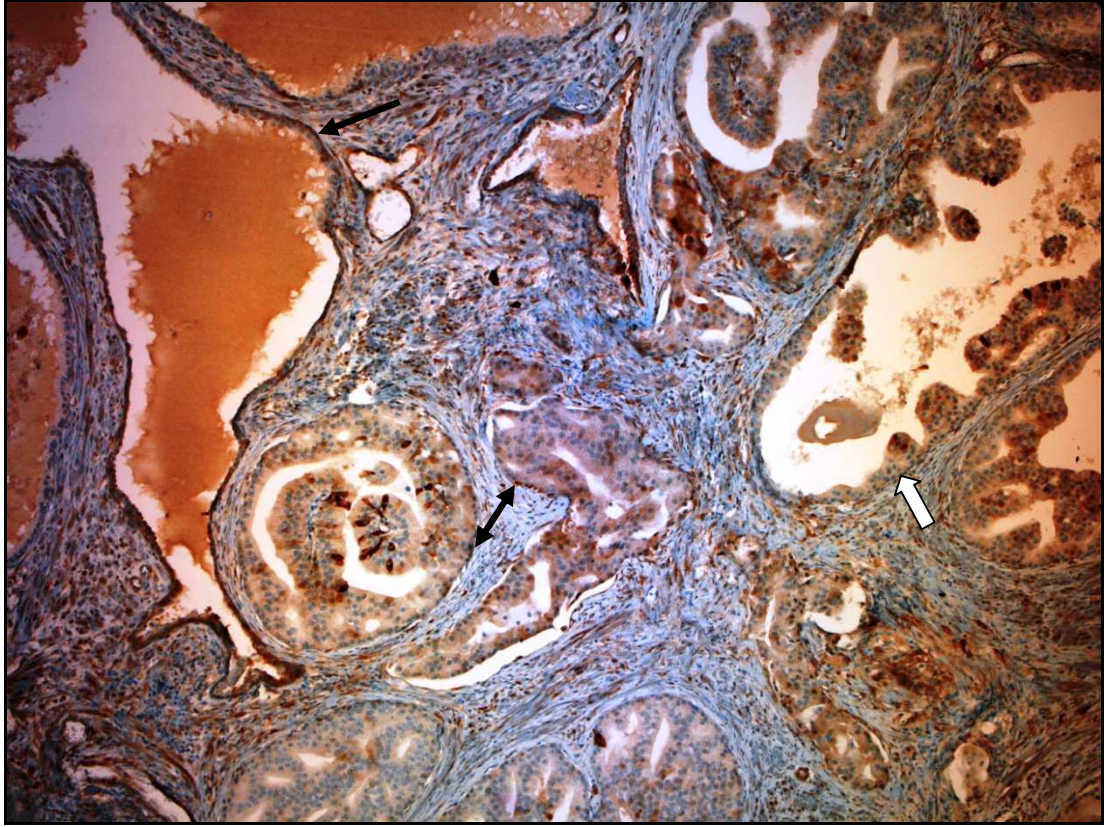


**Şekil 11:** Benign prostat dokusu, HPIN ve karsinom odaklarındaki LC3A ekspresyonunun oranı.

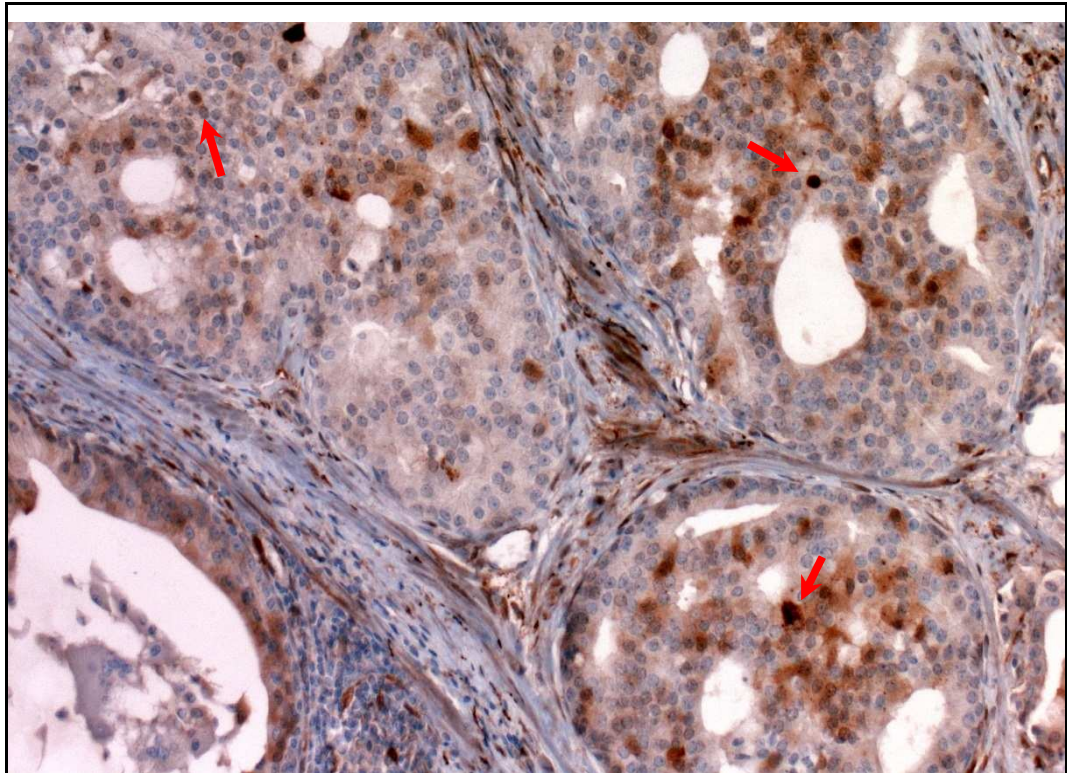
LC3A ile HPIN ve karsinom odakları arasında ise ekspresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,000$ ). HPIN odaklarında karsinom odaklarına göre daha yüksek ekspresyon görülmüştür (Şekil 12, Resim 7, 8). Olguların tümünde benign prostat dokusu LC3A ile zayıf ekspresyon gösterdiği için benign prostat dokusu ile HPIN ve karsinom odakları arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.



