



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE
AMACR VE PSMA’NIN BİRLİKTE KULLANILDIĞINDA
ADENOKARSİNOM TANISINA KATKISI**

Dr. Gönül SARAY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

SİVAS
2011



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE
AMACR VE PSMA’NIN BİRLİKTE KULLANILDIĞINDA
ADENOKARSİNOM TANISINA KATKISI**

Dr. Gönül SARAY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Prof. Dr. Esin YILDIZ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2011

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye :

Üye :

Üye :

Bu tez, tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri ve üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

../.../2011

Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, patoloji haricinde hayat ve insanlık adına da çok sayıda ders ve kazançlar edindiğim, benden sevgi ve hoşgörülerini esirgemeyen, özellikle de tez yazma aşamasında bana karşı sonsuz sabır, ilgi ve fedakarlık gösteren, başta tez danışmanım Prof. Dr. Esin YILDIZ olmak üzere, çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şahande ELAGÖZ, Prof. Dr. Handan AKER, Prof. Dr. Fahrettin GÖZE, Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ, Prof. Dr. Sema ARICI, Yard. Doç. Dr. Hatice ÖZER ve Yard. Doç. Dr. Ersin TUNCER'e,

Her sabah güne birlikte başlayıp, acısıyla tatlısıyla dört yılı paylaştığım, içten ve samimi arkadaşlıklarını ve her türlü desteklerini esirmeyen sevgili asistan arkadaşlarıma,

Biraz perde arkasında olsa da, bölümün vazgeçilmezleri olan ve belki de bana en çok maruz kalan, sıcak dostluklarını unutamayacağım emektar arkadaşlarım sevgili Meral, Tuğba, Mehmet, Neşe, Serkan, Hamit, Münire, Kadriye-Fatma-Seher Hanım ve Ümit Bey'e,

İstatistiki değerlendirmelerde çok yardımcı olan değerli hocalarım Ziyet ÇINAR ve Ali ÇETİN'e,

Her şeyden önce beni böyle güven ve sevgiyle dolu, sıcak bir aile ortamı içinde yetiştiren, varlık sebeplerim biricik annemle, babama ve beni hiç üzmeyen dünya tatlısı kardeşlerim Ayşe ve Ahmethan'a

ÇOK TEŞEKKÜR EDERİM...

ÖZET

Radikal prostatektomi materyallerinde AMACR ve PSMA'nın birlikte kullanıldığında adenokarsinom tanısına katkısı

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup erkeklerde kanserden ölüm sebeplerinde 2.sıradadır. Erkeklerin %75'inde 65 yaş ve üzerinde gelişir. Erken tanıda digital rektal muayene, serum PSA düzeyi, transrektal USG kombinasyonu önemlidir. Takipte serum PSA düzeyi kullanılır. TRUS eşliğinde alınan biyopsi ile adenokarsinom tanısı konmuş hastaya klinik özellikleri de uygunsa radikal prostatektomi planlanır.

Prostat adenokarsinomlarının büyük kısmı periferik loblardan gelişen asiner adenokarsinomlardır. Ancak bazen kansere benzer görünümde olan bazı atrofik gland ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) odakları yanlışlıkla kanser tanısı alabilir. Ayırıcı tanıda bazı immünohistokimya (İHK)sal belirleyiciler kullanılabilir.Genelde kanserli glandlarda boyanma göstermeyen bazal hücre belirleyicileri HMWCK ve p63 ile bazı atrofi ve YDPİN odaklarında da boyanma görülmeyebilir. Bu durumda kansere daha spesifik olan, yeni biyolojik belirleyiciler AMACR ve PSMA faydalı olabilir.Bu iki belirleyici özellikle yüksek dereceli adenokarsinomlarda kuvvetli boyanma gösterirken yine de prostatın tüm adenokarsinomları için %100 spesifik ve sensitif değildir. Ayrıca bazı atrofik glandları ve YDPİN odaklarını da boyadıkları bildirilmiştir.

Bu çalışma, radikal prostatektomi materyallerinde; prostat adenokarsinomunda AMACR ve PSMA immün belirleyicilerinin birlikte kullanıldığında boyanma oran ve yoğunluklarının saptanması, bu ekspresyonların adenokarsinom tanısına katkısı ve bunların patolojik evre ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla planlandı.

Çalışmaya 30 radikal prostatektomi materyali alındı. Bu materyallerde bulunan 30 adenokarsinom, 30 YDPİN, 30 atrofik gland ve 30 normal gland odağına AMACR ve PSMA İHKsal olarak uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve

yüzde değeri çarpılarak her bir odak için boyanma skorları belirlendi. Elde edilen skorlar, kullanılan her antikor için istatistiksel incelemeye alındı.