**Şekil 12:** HPIN ve karsinom odaklarındaki LC3A ekspresyonunun karşılaştırılması ( $p=0,000$ )



**Resim 7:** HPIN ve karsinom odaklarında ve benign prostat dokusunda LC3A ekspresyonu (→:Benign prostat dokusu, ↔: Karsinom odakları, ← : HPIN odakları (x100)



**Resim 8:** Karsinom odaklarında LC3A ekspresyonu (→: Punktat 'taş benzeri' boyanma paterni) (x200)

LC3A ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler; yaş ( $p=0,206$ ), preoperatif serum PSA düzeyi ( $p=0,075$ ), Gleason skoru ( $p=0,175$ ), derecesi ( $p=0,109$ ), patolojik evre ( $p=0,615$ ), klinik evre ( $0,86$ ), lenfovasküler invazyon ( $p=0,947$ ), perinöral invazyon ( $0,919$ ), kapsül invazyonu ( $p=0,243$ ), seminal vezikül invazyonu ( $p=0,692$ ) ve tümör hacmi ( $p=0,711$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

#### 4. TARTIŞMA:

PCa ABD'de, erkeklerde en sık görülen malignitedir ve kansere bağılı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıktaki nedenidir (2,15). Bu kadar sık görülmesine karşın, etyopatogenezi hala net olarak aydınlatılamamıştır (2,61). Bu amaçla PCa'nun nedeni, önlenmesi ve erken tanısı ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir.

Prostat adenokarsinomunu histopatolojik olarak derecelendirmek hastaların tedavi ve takibi açısından çok önemlidir. Bu zamana kadarki çalışmalar çoğu PCa'nun Gleason skor 5 ve 7 arasında olduğunu, %10'dan daha az vakanın 2 ile 4, yaklaşık %20'sinin de 8 ile 10 arasında görüldüğünü göstermektedir (77,182). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık Gleason skor 7 (%69) ve Gleason skor 6 (%14) görülmüş olup, Gleason skor 9 %13,7 olguda, Gleason skor 8 ve 5 %2 olguda olguda saptanmıştır. Gleason skoru 7 olan 35 olgunun 8'inde Gleason patern (3+4), 27 tanesinde (4+3) görülmüştür. Gleason skoru 7 (4+3) olanlar, Gleason skoru 7 (3+4) olanlara göre daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedir (183) Çalışmamızda da klinikopatolojik parametreler içinde kapsül invazyonu oranı Gleason skoru 7 (4+3) olan olgularda Gleason skoru 7 (3+4) olanlara göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Bu noktada primer Gleason derecesinin önemli prognostik faktör olduğu düşünülebilir.

Son zamanlardaki androjen baskılama tedavisi ve kemoterapiye rağmen şimdilik metastatik PCa için küratif bir tedavi yoktur. Güncel tedaviler androjen baskılama tedavisi sonrası androjenden bağımsız PCa hücrelerini tamamıyla ortadan kaldıramamaktadır (4). PCa için yeni tedavi yöntemleri geliştirilmelidir. Spesifik immünoterapinin tek başına veya standart radyoterapi veya kemoterapi ile kombine verilmesi üzerine yeni çalışmalar yapılmaktadır (184,185). Prostat adenokarsinomlarında prognostik önemi olan çeşitli klinikopatolojik parametrelerin bazı moleküler belirleyicilerle ilişkisi üzerinde durulmakta ve buna dayalı erken teşhis ve yeni tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Son zamanlarda monoklonal antikorlarla kansere karşı hedefe yönelik tedaviler özellikle prostat, meme ve akciğer gibi solid tümörlere karşı güncel tedavide tamamlayıcı rol oynamaya başlamıştır (186,187). Tedaviye dirençli hastalarda immünoterapi/ aşı

tedavisinin yan etkileri agresif cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden daha düşüktür (188). Bu nedenle normal dokudan eksprese olmayıp hedef hücrelerin yüzeyinden eksprese edilen antijenler çok önemli hale gelmiştir.

Bu moleküllerden biri, yeni bulunan prostata spesifik plazma membran proteini olan NGEP'dir. Değişik yoğunlukta olmakla beraber sadece benign ve kanserli prostat dokusundan eksprese edilir. PCa'ya seçici olduğu ve hücre yüzeyinde yerleştiği için NGEP PCa'da hedefe yönelik antikora dayalı tedavide ümit vericidir (5). Bu gen ürünü olan protein; hücre-hücre bileşkesinde yoğun olarak bulunan polipolik membran proteinidir. Hücre etkileşimini arttırdığı düşünülmektedir (152).

İHK yöntemiyle prostat dokusunda NGEP ekspresyonu ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur (148,149,151). Bera TK ve ark, 2003 yılında NGEP'i EST veritabanı yöntemiyle bulmuş ve NGEP dizisindeki aa'ların insan veritabanındaki proteinlerden hiçbirisine benzemediğini saptamıştır (150). Ayrıca yaptıkları çalışmada NGEP ekspresyonunun düşük dereceli karsinomdan yüksek dereceli karsinoma doğru azaldığını, bu nedenle NGEP'in potansiyel prognostik tümör antijeni olabileceğini belirtmiştir (5,150,153). Mohsenzadegan ve ark. (2013)'nin yaptıkları bir çalışmada geniş serilerde doku mikroarray yöntemi kullanarak boyanma paterni ile klinik özellikler arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada NGEP ekspresyonu ile Gleason skoru arasında belirgin bir ters korelasyon saptamışlardır (149). Das ve ark.'nın da yapmış oldukları çalışmada NGEP'in androjen bağımlı olduğu ve diferansiyasyon antijeni olduğu, iyi diferansiye prostat karsinomlarında az diferansiye olanlara göre daha yüksek eksprese olduğunu bulmuştur. Bu da NGEP'in prognostik tümör antijeni olabileceğini düşündürmüştür (148). Çalışmamızda tümör derecesi ile NGEP ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır fakat NGEP'in kuvvetli ekspresyonu derece 2 tümörlerde %100 saptanırken, deuce 3 tümörlerde % 81,4 oranında görülmüştür.

Mohsenzadegan ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada benign prostat dokusunda karsinom odaklarına kıyasla daha fazla NGEP ekspresyonu saptanmıştır ve HPIN odaklarında karsinom ve benign prostat dokusuna göre daha fazla ekspresyon izlenmiştir (149). Bizim çalışmamızda da en fazla HPIN odaklarında



(%92,2) yüksek ekspresyon saptanmıştır, daha sonra karsinom odakları (%84,3) ve en az da benign prostat dokusunda (%56,9) kuvvetli ekspresyon görülmüştür. Das ve ark.'nın yaptıkları çalışmada İHK yöntemiyle karsinom odaklarında NGEP ile %91 oranında, normal alanlarda ise daha yüksek oranda (%100) pozitivite izlenmiştir (148).

Mohsenzadegan ve ark.'nın yaptığı çalışmada Gleason skor 7 (3+4) olanlar karsinom odaklarında Gleason skor 7 (4+3) olan karsinom odaklarına göre daha yüksek NGEP ekspresyonu saptanmıştır (149). Fakat bizim çalışmamızda bu Gleason skorlarına sahip iki grup arasında NGEP ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi, serum PSA değeri ve tümörün diğer özellikleri ile NGEP ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Das ve ark. ve Mohsenzadegan ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda lenf noduna metastaz yapmış PCa'da NGEP yüksek ekspresyonu saptamıştır (148,149) Çalışmamızda da lenf nodu metastazı yapmış olan toplam 1 olguda NGEP PCa'lı odaklarda yüksek ekspresyon göstermiştir. Böylece bu belirtecin özellikle metastatik PCa'da diagnostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülebilir.