Hastaların yaş ortalaması $63,9\pm 6,7$ olup, adenokarsinomların Gleason skorları 7-9 arasında idi. Adenokarsinom odaklarında AMACR ile ortalama boyanma skoru $9,8\pm 2,8$; PSMA ile ortalama boyanma skoru $6,1\pm 3,6$ olup, AMACR skoru kuvvetli, PSMA skoru orta grupta bulunmakta idi. YDPİN odaklarına ait AMACR ile ortalama boyanma skoru $2,3\pm 1,5$, PSMA ile ortalama boyanma skoru $1,9\pm 1,3$ olup her ikisi de orta skor grubunda yer almaktaydı. Atrofik ve normal gland odaklarında ise her iki boya ile de ortalama boyanma skoru sırasıyla $0,1\pm 0,3$ ile $0,5\pm 0,6$ arasında değişmekte olup tümü negatif skor grubunda idi. Birbirleri ile karşılaştırıldığında adenokarsinom odaklarının AMACR ile ortalama boyanma skoru ($9,8\pm 2,8$) YDPİN odaklarından ($2,3\pm 1,5$); YDPİN odaklarının ortalama boyanma skoru ise atrofik ve normal glandların boyanma skorlarından ($0,1\pm 0,3$ ve $0,5\pm 0,6$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p= 0,0001$). Adenokarsinom odaklarının PSMA ile ortalama boyanma skoru ($6,1\pm 3,6$) YDPİN odaklarından ($1,9\pm 1,3$); YDPİN odaklarının ortalama boyanma skoru ise atrofik ve normal glandların boyanma skorlarından ($0,2\pm 0,4$ ve $0,4\pm 0,7$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p= 0,0001$).

Otuz adenokarsinom, 30 YDPİN, 30 atrofik ve 30 normal gland odağında AMACR ve PSMA ekspresyonları ve bunlar arasındaki ilişki araştırıldığında, adenokarsinom ve atrofik gland odaklarında her iki belirleyicinin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken ($r=0,05$), YDPİN ve normal gland odaklarında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. AMACR ile PSMA ekspresyonunun adenokarsinom odaklarındaki Gleason skoru ile ilişkisi incelendiğinde, PSMA ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmasına rağmen ($r=0,05$); AMACR ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması dikkati çekti.

AMACR ve PSMA'nın tanıda sırasıyla sensitivite ve spesifite oranları %100 ve %90, spesifite oranları ise %73 ve %79 idi. Gleason skoru ile pozitif ilişki göstermesi nedeniyle PSMA'nın, adenokarsinom odaklarını daha kuvvetli ve biraz daha

yaygın boyaması nedeniyle de AMACR'ın prostat adenokarsinomu tanısında daha değerli olduğu düşünöldü. Spesifiteleri %100 olmadığı için tanıda. AMACR ve PSMA'nın tek başlarına değil, ancak bazal hücre belirleyicileri ile birlikte kullanılmasının değerli olabileceği, rutin kullanımda olan AMACR, HMWCK ve p63'ten oluşan üçlü panele, PSMA'nın da eklenmesi ile oluşan dörölü panelin adenokarsinom tanısında daha değerli olacağı ve ayırıcı tanı güçlüklerini çözmede katkı sağlayacağı kanısına varıldı.

Patolojik evre ile AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Anahtar kelimeler: prostat adenokarsinomu, radikal prostatektomi, AMACR,PSMA

SUMMARY

Contribution of AMACR and PSMA to diagnosis of adenocarcinoma in radical prostatectomy specimens when used in conjunction

Carcinoma of prostate is the most common internal malignancy among the men and is second cause of cancer-related deaths (after the lung cancer) in men. Almost 75% of the men diagnosed with prostatic cancer are 65 or older. The combination of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and serum PSA represents a powerful diagnostic triad for the detection of early prostatic carcinoma. Level of serum PSA is important for follow up of the cancer. The patients are applied radical prostatectomy, who had diagnosis of adenocarcinoma with needle biopsy, if their health states permit to operation.

A large amount of prostatic carcinomas develops from peripheral ducts and acini. Occasionally some foci of atrophy and high grade PIN (HGPIIN) mimic adenocarcinoma and can be misdiagnosed for prostatic adenocarcinoma. It may be necessary immunohistochemical markers such as HMWCK and p63 in the differential diagnosis. They are basal cell markers and usually are not reactive for malignant glands. But occasionally a few of atrophic glands and foci of glands with HGPIIN can not express these markers. In these cases it is better to use new biological markers such as AMACR and PSMA, which are more specific for cancer. These markers are strongly positive for adenocarcinomas of prostate but not 100% sensitive and specific.

The aim of this study was to determine the rate and density of AMACR and PSMA expressions in the prostatic adenocarcinomas, which were applied radical prostatectomy. In the literature these markers were not used together in a study formerly. The second aim was to evaluate the relations among these expressions and pathologic stages of prostatic adenocarcinomas.

The study was performed with 30 radical prostatectomy materials. Immunohistochemical analysis of AMACR and PSMA were applied to the foci of 30 adenocarcinoma, 30 HGPIIN, 30 atrophic glandular and 30 normal glandular

areas in the same specimens. Staining scores were obtained by multiplication of staining intensity with percentage value for each foci.

Mean age of the patients was $63,9\pm 6,7$ and Gleason scores of the adenocarcinomas were distributed between 7 to 9. Mean staining scores in foci of adenocarcinoma were $9,8\pm 2,8$ for AMACR and $6,1\pm 3,6$ for PSMA so AMACR score was found to be in high group while PSMA score was in moderate group. Mean staining scores in foci of HGPIN were $2,3\pm 1,5$ for AMACR and $1,9\pm 1,3$ for PSMA and both groups were found to be in moderate group. Mean staining scores in atrophic and normal glandular foci were $0,1\pm 0,3$ and $0,5\pm 0,6$ respectively so both scores of these groups were in negative group. When the scores were analysed among the groups mean staining score for AMACR in adenocarcinoma foci ($9,8\pm 2,8$) was found to be significantly higher than foci of HGPIN ($2,3\pm 1,5$) and also score of HGPIN foci was found to be significantly higher than atrophic and normal glandular foci ($0,1\pm 0,3$ ve $0,5\pm 0,6$) ($p=0,0001$). Comparative mean staining scores for PSMA were among the groups were realised so that foci of adenocarcinoma ($6,1\pm 3,6$) was found to be significantly higher than foci of HGPIN ($1,9\pm 1,3$), and also score of foci with HGPIN was found to be significantly higher than atrophic and normal glandular foci ($0,2\pm 0,4$ ve $0,4\pm 0,7$) ($p=0,0001$). When AMACR and PSMA expressions in 30 adenocarcinoma, 30 HGPIN, 30 atrophic and 30 normal glandular foci and relationships among these groups were analysed a statistically significant difference were obtained in adenocarcinoma and atrophic foci ($r=0,05$), whereas no statistically significant difference were seen in HGPIN and normal glandular foci for both markers. When the relationship between AMACR and PSMA expressions with Gleason score in adenocarcinoma foci were analysed there was a statistically significant positive relationship between PSMA expression values and Gleason score ($r=0,05$) but no statistically significant relationship between AMACR and Gleason score was seen.

Diagnostic sensitivities of AMACR and PSMA were 100% and 90% respectively and specificities were 73% and 79% respectively. PSMA was found to

be valuable in adenocarcinomas since it was seemed to be associated with Gleason score and AMACR was also found to be important because it was expressed more strongly and widely in prostate adenocarcinomas. We also supposed that it would be better to use AMACR and PSMA not alone but with basal cell markers because none of them had 100% specificity however in routine practice a panel composed of four markers by adding PSMA to triple panel composed of AMACR, HMWCK and p63 was supposed to be more valuable in diagnosis of adenocarcinomas and differential diagnosis.

There was no statistically significant relationship between pathological stage and immunohistochemical markers AMACR and PSMA expression scores.

Key words: Prostate adenocarcinoma, radical prostatectomy, AMACR, PSMA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Embriyoloji	4
2.2. Anatomi.....	4
2.3. Histoloji.....	6
2.3.1. Glandüler Komponent.....	6
2.3.2. Nonglandüler Komponent	7
2.4. Prostat Adenokarsinomu-Genel Özellikler	7
2.4.1. Epidemiyoloji.....	7
2.4.2. Yaş Dağılımı	8
2.4.3. Etiyoloji.....	8
2.4.4. Lokalizasyon.....	9
2.4.5. Klinik Özellikler	9
2.4.6. Tedavi.....	10
2.5. Prostat Adenokarsinomu-Patolojik Özellikler	11
2.5.1. Histolojik Sınıflandırma	11
2.5.2. Makroskopik Özellikler.....	11
2.5.3. Mikroskopik Özellikler	11
2.5.3.1. Yapısal Özellikler	12
2.5.3.2. Nükleer Özellikler	12
2.5.3.3. Sitoplazmik Özellikler	13
2.5.3.4. İntralüminal Özellikler.....	13
2.5.3.5. Stromal Özellikler.....	13

2.5.3.6. Maligniteye Spesifik Özellikler.....	13
2.5.4. Histolojik Varyantlar.....	14
2.5.5. Gleason Derecelendirme Sistemi.....	14
2.5.6. Klinik ve Patolojik Evreleme.....	17
2.6. Prognostik Faktörler	19
2.7. Ayırıcı Tanı	21
2.7.1. Atrofi.....	21
2.7.2. Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi.....	23
2.7.3. Veziküla Seminalis.....	24
2.7.4. Paraganglion	24
2.7.5. Bazal Hücre Hiperplazisi.....	24
2.7.6. Atipik Adenomatöz Hiperplazi.....	25
2.7.7. Nefrojenik Adenom (Metaplazi).....	25
2.7.8. Verumontanum Mukozal Gland Hiperplazisi.....	25
2.7.9. Mezonefrik Gland Hiperplazisi	25
2.8. İmmünohistokimya (İHK)	26
2.8.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	26
2.8.2. Prostat Spesifik Asit Fosfataz (PAP)	27
2.8.3. Bazal Hücre Spesifik Anti-Keratin (Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin, klon 34 β E12)	27
2.8.4. P63.....	28
2.8.5. α -Metilaçıl-Koenzim A Rasemaz (P504S/AMACR).....	28
2.8.6. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA).....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	35
KAYNAKLAR.....	68
ÖZGEÇMİŞ	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı.	16
Şekil 4.1: YDPİN ve atrofik glandlarda bazal tabaka hücrelerinde HMWCK ile pozitif boyanma, adenokarsinom odağında bazal tabaka kaybı (HMWCK; x 100).	35
Şekil 4.2: PAH odağındaki atrofik glandlarda bazal tabaka hücrelerinde p63 ile pozitif boyanma (p63; x 100).....	36
Şekil 4.3: Gleason skoru 8 (4+4) olan adenokarsinom odağı (H&E; x 100).....	36
Şekil 4.4: Gleason skoru 7 (3+4) olan adenokarsinom odağı (H&E; x 100).....	37
Şekil 4.5: Gleason skoru 9 (5+4) olan adenokarsinom odağı (H&E; x 100).....	37
Şekil 4.6: Adenokarsinom odağında AMACR ile sitoplazmik 3+ boyanma, normal glandlarda negatif boyanma (AMACR; x 40).....	38
Şekil 4.7: Adenokarsinom ve YDPİN odaklarında AMACR ile sitoplazmik 2+ boyanma, atrofik glandlarda negatif boyanma (AMACR; x 100).	39
Şekil 4.8: Adenokarsinom odağında AMACR ile sitoplazmik 1+ boyanma (AMACR; x 100).	39
Şekil 4.9: YDPİN odağı ve normal glandlarda AMACR ile sitoplazmik 1+ boyanma (AMACR; x 200).	40
Şekil 4.10: Adenokarsinom odağında AMACR ile sitoplazmik 3+ boyanma, kistik genişleme gösteren normal glandda negatif boyanma (AMACR; x 100).....	40
Şekil 4.11: Adenokarsinom odağında PSMA ile sitoplazmik 3+ ve atrofik glandlarda negatif boyanma (PSMA; x 200).	41
Şekil 4.12: Adenokarsinom ve YDPİN odağında PSMA ile sitoplazmik 1+ ve atrofik glandlarda negatif boyanma (PSMA; x 100).	42
Şekil 4.13: Adenokarsinom odağında PSMA ile sitoplazmik 3+ ve normal glandlarda 1+ boyanma (PSMA; x 100).....	42
Şekil 4.14: Bir adenokarsinomda bulunan fokal ‘foamy’ gland karsinom odağında AMACR ile zayıf boyanma (AMACR; x 200).....	47
Şekil 4.15: Veziküla seminalis epitelinde PSMA ile pozitif boyanma, sağda prostat dokusu bulunmaktadır (PSMA; x 40).	47