Diğer molekül otofaji proteinlerinden biri olan LC3A proteininin prostat adenokarsinomlarındaki ekspresyonunun, tümörün klinikopatolojik özellikleriyle ilişkisi üzerine literatürde yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur. Otofajinin PCa'daki rolünün anlaşılması hastalığın süreci ve yeni tedavi imkanlarının geliştirilmesi açısından önemli bir basamaktır. LC3A proteininin ekspresyonunun PCa gelişimi, diferansiasyon ve prognozunda önemli görevi olabileceği düşünülmektedir (189). Wang HQ ve ark.'nın yaptıkları çalışmada İHK yöntemiyle LC3A boyamasında PCa'da %90,7, BPH'de %14,3 oranında yüksek ekspresyon saptamıştır (173). Bizim çalışmamızda ise daha az oranda LC3A ile kuvvetli ekspresyon görülmüş olup en fazla HPIN (%27,4), daha sonra karsinom odaklarında (% 17,6) yüksek ekspresyon izlenmiştir. Benign prostat dokusunda ise olguların tamamında düşük ekspresyon görülmüş olup bu sebeple benign prostat dokusu ile HPIN ve karsinom odakları arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır. Fakat HPIN odaklarında karsinom odaklarına oranla anlamlı olarak daha fazla

ekspresyon bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda LC3A yüksek ekspresyonunun Gleason skoruyla ve agresif histolojik ve klinik davranışla ilişkili olduğu saptanmıştır (190).

Giatromanolaki A ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PCa'lı olguların %35'nin LC3A veya LC3B ile ya da her ikisinin birlikte sitoplazmik ekspresyon gösterdiğini ve yüksek Gleason skoru ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir (190). Wang HQ ve ark.'nın da yaptıkları çalışmada LC3A ekspresyonu ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişki saptamıştır, fakat klinik evre, hasta yaşı, androjen reseptör düzeyi ve preoperatif serum PSA'sı ile anlamlı ilişki bulmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak Gleason skoru ile LC3A ekspresyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer klinikopatolojik parametreler ile de anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

PCa'larda prognostik önemi ve hedefe yönelik tedavi ajanı olarak üzerinde çalışılan diğer molekül PCa'da en fazla regüle olan genlerden Hepsin'dir. Bu molekül PCa de hücre migrasyonu ve invazyonuyla ilişkilidir. Stephan ve ark.'nın yaptığı 90 olgulu bir çalışmada tümöral ve non-tümöral prostat dokusunda Hepsin'in yüksek ekspresyonu %90 bulunmuş, %53 örnekte tümörlü alanlarda Hepsin ekspresyonu 10 kat fazla saptanmıştır (191).

Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da Hepsin ekspresyonu PIN lezyonlarında kanser ve BPH'ye göre daha yüksek saptanmış, kanser odaklarında da normal glandlara ve BPH'ye göre yüksek ekspresyon bulunmuştur (192). Blaich ve ark.'nın da yaptıkları çalışmada esas olarak HPIN lezyonlarında yüksek ekspresyon saptamışlardır (193). Bizim olgularımızda da en fazla HPIN odaklarında (%92,1) yüksek ekspresyon görülmüştür fakat diğer çalışmalardan farklı olarak benign prostat dokularında (%60,7) karsinom odaklarına göre (%39,2) daha yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak benign prostat dokusu ile HPIN ve karsinom odakları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yapılan ilk çalışmalarda Hepsin ekspresyonunun erken PCa'lı olgularla daha fazla olduğu belirtilmiştir (194). Fakat daha sonraki çalışmalarda Hepsin ekspresyonu ile hastalığın progresyonu ve metastazı arasında korelasyon olduğu

vurgulanmıştır (191, 192). Stephan ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda Hepsin mRNA ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre yüksek olduğunu belirtmiştir (191). Dhanasekaran ve ark. (2001)'nin 700 PCa'lı spesmende yaptıkları çalışmada Hepsin ekspresyonu anlamlı bir şekilde klinik gidişatla korele bulunmuştur (194).

İHK boyamasında normal, BPH veya düşük dereceli PCa da zayıf boyanma görülürken ileri evre tümörlerde ve kemik metastazında daha güçlü ekspresyon izlenmiştir ve Hepsin'in hastalığın progresyonu ve metastazında önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür (194). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak Hepsin ekspresyonu ile tümör derecesi ve klinik evre gibi klinikopatolojik parametreler arasında ilişkili saptanmamış olup sadece kapsül invazyonu ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kapsül invazyonu olan olgularda Hepsin ekspresyonu kapsül invazyonu olmayan olgulara oranla daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu ise literatürün aksine; düşük Hepsin ekspresyonunun kötü prognostik parametre olabileceğini düşündürmektedir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda benign prostat glandlarında, adenokarsinom ve HPIN odaklarında LC3A, NGEF ve Hepsin ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler (hastanın yaşı, operasyon öncesi serum PSA düzeyi, pT, klinik evre, Gleason skoru, tümörün derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu ve kapsül invazyonu) ile ilişkisi RP örneklerinde araştırılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Buna göre:

Gleason skoru 7 (4+3) olan olgularda klinikopatolojik parametrelerden yalnızca kapsül invazyonu, Gleason skoru 7 (3+4) olanlara göre istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,032). Fakat LC3A (p=0,869), NGEF (p=0,692) ve Hepsin (p=0,278) ekspresyonu ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

NGEF ile benign prostat dokusu ve HPIN arasında (p=0,017), benign prostat dokusu ve karsinom odakları arasında (p=0,006) ve HPIN ve karsinom odakları arasında (p=0,049) anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre karsinom ve HPIN odaklarında NGEF ekspresyonu benign prostat dokusuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HPIN odaklarında karsinom odaklarına göre NGEF ekspresyonu daha fazladır. Literatürde de en fazla HPIN odaklarında kuvvetli ekspresyon görülmüştür ancak benign prostat dokusunda karsinom odaklarından daha fazla ekspresyon saptanmıştır.

NGEF ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında literatürün aksine istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

LC3A ile HPIN ve karsinom odakları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000). HPIN odaklarında karsinom odaklarına göre daha fazla ekspresyon görülmüştür. LC3A ile olguların tümünde benign prostat dokusu zayıf ekspresyon göstermiştir. Bu bulgular LC3A'nın tümör progresyonunda katkısı olduğunu düşündürmüştür fakat literatürden farklı olarak tümörün Gleason skoru ile LC3A ekspresyonu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

LC3A ekspresyonu ile diğerklinikopatolojik parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hepsin ile HPIN odaklarında %92,1 oranında yüksek ekspresyon görülürken, normal prostat glandlarında % 60,7 ve karsinom odaklarında %39,2 oranında yüksek ekspresyon tespit edilmiştir.