Şekil 4.16: Veziküla seminalis epitelinde AMACR ile pozitif boyanma (AMACR; x 100).....	48
---	----

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1: Karsinom, YDPİN, atrofi ve normal gland odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları.	44
Tablo 4.2: AMACR boyanma skorlarının karşılaştırılması.	44
Tablo 4.3: PSMA boyanma skorlarının karşılaştırılması.	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAH	: Atipik adenomatöz hiperplazi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMACR	: α -Metil Açıl Koenzim A Rasemaz
Bkz	: Bakınız
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
H&E	: Hematoksilen Eozin
HMWCK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin
İHK	: İmmünohistokimya
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAH	: Postatrofik Hiperplazi
PAP	: Prostatik Asit Fosfataz
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PİN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
RT-PCR	: Revers Transcriptase-Polimerase Chain Reaction
SD	: Standart Sapma
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TUR	: Transüretral rezeksiyon
YDPİN	: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

1.GİRİŞ

Prostat kanseri, tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanser olup, kanser nedeni ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Tanı alan hastaların %75'inden çoğu 65 yaş veya üzeri yaşlardadır, çocuklar ve adölesanlarda dahil olmak üzere daha genç yaşlarda çok nadirdir (1-4).

Tarama ve erken tanıda parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinden oluşan üçlü kombinasyon kullanılmaktadır. Tek başına rektal muayene ile tanı mümkün değildir. TRUS'un prostat kanseri tanısındaki esas rolü, biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır. PSA, prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral prostatik epitel tarafından üretilir. Serum PSA düzeyinin 4 ng/ml'nin üstüne çıkması malign-benign ayrımı yaptırmaksızın patolojiktir. Bu yükselme sadece karsinomlara özgü olmayıp benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit, infarkt ve travma (transüretral rezeksiyon (TUR), iğne biyopsi gibi) ile de olabilir. Prostat karsinomlu hastaların yaklaşık yarısında PSA değeri 4 ng/ml.den daha yüksektir (1-5).

Tarama ve erken tanıda, serum PSA değeri 4 ng/ml'den yüksek olan erkeklere TRUS eşliğinde iğne biyopsisi yapılır. Biyopsi sonucunda adenokarsinom tanısı alan hastaya genel durumu ve yaşam beklentisi uygunsa radikal prostatektomi uygulanır (1,6,7).

Prostat adenokarsinomu asiner ve duktal olmak üzere ikiye ayrılır. Ancak prostat adenokarsinomlarının büyük kısmı asiner tiptir ve prostatın daha çok periferel zonundan gelişir (1-3).

Prostat adenokarsinomunun ayırıcı tanısında, öncelikle atrofi, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN), atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), bazal hücre hiperplazisi gibi lezyonlar bulunur. Özellikle de atrofi ve YDPİN morfolojik ve immünhistokimya (İHK) sal bulgulara rağmen adenokarsinomdan ayırıda çok büyük güçlükler neden olabilir. İHKsal

belirleyicilerden, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ve p63 prostat glandlarının bazal hücrelerini boyar. Prostat adenokarsinomunda bazal hücre kaybı olduğu için bu belirleyicilerle boyanma beklenmez (1-5).

Prostatik asiner hücre belirleyicileri; prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP) ve prostat spesifik membran antijen (PSMA) dir. PSA, benign glandlarda da boyanan, daha çok metastatik adenokarsinomlarda tümörün prostat kökenli olup olmadığını gösteren bir belirleyicidir. PAP da PSA ile yaklaşık aynı özellikte boyanma gösterir ve herikisi de yüksek dereceli prostat adenokarsinomlarında zayıf boyanır ya da negatiftir (1-3).

PSMA ise PAP ve PSA'dan sonra keşfedilen, benign glandlar, YDPİN ve özellikle yüksek dereceli (az diferansiye) adenokarsinomlarda boyanan membran bağımlı bir glikoproteindir. PSMA ile yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. PAP ve PSA'nın aksine benign glandlar ve YDPİN'de zayıf ve fokal boyanırken yüksek dereceli adenokarsinomlarda kuvvetli ve yaygın boyanması nedeniyle ayırıcı tanısı güç olgularda nispeten fayda sağlamıştır (8,9).

Prostat adenokarsinomu belirleyicisi olarak yakın zamanda uygulamaya giren α metil açıl koenzim A rasemaz (AMACR, P504S) adenokarsinomda yüksek ekspresyon gösterir. Ancak benign glandlar ve YDPİN'de de daha zayıf ve fokal pozitif olabilir veya negatiflik gösterebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda tek başına yeterli olmamasına rağmen büyük oranda fayda sağladığı bildirilmektedir (1-4).

Bugün için rutin kullanımda olan AMACR sadece tümöre özgü olmadığından ve bazen YDPİN, normal ve atrofik glandlarda da boyanabildiğinden HMWCK ve/veya p63'ü de içeren ikili-üçlü bir panele ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen ayırıcı tanı güçlüğü hala devam etmektedir (1,2,10,11).

PSMA ile AMACR'ın birlikte kullanıldığında bu ayırıcı tanı güçlüğüne ölçüde çözülebileceğini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada, radikal prostatektomi materyallerinde AMACR ve PSMA'nın birlikte

kullanılmasının prostat adenokarsinomu ayırıcı tanısına nasıl ve ne yönde katkı sağlayabileceğini araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Prostat; pelvik üretranın seyri boyunca devam eden bir mezenkimal yoğunlaşma olarak erken embriyonik dönemde görülür. Embriyonik yaşamın 9-12. haftalarında üretradan (prostatik kısım) çok sayıda endodermal tomurcuklanma çıkar ve bunlar çevre mezenkim içine doğru büyür. Prostatın glandüler epiteli bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, epitel hücreleriyle ilişkili mezenkimden, organın stroması ve düz kasları meydana gelir. Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezenkimal doku ise, Wolf kanalı (mezonefrik kanal) kökenlidir. Bu nedenle prostat, çift (dual) embriyonik gelişimlidir (12,13).

Neonatal dönemde çapı 1 cm'den az olan prostat, puberteye kadar gelişerek 2 cm'den küçük çapa ulaşır. Puberteden sonra androjenik hormonların da etkisiyle prostatın matürasyonu hızlanır. 20 yaşında erişkin halini alır (13,14,15).

2.2. Anatomi

Prostat; normal erişkinlerde ortalama 20 gram ağırlığında, transvers çapı tabanda 4,5 cm, vertikal çapı 3,5-4 cm, anteroposterior çapı 3 cm olan, ters çevrilmiş koniye benzeyen, fibromüsküler glandüler bir organdır (2,4,5). Diferansiasyonu ve büyümesi testiste sentezlenen androjenik hormonlara bağlı olarak değişir (2).

Prostat diafragma ürogenitalisin üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfizis

pubisin arkasında, rektumun önünde ve prostatik üretranın çevresinde bulunur. Arkada; prostat ve seminal vezikül, Denonvillier fasyası olarak bilinen ince bir bağ dokusu ile rektumdan ayrılır (5,13).

Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas dokusundan oluşmuş bir kapsül ile çevrilidir. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Lateralde, levator ani kasının pubokoksik kısmı ile komşu olup

bu kas üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder (16).

Prostat anterior, posterior ve iki lateral lobdan (santralinden üretra geçecek şekilde) ibarettir. Organı fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre iç (periüretral) ve dış (kortikal) olmak üzere iki zona ayıranlar da vardır. Buna göre iç zon daha çok nodüler hiperplazilerin (nadiren de büyük duktuslardan köken alan karsinomların); dış zon ise periferik duktus ve asinilerden köken alan adenokarsinomların en sık görüldüğü bölgedir (5,17).

Ayrıca Mc Neal modeline göre prostat; periferik, santral, transizyonel zon ve anterior fibromusküler stroma olmak üzere dört bölgeden oluşur (2-4,13,16-18):

a) Periferik zon; prostatın yaklaşık %70'ini oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca postsfinkterik prostatik sinüse drene olur. Prostatın kronik inflamasyonları, adenokarsinomları ve prostatik intraepitelyal neoplazileri en sık bu zonda görülür.

b) Santral zon; bezin %25'i kadarını oluşturur ve ejakulatuvar kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır.

c) Transizyonel zon; bezin %5'i kadarını oluşturur. BPH'nin en sık görüldüğü bölgedir.

d) Anterior fibromusküler stroma; prostatın ön yüzünün tamamını bir önlük gibi saran ve diğer üç glandüler bölgeyi dış etkenlere karşı koruyan, kalın bağ dokusudur.

Prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arter ile olur. Bu arter, üretral ve kapsüler olmak üzere başlıca iki dala ayrılır. Venöz drenaj internal iliak vene olurken; lenfatik drenaj, öncelikle internal iliak, daha az oranda eksternal iliak ve sakral lenf nodularınca sağlanır. Prostatın innervasyonu ise pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik kavernoöz sinirler aracılığı ile olur (3,16).

2.3. Histoloji

Prostat; glandüler ve nonglandüler olmak üzere iki komponenti olan bir organdır.