Hepsin ile literatürle uyumlu olarak en fazla HPIN odaklarında yüksek ekspresyon görülmüştür fakat diğerkalışmalardan farklı olarak benign prostat dokularında, karsinom odaklarına göre daha yüksek ekspresyon saptanmıştır. İstatiksel olarak ise bu farklılıklar anlamlı bulunmamıştır.

Hepsin ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerden yalnızca kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p=0,016$ ). Buna göre kapsül invazyonu olan olgularda Hepsin ekspresyonu invazyon olmayan olgulara göre daha düşüktür. Diğerklinikopatolojik parametreler ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda her üç immunohistokimyasal belirteç de HPIN odaklarında en fazla eksprese olmakta, NGEP ve LC3A ile karsinom odaklarında benign prostat dokusuna göre yüksek ekspresyon izlenmektedir. Buna göre bu İHK boyaların PCa'da prognostik belirteç olabileceğini ve PCa'nın hedefe yönelik immünoterapisinde kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Fakat rutin tedaviye girmesi ve prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş serilerle ve daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR:

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9'th ed. Elsevier Inc. 2004; 1361-1411.
2. Eble JN, Souter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumor of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors, IARC Pres Lyon, 2004; pp. 159-215.
3. Crawford ED, Rosenblum M, Ziada AM, Lange PH. Hormone refractory prostate cancer. *Urology*, 1999; 54 (6A Suppl):1-7.
4. Karnes RJ, Whelan CM, Kwon ED. Immunotherapy for prostate cancer. *Curr Pharm Des*. 2006; 12 (2) :807-817.
5. Mohsenzadegan M, Tajik N, Madjd Z, Shekarabi M, Farajollahi MM. Study of NGEF expression in androgen sensitive prostate cancer cells: A potential target for immunotherapy. *Med J Islam Repub Iran (MJIRI)*. 2015; Vol, 29: 159.
6. Mhawech FP, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology*. 2007;50 (4):472-483.
7. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Wang CY, Haas GP. Expression of prostate specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006;30 (4):628-636.
8. Segawa N, Mori I, Utsunomiya H, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation, proliferation activity and androgen receptor expression in prostate cancer. *Pathol Int*. 2001; 51 (6): 452-9.
9. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N edit. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company. 2005; 1023-1058.
10. Weidner N, et al. Urinary Tract and Male Genital System, *Modern surgical pathology*. 2nd ed. Saunders, Elsevier Inc. 2009; 1121-1180.
11. Bostwick DG. Surgical pathology of the prostate. In Widner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, edit. *Modern Surgical Pathology*. 1st ed. Elsevier Science, Philadelphia, 2003; 1149-1196.
12. McNeal JE. Normal histology of the prostate, *Am J Surg Pathol*. 1988; 12 (8):619-633.

13. Agur AMR, Dalley AF. Grant's Atlas of Anatomy. 12th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2009, 221.
14. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. cilt, 1995; 422-425.
15. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. Male Reproductive System. Elsevier Inc. 2011; 1287-1314.
16. Narayan P. Diagnosis and evaluation. In: Narayan P edit. Benign Prostatic Hyperplasia. Gainesville, FL: Churchill Livingstone. 2000; 80-7.
17. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49 (3):347-57.
18. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. Journal of Urology. 1995; 154, 407-413.
19. 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. 1991; 18 (4:303-14).
20. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology. 1991; 129 (6):3187-99.
21. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrinodifferentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". Pathol Res Pract. 1989, 185 (3):373-80.
22. McNeal JE. Prostate: Histology for pathologists. Raven Press, New York 1992; 749.
23. McNeal JE, Bostwick DG. Anatomy of the prostate: implications for disease: Pathology of the prostate, Churchill Livingstone. New York. 1990; 1.
24. Guyton AC, Hall JE, Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Elsevier Inc. 2006; 999.
25. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D. C, 2000;1-344.
26. Korkud G, Karabay K. Urogenital sistemin Klinik Anatomi ve Fizyolojisi. Üroloji. 2. Bölüm, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi. İstanbul. 4. Baskı. 1993;71.
27. Gartner LP, Hiatt JL. Male Reproductive System. Chapter 21, in Color Textbook of Histology, 2nd ed, W. B. Saunders Company. 2001; 487-508.

28. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. *Temel Histoloji*, 8th ed. Appleton&Lange.1998; 418-420.
29. Strayer DS, Rubin E. The Lower Urinary Tract and Male Reproductive System, Rubin's Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine. 7th ed. Chapter 23, Wolters Kluwer Health, 2015; 988- 994.
30. Veltri R, Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 2680-2719.
31. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol*. 2004; 172 (5 Pt 2):S13-6;discussion S17.
32. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji*. 17. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2009;355-369.
33. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (32):8152-60.
34. Winkelstein W, Ernster R. Epidemiology and etiology. In Murphy GP ed. *Prostate Cancer*. Littleton, Massachusetts. PGS Publishing. 1979; 1-17.
35. Pienta KJ. Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma the Prostate, in *Campbell's Urology*. In Walsh PC, Retik A. B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ eds. 7th ed, W. B. Saunders Co. Philadelphia. Vol. 3, Chapter 80. 1998;2489-2495.
36. Tanagha EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji*. Nobel Tıp Kitapevleri. 1999;410-433.
37. Fry DE, Amin M, Harbrecht P. Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg*. 1979; 189:488-492.
38. 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.
39. 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 .
40. 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.
41. 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.
42. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. *Prostate Cancer*. London, England: Mosby. Epidemiological aspects; 1996; 23-32.

43. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer - Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1017-1024.
44. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland. In Tanagho EA, McAninch JW edit: *Smith's General Urology*, Chapt. 22, Lange Medical Books, New York. 2004;367-385.
45. Meacham RB, Scardino PT, Hoffman GS, et al. The risk of distant metastasis after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer. *Urol.* 1989, 142:320-5.
46. Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol.* 1977, 118:733-738.
47. Leary FJ, Aguilo JJ. Clinical significance of hematospermia. *Mayo Clin Proc.* 1974, 49:815-817.
48. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer, in *Campbell's Urology*, eds: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Eight Edition, Saunders, Philadelphia, 2002; 88:3055- 3079.
49. Venable DD, Hastings D, Misra RP. Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *Urol.* 1983, 130:980-985.
50. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al. Metastatic patterns of prostate cancer- correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*, 1984, 54:3078-3084.
51. Dodds PR, Caride VJ, Lytton BL. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *Urol.* 1981, 126:753-755.
52. Schaberg J, Gainor BJ. A profile of metastatic carcinoma of the prostate. *Spine*, 1985, 10:19-20.
53. Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, Brady MF. Investigators of the National Prostatic Cancer Project: Prognostic cancers in patients with advanced stage prostate cancer., *Cancer Res.* 1985;45:5173- 5179.
54. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*, 1995, 46:617-30.
55. Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, et al. Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone refractory disease. *Cancer*, 1993, 71:3594-3600.
56. Cooper DL, Sandler AB, Wilson LD, et al. Disseminated intravascular coagulation and excessive fibrinolysis in a patient with metastatic prostate cancer. Response to epsilon-aminocaproic acid. *Cancer* , 1992, 70:656-658.