2.3.1. Glandüler Komponent

Asinüs ve duktuslardan oluşur. Duktuslar da kendi içlerinde büyük (primer, major, ekstratuvar) ve periferal (sekonder, minör) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Periferal ve transizyonel zonlardaki duktus ve asinüslerin çapı ortalama 0,15-0,30 mm iken, santral zondakilerin çapı daha geniş olup ortalama 0,6 mm'dir (13).

Duktus ve asinüsleri döşeyen üç temel tip hücre vardır (2,3,13,15):

a) Sekretuvar hücreler: Glandların lüminal yüzlerine yerleşmiş olan bu hücreler, küboidal-kolumnar, soluk-berrak sitoplazmalı ve seminal sıvıyı üreten hücrelerdir. Ayrıca PSA, PAP gibi maddeler de üretirler. Sekresyon genellikle nötral müsün niteliğindedir. Ancak adenokarsinomlarda mikst tip (asidik+nötral) müsün görülür.

b) Bazal hücreler: Sekretuvar hücreleri bazal membrandan ayıran, yüksek proliferatif aktiviteye sahip hücrelerdir. Bu bölünme ve çoğalma yetenekleri ile multipotansiyel stem hücre özelliği gösterirler. Bazen skuamöz metaplaziye uğrayabilirler. Bu hücrelerin varlığı benign-malign ayrımında çok önemlidir. Çünkü prostat adenokarsinomlarında bazal hücre tabakasının kaybolması karakteristik bulgudur.

c) Nöroendokrin hücreler: Prostatta en az görülen epitel tipi olup rutin H&E boyamada, geniş eozinofilik granülleri dışında zor seçilirler. Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber hücre büyüme ve gelişmesinde endokrin-parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Bu üç epitelin dışında büyük duktusları döşeyen epitel transizyonel epiteldir ve hatta bazen prostatik üretranın epiteli ile karıştırılabilir.

2.3.2. Nonglandüler Komponent

Proksimal sfinkter, çizgili sfinkter, anterior fibromusküler stroma ve prostat kapsülünden oluşur (2,3,13):

a) Proksimal (preprostatik) sfinkter: Proksimal üretra etrafında, düz kas liflerinden oluşan, manşon tarzında bir yapıdır. Ejekülasyon sırasında proksimal segmentin kapanmasını sağlayarak seminal sıvının retrograd akışını önler. Ayrıca istirahat tonisitesi ile de proksimal üretral segmentin kapanmasını sağlar.

b) Çizgili sfinkter: Verumontanum ve prostat apeksi arasında bulunur. Prostat apeksinin altında eksternal üretral sfinkter ile devam eder.

c) Anterior fibromusküler stroma: Prostatın anteromedial yüzünde yer alır. Mesane boynundan aşağıya doğru genişleyerek ilerler, prostat apeksinde daralarak üretra ile birleşir. Yoğun fibröz doku ve düz kas liflerinden oluşmuştur, bez yapısı çok azdır.

d) Prostat kapsülü: Fibromusküler stromanın periferde yoğunlaşmasından oluşur ve prostatın eksternal yüzeyinin çoğunu çevreler. Prostatın posterior ve lateral yüzlerini sararak, ön tarafta anterior fibromusküler stroma ile devam eder. Santral ve periferel zonlardaki terminal asiniler kapsüle ulaşırken, transizyonel zonun terminal asinileri anterior fibromusküler stromaya ulaşır. Prostatın apeksinde, anterolateral bölgede kapsül kaybolur ve bezler eksternal sfinkterinkiler de dahil olmak üzere çizgili kaslarla iç içe uzanır. Mesane boynunda da kapsül bulunmaz ve stroma mesane boynu düz kas lifleri ile birlikte seyrederek.

2.4. Prostat Adenokarsinomu-Genel Özellikler

2.4.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri; erkeklerde en sık görülen kanser olup tüm dünyada en sık görülen altıncı kanserdir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Türkiye’de ise erkeklerde en sık görülen ve ölüme neden olan ikinci kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avusturalya ve İskandinav ülkelerinde PSA ile taramaya bağlı olarak son zamanlarda prostat

kanseri insidansı hızla artmıştır. 2004-2006 yılları arasında Türkiye'nin prostat kanseri insidansı 26.8/100.000'dir (19,20). Prostat kanseri batı ve kuzey ülkelerinde doğu ülkelerine göre daha fazla görülmektedir. Mortalite oranları da Kuzey-Doğu Afrika ve Asya'da daha düşüktür. ABD'de prostat kanserine bağlı mortalite oranı Çin'den 26 kat daha yüksektir (21).

Ayrıca prostat kanseri siyah erkeklerde beyazlardan 2-3 kat daha sık görülmektedir. Örneğin; Batı Afrika'dan İngiltere'ye göç eden siyah erkeklerdeki prostat kanseri mortalite oranı İngiltere'de doğan-yaşayan beyaz erkeklerden 3.5 kat daha fazladır. Bu oran Doğu Afrika veya Asya'dan gelenlerde daha düşüktür (1-3).

2.4.2. Yaş Dağılımı

Prostat kanseri 50 yaşa kadar yavaş bir insidans eğrisi çizerken 50 yaştan sonra hızlı bir artış gösterir. Bu yaştan sonra diğer epitelyal kanserlerin görülme riski 5-6 kat artarken, prostat kanserinininki 9-10 kat artar. Tüm dünyadaki prostat kanseri hastalarının yaklaşık 3/4'ü 65 veya üzeri yaştadır. Nadiren 35 yaş ve altında görülür ve oldukça agresif seyreder (1-3).

2.4.3. Etiyoloji

Etnik köken ve yaşanan coğrafi bölge, prostat kanseri gelişiminde daha önce de bahsedildiği gibi önemli rol oynar. Siyah ırk beyaz ırka göre en az 2-3 kat daha risklidir. Heredite ve genetik de bu konuda önemli faktörlerdir. Birinci veya ikinci derece yakınında prostat kanseri olan hastalar; prostat kanseri için normal popülasyona göre 5-11 kat daha fazla risk taşırlar. Bu hastalarda SRD5A2 (steroid redüktaz 5 α tip II) geninde, D vitamini reseptör geninde veya IGF sinyal iletim yolağında polimorfizm saptanabilir (1-4).

Siyah etten ve kaloriden zengin, sebze-vitaminden (özellikle E vit.) fakir diyet, sedanter yaşam tarzı diğer kanserlerde olduğu gibi prostat kanseri gelişiminde de etkilidir (22).

Selenyum vb. antioksidanların prostat kanserinden koruyucu olduğu bilinmektedir. Ayrıca yüksek testosteron düzeyleri de prostat kanserinin gelişme

ve büyümesinde önemli rolü vardır. Prostat kanseri; puberte öncesinde kastre edilmiş hastalarda görülmezken, siroz gibi nedenlerle hiperöstrojenizmi olan hastalarda oldukça düşük oranda görülür (1,22,23).

2.4.4. Lokalizasyon

Rektal muayenede ele gelen ve iğne biyopsisi ile tanı konan prostat kanserlerinin %85'i periferal zon yerleşimlidir. TUR ile saptanan tümörler ya %15-25 sıklıkta olan transizyonel zon adenokarsinomlarıdır ya da periferal zondan başlayıp transizyonel zona kadar ilerlemiş asiner adenokarsinomlardır (1-5).

2.4.5. Klinik Özellikler

PSA tarama testi kullanıma girmeden önce, tümör ancak ileri evrede, semptomatik ve metastatik olduğu dönemde tanı alabilmekteydi. Serum PSA ölçümünün rutine girmesi ile hastalar asemptomatik dönemde tespit edilmeye başlandı (1,2,21).

Prostat kanserli hastalarda tümörün yerleşimi ve büyüklüğüne bağlı olarak idrar yapmada zorluk, yanma, sık idrara çıkma, hematüri gibi nonspesifik üriner semptomlar olabilir.

Metastatik hastalarda kemik ağrısı, pelvik ağrı, spinal korda bası bulguları, asit ve plevral efüzyona bağlı bulgular görülebilir (1,2).

Radyolojik olarak TRUS' da prostat kanserlerinin %75' i hipoekoik görünürken %25'i izoekoik ve çevre dokularla karışık görünür. TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoekoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen, izoekoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) nin de tanı koymada ve evrelemede değeri sınırlıdır (1,2,24).

PSA; prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral prostatik epitel tarafından üretilmektedir. Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir. Kanserli prostat

dokusu, normal postat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir. PSA, organa özgüdür ancak kansere özgü değildir. Serum PSA değerleri; BPH, prostatit, prostatik infarkt, prostatın enstrümentasyonu ve ejakülasyon gibi durumlarda da yükselir. Prostat kanserli hastaların büyük kısmında serum PSA değeri 4 ng/ml'den yüksektir. Ancak bazı lokalize prostat kanserli hastaların %20-40'ı 4.0 ng/ml veya daha az PSA değerine sahiptir. Bu nedenle serum PSA değerinin daha iyi yorumlanabilmesi için serum PSA değerinin prostat gland volümüne oranı (PSA dansitesi), PSA değerinin zamanla değişkenlik oranı (PSA velositesi), yaşa spesifik referans değerlerinin kullanımı ve serumdaki serbest ve bağlı PSA oranı gibi parametreler de kullanılabilir. (1-3,25).

PAP, prostat kanseri için kullanılan ilk serum belirleyicisidir. PAP da PSA gibi prostatik duktus ve asinüsleri döşeyen epitelyal hücrelerde üretilir ve benign prostat hiperplazisi, prostatit, infarkt ve prostat karsinomunda da seviyesi yükselir. Fakat son zamanlarda prostat kanserinin tanı ve takibinde, sensitivitesi ve spesifitesi oldukça düşük olduğundan, sınırlı role sahiptir (1-3).

Tarama ve erken tanıda parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve serum PSA düzeyinden oluşan üçlü kombinasyon oldukça faydalıdır. Ancak kesin tanı biyopsi ile konur (1-3).

2.4.6. Tedavi

Günümüzde prostat kanseri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve antihormonal uygulamalarla tedavi edilmektedir. Lokalize prostat kanserinin en yaygın tedavisi ise radikal prostatektomidir. Cerrahi tekniklerdeki büyük gelişmeler, intraoperatif kan kaybı, postoperatif impotans ve inkontinans gibi komplikasyonları azaltarak bu yöntemin daha tercih edilir olmasını sağlamıştır. Radikal prostatektomiden sonra prognoz; Gleason skoru, cerrahi sınırların durumu, patolojik ve klinik evre ile ilgilidir (4,7,26).