57. Epstein JI, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Erkek Genital Sistemi ve Alt Üriner Traktus , Robbins Temel Patoloji, 9. Baskı, Bölüm 17 , Nobel Tıp Kitabevleri / Elsevier, 2014; 663-668
58. Van Brussel LP, Mickisch GH. Prognostic factors in prostate and testis cancer. *BJU International*, 1999; 83: 910-917.
59. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6, 630 men. *J Urol*. 1994, 151 (5):1308-9.
60. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350 (22):2239-46.
61. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles, Chapter 45, in Sternberg's Diagnostic Pathology, 4th ed, Vol: III, LipPINcot Williams &Wilkins, Philadelphia, 2004; 2083-2132.
62. Jiborn T, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology*, 1998;51 (4): 585-9.
63. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology*, 1998;52:803-807.
64. Newman AJ, Graham MA, Carlton CE, Lieman S. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: Importance of evaluating every chip. *J Urol*. 1982; 128:948-950.
65. Rohr LR. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate: Partial versus complete microscopic examination. *Am J Surg Pathol*. 1987; 11:53-58.
66. Larsen MP, Carter HB, Epstein JI. Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume, per cent, or derece? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for stage A2 and B disease. *J Urol*. 1991, 146:1059-1063.
67. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. *Am J Surg Pathol*. 1992, 16 (4):315-24.
68. Schmid HP, McNeal JE. An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 1992, 16 (2):184-91.
69. Baydar ED. Üroonkoloji Kitabı, 1. Cilt, Edit. Özen H. , Türkeri L, Üroonkoloji Derneği, Ankara, 2007, 550-559, 619-622.
70. Montironi R, Vela-Navarrete R, Lopez-Beltran A, et al. 2005 update on pathology of prostat biopsies with cancer. *Eur Urol*. 2006, 49 (3):441-7.

71. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989, 13 (85): 389-396.
72. Crook J, Malone S, Perry G, et al. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000, 48 (2):355-67.
73. Letran JL, Brawer MK. Management of radiation failure for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998, 1 (3):119- 127.
74. Casella R, Bubendorf L, Sauter G, et al. Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. *J Urol.* 1998, 160 (2):406-10.
75. Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol.* 1996, 27 (7):683-7.
76. Tarle M, Ahel MZ, Kovacic K. Acquired neuroendocrine positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients. *Anticancer Res.* 2002, 22 (4):2525-9.
77. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MA, et al. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005, 29 (9):1228-1242.
78. Zhou M, Aydin H, Kahane H, et al. How often does Alpha-methyl coenzyme A Rasemaz contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? *Am J Surg Pathol.* 2004, 28 (2):239-243.
79. Bollito E, Berruti A, Bellina M, et al. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2001, 12 (Suppl 2):159-64.
80. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer,* 1969, 23:24-34.
81. Amin MB, Tamboli P, Varma M, et al. Post atrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1999, 23 (8):925-934.
82. Cina SJ, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. *Am J Surg Pathol.* 1997, 21 (3):289-295.
83. Cheng L, Cheville JC, Bostwick DG. Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. *Am J Surg Pathol.* 1999, 23 (10):1173-1183.
84. Kramer CE, Epstein JI. Nucleoli in low grade prostate adenocarcinoma and adenosis *Hum Pathol.* 1993, 24 (6): 618-623.



85. Jonathan I Epstein, Ximing J Young. Prostate biopsy interpretation. 3 rd ed. Philadelphia:LipPINcott Williams and Wilkins. 2002;64-77
86. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, Farrow GM, et al. Assesment of prostate carcinoma in core needle biopsy-Definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy materyal. *Cancer*, 1996, 78 (2): 376-381.
87. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* , 1998, 52: 803-807.
88. Epstein JI, Chan TY. Follow atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer *Urology*, 1999;52 (2): 351-355.
89. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol*. 2004; 17: 307-315.
90. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a-premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol*. 1986;17:64-71.
91. Ge K, Minhas F, Duhadaway J, et al. Loss of heterozygosity and tumor suppressor activity of PIN 1 in Prostate carcinoma. *Int J Cancer*, 2000;86 (2):155-161.
92. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, et al. Architectural paterns of high derece prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 1993;24:298-310.
93. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, et al. Predicting cancer following a diagnosis of high derece prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1079-1085.
94. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, et al. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *Urol*. 1997;158:12-22.
95. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob V, et al. Diagnosis of “suspicious for malignancy” in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology*, 1998; 51: 749-758.
96. Iczkowski KA, MacLanam GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21 (12): 1489-1495.
97. İğdem AA, Tuzlalı P, Yılmaz G, Balcı MB, Budak T. Prostat iğne biopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyon. *Taksim Hast. Tıp Dergisi*, 2000; 30 (2): 19-22.
98. Samaratunga H, Singh M. Distribution patern of basal cells detected by cytokeratin 34 beta E12 in primary prostatic ductadenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21 (4):435-440.
99. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992;23 (3):273-9.

100. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with derece in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:796-803.
101. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason derece in academic and community settings. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:566-576.
102. Whitmore WF Jr. Hormone therapy in prostatic cancer. *The American Journal of Medicine* Volume 21, Issue 5, November 1956, Pages 697–713.
103. Sobin LH, Wittekind Ch. ed. Prostate, International Union Against Cancer: UICC Classification of malignant tumors, 6th. ed. New York: Wiley-Liss, 2002;184-187.
104. Greene FL, Page D, Morrow M, Eds. Prostate In. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th. ed. New York: Springer, 2002;309-316.
105. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *Urol.* 2002;167 (4):1681-6.
106. Soh S, Kattan MW, Berkman S, et al. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *Urol.* 1997;157:2211-2218.
107. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *Urol.* 1991;145:313-318.
108. Vijayakumar V, Vijayakumar S, Quadri SF, et al. Can prostate specific antigen levels predict bone scan evidence of metastases in newly diagnosed prostate cancer? *Am J Clin Oncol.* 1994;17:432- 436.
109. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, et al. Paterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;1 (8472):60-3.
110. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol.* 1993;149 (6):1478-81.
111. Zietman AL, Edelstein RA, Coen JJ, et al. Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology*, 1994;43 (6):828-33.
112. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol.* 1990;144 (5):1180-4.

113. GE, McNeal JE, Redwine EA, et al. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 1992;69 (2):520-6.
114. Hofer MD, Kuefer R, Huang W, et al. Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. *Urology*, 2006;67 (5):1016-21.
115. Bahnson RR, Dresner SM, Gooding W, Becich MJ. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989;15 (2):149-55.
116. Salomao DR, Graham SD, Bostwick DG. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119 (11):1050-4.
117. Jones TD, Koch MO, Lin H, Cheng L. Visual estimation of tumour extent is not an independent predictor of prostate specific antigen recurrence. *BJU Int*. 2005;96 (9):1253-7.
118. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1385-400.
119. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU* 2006;97 (6):1169-72.
120. Austin JP, Convery K. Age race interaction in prostatic adenocarcinoma treated with external beam irradiation. *Am J Clin Oncol*. 1993;16:140-145.
121. Gronberg H, Damber JE, Jonsson H, et al. Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *Urol*. 1994;152:892-895.
122. Obek C, Lai S, et al. patient age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology*, 1999;54 (3):533-538.
123. Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? , *Urology* 2004;63 (3):518-22.
124. Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, et al. Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998;51:985-990.
125. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, et al. Familial prostate cancer: A different disease? , *J Urol*. 1997;158: 2197-2201.
126. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *Urol*. 1993;150:797-800.
127. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, et al. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 1995;153:987-992.
128. Sozen S, Eskicorapci S, Kupeli B, et al. Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in

men with total PSA between 2.5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol.* 2005;47 (3):302-7.

129. Polascik TJ, Oesterling JE and Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery- what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999;162:293-306.

130. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, et al. Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 2004;64:723-8

131. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 347 consecutive patients: long term results. *Urol.* 2004;172:910-4.

132. Björk T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 1999;84:11-1027.

133. Koksall IT, Ozean F, Kadioglu TC, et al. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000;37:670-674. ).

134. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351:125-35.

135. Cannon GM Jr, Walsh PC, Partin AW, et al. Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*, 2003;62 (suppl 2B):2-8.

136. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1376-1383.

137. Zagars GK. Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Int J Radio at Oncol Biol Phys.* 1992;23:47-53.

138. Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 1994;102 (4 Suppl 1):38-56.

139. Partin AW, Epstein JI, Cho IR, et al. Morphometric measurement of tumour volume and percent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *Urol* 1989;141:341-345.

140. Bostwick DG, Graham SD, Napalkov P, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumour volume-based prognostic index. *Urology* 1993;41:403-411.

141. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, et al. Prognostic significance of tumour volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol.* 2003;3 (1):39-44.

142. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, et al. Is tumour volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *Urol.* 2004;172 (2):508-II.
143. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* 2003; 62 (2):304-9.
144. Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, et al. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol.* 1998;33:271- 277.
145. Djavan B, Susani M, Bursa B, et al. Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. *Tech Urol.* 1999;5 (3):139-42.
146. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, et al. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol.* 1991;146:1069-1076.
147. Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, et al. Zonal location of prostate cancer: significance for disease-free survival after radical prostatectomy?, *Urology* 2003; 62 (1):79-85.
148. Das S, Hahn Y, Walker DA, Nagata S, Willingham MC, Peehl DM, Bera TK, Lee B, Pastan I. Topology of NGEF, a prostate specific cell:cell junction protein widely expressed in many cancers of different grade level. *Cancer Res* 2008;68:6306–6312.
149. Mohsenzadegan M, et al. Reduced expression of NGEF is associated with high-grade prostate cancers: a tissue microarray analysis, *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62:1609–1618. DOI 10. 1007/s0026201314631.
150. Bera TK, Das S, Maeda H, Beers R, Wolfgang CD, Kumar V, et al. NGEF, a gene encoding a membrane protein detected only in prostate cancer and normal prostate. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2004; 101 (9):30593064.
151. Das S, Hahn Y, Nagata S, Willingham MC, Bera TK, Lee B, et al. NGEF, a prostat specific plasma membrane protein that promotes the association of LNCaP cells. *Cancer Res*, 2007;67 (4):1594– 1601.
152. Jemal A, Seigel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
153. Mohsenzadegan M, Madjd Z, Asgari M, Abolhasani M, Shekarabi M, Taeb J , et al. Reduced expression of NGEF is associated with high-grade prostate cancers: a tissue microarray analysis. *Cancer Immunol Immunother*, 2013; 62 (10):1609– 1618.

154. Cereda V, Poole DJ, Palena C, Das S, Bera TK, et al. New gene expressed in prostate: a potential target for T cell-mediated prostate cancer immunotherapy *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2010; 59:63-71 doi: 10.1007/s00262-009-0723-6.
155. Kobayashi T, Inoue T, Kamba T, Ogawa O. Experimental Evidence of Persistent Androgen Receptor Dependency in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*, 2013;14 (8):15615- 156
156. Reggiori F, Klionsky DJ. Autophagosomes: biogenesis from scratch? *Curr Opin Cell Biol*. 2005;17 (4):415-22 doi:10.1016/j.ceb.2005.06.007.
157. Rosenfeldt MT, Ryan KM. The role of autophagy in tumour development and cancer therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e36. Doi: 10.1017/S1462399409001306.
158. Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, Agrawal DK, Aliev G, Askew DS, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes, *Autophagy*. 2008;4:151-175.
159. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, Yamamoto A, Kirisako T, Noda T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing, *EMBO J*. 2000;19:5720-8 Doi:10.1093/emboj/19.21.5720.
160. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett*. 1993;333: 169-174.
161. Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8 (11):931-7.
162. Tanida I, Ueno T, Kominami E. *Methods in Molecular Biology*, vol. 445: *Autophagosome and Phagosome* Edited by: V. Deretic (Humana Press, Totowa, N)
163. Pouyssegur J, Franchi A, Pages G, pHi, aerobic glycolysis and vascular endothelial growth factor in tumour growth, *Novartis Found Symp*. 2001:186-96.
164. Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors; opportunities (and problems) for cancer therapy, *Cancer Res*. 1998;58:1408-16.
165. Dalby KN, Tekedereli I, Lopez BG, Ozpolat B. Targeting the prodeath and prosurvival functions of autophagy as novel therapeutic strategies in cancer. *Autophagy*. 2010;6: 322-329
166. Mathew R, Wadsworth KV, White E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7 (12):961–967. [PubMed: 17972889]
167. Sivridis E, Koukourakis MI, Mendrinou SE, Touloupidis S, Giadromanolaki A, Patterns of autophagy in urothelial cell carcinomas the significance of “stone-like”

structures (SLS) in transurethral resection biopsies. *Uroloncol*, Volume 31, Issue 7, October 2013, Pages 1254–1260

168. Karpathiou G, Sivrisidis E, Koukourakis MI, Mikroulis D, Bouros D, Furuondarakis ME, et al. Light-chain 3A autophagic activity and prognos significance in non-smail cell lung carcinomas, *Chest*, 2011;140:127-34.

169. Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H. Et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest*. 2003;112 (12):1809-20.

170. DiPaola RS et al. Therapeutic Starvation and Autophagy in Prostate Cancer: A New Paradigm for Targeting Metabolism in Cancer Therapy, *Prostate*. December 1; 2008, 68 (16): 1743–1752. doi:10. 1002/pros. 20837.

171. Deberardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell metabolism*. 2008;7 (1):11–20. [PubMed: 18177721]

172. Lomonaco SL, Finniss S, Xiang C, Decarvalho A, Umansky F, et al. The induction of autophagy by gamma-radiation contributes to the radioresistance of glioma stem cells. *Int J Cancer*. 2009; 125:717-22; PMID:19431142; <http://dx. doi. org/10. 1002/ijc. 24402>

173. Turner LS, Cheng JC, Beckham TH, Keane TE, Norris JS, Liu X. Autophagy is increased in prostate cancer cells overexpressing acid ceramidase and enhances resistance to C6 ceramide. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011; 14:30-7 PMID:21116286; <http://dx. doi. org/10. 1038/pcan. 2010. 4>.

174. Chang P-C, Wang T-Y, Chang Y-T, Chu C-Y, Lee C-L, et al. Autophagy Pathway Is Required for il-6 Induced Neuroendocrine Differentiation and Chemoresistance of Rorostate Cancer LNCap Cells, *PloS ONE*. 2014;9 (2):e88556. Doi:101371/journal. pone. 0085556.

175. Grivennikov Si Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, AT AL, IL-6 and Stat 3 are resquired for surviyal of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*. 2009; 15: 103-113.

176. Leytus SP, Loeb KR, Hagen KK, Davie EW. A novel trypsin-like serin protease (hepsin) with a putative transmembrane domain expressed by human live and hepatomacells, *Biochemistry*. 1988;27, 1067-74.

177. Kazama Y, Hamamoto T, Foster DC, Kisiel W. Hepsin, a putative membrane-associated serine protease, activates human factor VII and initiates a pathway of blood coagulation on the cell surface leading to thrombin formation. *J Biol Chem*. 1995, 270, 66-72.

178. Torres RA, O’Shea KS, Tsuji A, Chou SH, Kurachi K. Hepsin, a putative cell-surface serine protease, is required for mammalian cell growth, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993, Aug 1;90 (15):7181-5.

179. Vu TK, Liu RW, Haaksma CJ, Tomasek JJ, Howard EW, Identification and cloning of the membrane-associated serine protease, hepsin, from mouse preimplantation embryos, *J Biol Chem.* . Dec 1997, 12;272 (50):31315-20.
180. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta:American Cancer Society; 2008.
181. WuQ. , Parry G. Hepsin and prostate cancer, *Frontiers in Bioscience* 2007; 12, 5052-5059.
182. Petersen RO, Sesterhenn IA, Davis CJ. *Urologic pathology*. 3rd ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:489-90.
183. Ro YK, Lee S, Jeong CW, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Biochemical recurrence in Gleason score 7 prostate cancer in korean men: significance of the primary Gleason grade. *Korean J Urol.* 2012 Dec;53 (12):826-9. doi: 10. 4111/kju. 2012. 53. 12. 826. Epub 2012 Dec 20.
184. Schlom J, Gulley JL, Arlen PM Role of vaccine therapy in cancer: biology and practice, *Curr Oncol.* 2007;14:238-245.
185. Harada M, Noguchi M, Itoh K . Target molecules in specific immunotherapy against prostate cancer, *Int J Clin Oncol.* 2003;8:193-199.
186. Reichert JM, Rosensweig CJ, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nat Biotechnol.* 2005 Sep;23 (9):1073-8.
187. Pastan I, Hassan R, FitzGerald DJ, Kreitman RJ. Immunotoxin treatment of cancer. *Annu Rev Med.* 2007;58:221-37.
188. Koh YT, Gray A, Higgins SA, Hubby B, Kast WM. Androgen ablation augments prostate cancer vaccine immunogenicity only when applied after immunization. *Prostate.* 2009;69 (6):571-84. doi: 10. 1002/pros. 20906.
189. Wang HQ, Li DW, Wu ZS. Expression of the LC3A protein in prostate cancer and its implications. *Zhonghua Nan Ke Xue,* 2014;20 (2):142-6.
190. Giatromanolaki A et al, Autophagy proteins in prostate cancer: Relation with anaerobic metabolism and Gleason score, *Urologic oncology*, Volume 32, Issue 1, 2013, Pages 39. e11–39. e18.  
DOI: [http://dx. doi. org/10. 1016/j. urolonc. 2013. 04. 003](http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.04.003).
191. Stephan CG, Yousef M, Scorilas A, Jung K, Jung M, Kristiansen G, Hauptmann S, Kishi T, Nakamura T, Loening SA & Diamandis EP: Hepsin is highly over expressed in and a new candidate for a prognostic indicator in prostate cancer. *J Urol.* 2004;171, 18791.  
doi:10. 1097/01. ju. 0000101622. 74236. 94<http://dx. doi. org/10. 1097/01. ju. 0000101622. 74236. 94>
192. Chen, Z. , Z. Fan, J. E. McNeal, R. Nolley, M. C. Caldwell, M. Mahadevappa, Z. Zhang, Warrington JA & Stamey TA. Hepsin and maspin are inversely expressed in laser capture microdissected prostate cancer. *J Urol,* 2003;169, 13169. doi:10.



1097/01. ju. 0000050648. 40164. 0dhttp://dx. doi. org/10. 1097/01. ju. 0000050648. 40164. 0d

193. Blaich SMW, Kacprzyk LA, Eismann T, Hudler MB, Kruse P, et al. Matrix-Dependent Regulation of AKT in Hepsin-Overexpressing PC3 Prostate Cancer Cells. *Neoplasia Press*. 2011;13 (7):579-89. Doi: 10. 1593/neo. 11294

194. Dhanasekaran SM, Barrette TR, Ghosh D, Shah R, Varambally S, Kurachi K, Pienta KJ, Rubin MA & Chinnaiyan AM. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature*, 2001;412, 8226. doi:10. 1038/35090585 http://dx. doi. org/10. 1038/35090585

## 8. ÖZET

T. C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**Prostat Adenokarsinomlarında  
İmmünohistokimyasal LC3A, NGEF ve Hepsin Ekspresyonlarının  
Klinikopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi**

Senem BAŞTOKLU

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Zeliha Esin ÇELİK**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya, 2015**

Prostat karsinomu (PCa) erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 2. sıradadır. PCa'da prognostik önemi olan klinikopatolojik parametrelerin son yıllarda bazı moleküler belirleyicilerle ilişkisi araştırılmakta ve yeni tedavi protokolleri geliştirilmektedir. Hedefe yönelik tedavi için spesifik tümör belirteçlerinin bulunması çok önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda PCa'da hedefe yönelik tedavide umut vadeden yeni belirteçlerden LC3A, NGEF ve Hepsin ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi radikal prostatektomi materyallerinde benign prostat dokuları, adenokarsinom ve HPIN odaklarında araştırılmıştır.

LC3A ekspresyonunun PCa'da, tümörün klinikopatolojik özellikleriyle ilişkisi üzerine yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde LC3A'nın yüksek ekspresyonunun Gleason skoruyla ve agresif histolojik ve klinik davranışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda LC3A ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. HPIN odaklarında karsinom odaklarına göre daha yüksek ekspresyon görülmüştür. LC3A ile olguların tümünde benign prostat dokusu düşük ekspresyon gösterdiği için HPIN ve karsinom odakları ile arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

NGEF yeni bulunan prostata spesifik gendir. Değişik yoğunlukta olmakla beraber sadece benign, HPIN ve kanserli prostat dokusunda eksprese edilir. PCa'nın immüne dayalı tedavisinde ideal bir moleküldür. Çalışmamızda NGEF ekspresyonu karsinom ve HPIN odaklarında benign prostat dokusuna oranla daha yüksek bulunmuştur. HPIN odaklarında da karsinom odaklarına göre yüksek ekspresyon izlenmiştir. Klinikopatolojik parametreler ile NGEF ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Hepsin PCa'da en fazla regüle olan genlerdendir. PCa'da hücre migrasyonu ve invazyonuyla ilişkilidir. PCa'da prognostik bir belirteç ve hedefe yönelik tedavi için uygun bir molekül olabilir. Çalışmamızda Hepsin ekspresyonu açısından benign prostat dokusu, HPIN ve karsinom odakları arasında fark bulunmamıştır. Klinikopatolojik parametrelerden kapsül invazyonu olanlarda Hepsin ekspresyonu düşük bulunmuştur.

Ayrıca olgularımızda en çok Gleason skor 7 bulunması nedeniyle primer paterni farklı olan olguların klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş, primer paterni 4 olan olgularda kapsül invazyonu daha fazla saptanmıştır.

Çalışmamızda her üç immünohistokimyasal belirteç de HPIN odaklarında eksprese olmakta, NGEF ve LC3A ile karsinom odaklarında benign prostat dokusuna göre yüksek ekspresyon izlenmektedir. Buna göre bu İHK boyaların PCa'da prognostik belirteç olabileceğini ve PCa'nın

hedefe yönelik immünoterapisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Fakat rutin tedaviye girmesi ve prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş serilerle ve daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat adenokarsinomu; LC3A; NGEP; Hepsin; İmmünohistokimya

## 9. SUMMARY

### **Relation of Immunohistochemical LC3A, NGEP and Hepsin Expressions with Clinicopathological Prognostic Parameters in Prostate Adenocarcinomas**

Prostate carcinoma (PCa) is the most prevalent malignancy in men and is the second-leading cause of cancer deaths. In recent years, relationship between some molecular markers and clinicopathological parameters, which have prognostic importance in PCa was investigated and new treatment protocols were developed. The presence of specific tumor markers for targeted therapy is very important. Therefore, in our study we examined expressions of recently recognized molecules such as LC3A, NGEP and Hepsin, which are promising to be targeted therapy in the treatment of PCa, in benign prostate tissue, HPIN and adenocarcinoma in radical prostatectomy samples.

There are a few studies about LC3A expression in PCa and its relationship with clinicopathologic features. In the literature; overexpression of LC3A was found to be associated with Gleason score and aggressive histological and clinical behavior. In our study, no significant relationship was determined between LC3A expression and clinicopathological parameters. LC3A expression was higher in HPIN foci than carcinoma. In all cases, benign prostate tissue showed weak expression of LC3A so we could not be able to compare statistically with carcinoma and HPIN foci.

NGEP is a new prostate specific gene. Its expression is limited to in benign prostate tissue, HPIN and carcinoma foci with different intensity. It is an ideal molecule for immune-based treatment of PCa. In our study, NGEP overexpression was found to be higher in carcinoma and HPIN foci than benign prostate tissue. Additionally, the expression of NGEP in HPIN foci was higher than carcinoma. No significant relationship was determined between LC3A expression and clinicopathological parameters.

Hepsin is the most upregulated gene in PCa. It is associated with cell migration and invasion in PCa. It is a prognostic marker in PCa and may be a molecule suitable for targeted therapy. In our study there was no statistically significant difference between benign prostate tissue, HPIN foci and carcinoma. Low Hepsin expression was determined in cases with capsular invasion.

In our study, PCa with Gleason score 7 constituted the majority of the cases so we also evaluated the relationship between primer Gleason pattern and clinicopathologic parameters and found higher ratio of capsular invasion in cases with primary Gleason pattern 4.

In our study, each of the three immunohistochemical markers showed expression in HPIN foci. NGEP and LC3A expressions were higher in carcinoma foci than benign prostate tissue. So we suggest that these stains may be prognostic markers in PCa and can be used in targeted immunotherapy in PCa. But we also believe that more studies in larger series are needed for these molecules to be used as prognostic markers or a part of routine treatment modalities.

**Keywords:** Prostate adenocarcinoma; LC3A; NGEP; Hepsin; immunohistochemistry.

**EKLER:**

**EK – A:** Etik kurul kararı

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2014/7

Toplantı Tarihi : 01.04.2014

**Karar Sayısı 2014/108** S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Zeliha Esin ÇELİK'in, "Prostat Adenokarsinomlarında İmmünohistokimyasal LC3A, NGEF ve Hepsin Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 24.03.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Yrd.Doç.Dr. Zeliha Esin ÇELİK'in, "Prostat Adenokarsinomlarında İmmünohistokimyasal LC3A, NGEF ve Hepsin Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR  
01/04/2014  
Zeliha Esin ÇELİK  
Sekreterya

**EK – B:** Tezin dijital formatı (CD)

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Senem BAŞTOKLU, 01.04.1986 tarihinde Samsun'da doğdu. İlkokulu Gaziantep Kolej Vakfı'nda, ortaokulu Gaziantep Anadolu Lisesi'nde ve lise öğrenimini Sivas Fen Lisesi'nde tamamladı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2009 yılında mezun oldu. Eylül 2009- Haziran 2010 tarihleri arasında Sarayönü Devlet Hastanesi Acil servis ve 112 ambulansında pratisyen hekim olarak çalıştı. Şubat 2011 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya başlamıştır. Bir kız çocuğu annesidir.