2.5. Prostat Adenokarsinomu-Patolojik Özellikler

2.5.1. Histolojik Sınıflandırma

Prostat adenokarsinomu, prostat glandlarının sekretuar hücrelerinden köken alan invaziv malign epitelyal tümördür. İki ana gruba ayrılır. Büyük kısmı periferik duktus ve asinüs kaynaklı asiner tip, geri kalan az bir bölümü santral büyük duktus kaynaklı duktal adenokarsinomlarıdır. Dereceleme, evre, prognoz ve tedavi konusundaki çalışmaların çoğunda asiner adenokarsinomlar referans alınmaktadır (1-4).

2.5.2. Makroskopik Özellikler

Prostat adenokarsinomunun makroskopik olarak tanımlanması, radikal prostatektomi örneklerinde genellikle zordur ve mikroskopik inceleme gereklidir. Bununla birlikte gri-kirli sarı renkte, sınırları çevre dokudan tam olarak ayırt edilemeyen, sert bir alan olarak izlenir. Hemoraji ve nekroz odakları nadiren görülebilir (1-5).

2.5.3. Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak prostat adenokarsinomu geniş bir spektrum sergiler, anaplastik tümörden, benign gland ile ayırımı oldukça zor olan iyi diferansiye karsinoma kadar uzanır (1-3).

Çoğu prostat adenokarsinomu, bir veya daha fazla pattern oluşturan asinüslerden meydana gelir. Prostat adenokarsinomları için dört mikroskopik patern tariflenmiştir. Bunlar;

a) Orta çaplı glandlar; küçük büyütmede düzensiz sınırlı, dar stroma içerisinde sırt sırta vermiş glandlar şeklinde izlenir.

b) Küçük glandlar; küçük büyütmede ekspansif nodüller şeklinde görülür. Glandlar düzgün, yuvarlak ve küçük boyutludur.

Bu iki mikroskopik paterne nükleer genişleme, nükleer membranda düzensizlik, hiperkromazi ve belirgin nükleol (makronükleol, $>1\mu$) gibi sitolojik anormallikler eşlik eder.

c) Diffüz hücre infiltrasyonu; memenin lobüler karsinomuna benzer şekilde tümör hücreleri stromayı tek hücre şeklinde infiltre etmiştir.

d) Kribriiform patern; memenin kribriiform tipindeki karsinomuna benzer özellikte olup, geniş bez yapıları içinde kribriiform yapılar oluşturan neoplastik epitel proliferasyonu ile karakterlidir (2).

2.5.3.1. Yapısal Özellikler

Prostatın benign glandları prostatik üretradan perifere doğru ışınal tarzda uzanır (BPH varlığında üretra çevresinde düzgün sınırlı nodüller oluşturur), periferel zonda ise az sayıda ve düzenli dağılım gösterirler. Ancak karsinomda glandlar tipik olarak daha kalabalık görünürler ve gelişigüzel dağılırlar. Bu glandlar birbirlerine dik yerleşimli olup birbirlerinden düzensiz kas lifleriyle ayrılırlar ki bu da infiltratif bir sürecin göstergesidir. İnfiltrasyonun başka bir göstergesi de küçük atipik glandların daha büyük glandların arasında bulunmasıdır. Glandüler diferansiasyonun kaybı ve kribriiform yapılar, kaynaşmış ve düzensiz görünümlü glandların olması benign glandlardan ayırıda daha yol göstericidir. Solid tabakalar, kordonlar veya tek tek dağılmış hücreler andiferansiye prostat karsinomunun karakteristik özellikleridir. Bu yapısal paternler prostat adenokarsinomlarının Gleason derecelendirme sistemi ile değerlendirilmesinde önemli rol oynar (1-3).

2.5.3.2. Nükleer Özellikler

Prostat karsinomunda nükleuslar, benign prostatik epitelden ayırt edilemeyenlerden bariz malign olanlara kadar değişkenlik gösterir. Tipik olarak nükleer atipinin derecesi yapısal diferansiasyon derecesi ile uyumludur. Çoğu prostat karsinomunda malign glandlar, çevre benign glandlarla karşılaştırıldığında belirgin sitolojik farklılıklar gösterirler. Nükleer büyüme, membran düzensizliği ve belirgin nükleol en sık izlenen nükleer bulgular olmakla birlikte, her olguda her zaman görülmebilir (1-3,13). Bazı malign nükleusların belirgin nükleolleri olmasa da nükleusları büyümüş ve hiperkromatiktir. Nükleol çapı 1 µm'den daha

büyük, makronükleol şeklinde olabilir. Bu nükleoller eksantrik yerleşimli olup, multipl olmaya eğilimlidir. Nükleer pleomorfizm hastalığın son dönemi haricinde hemen hiç görülmez. Mitotik figürler yüksek dereceli tümörlerde daha yaygın izlenirken, düşük dereceli tümörlerde nadirdir (1,2).

2.5.3.3. Sitoplazmik Özellikler

Adenokarsinomda glandların lüminal kenarı düz ve keskindir. Buna karşın benzer boyutlardaki benign glandlar, küçük papiller uzantılar oluşturduğundan düzensiz bir lüminal kenara sahiptir. Düşük dereceli adenokarsinom hücrelerinin sitoplazmaları soluk-berrak görünümüleri ile benign glandlarinkini andırır. Bununla birlikte, malign glandlar çoğu zaman amfofilik sitoplazma içerirler (1-5,13).

2.5.3.4. İntralüminal Özellikler

İyi ve orta derece diferansiye adenokarsinomlarda, glandların lümenlerinde kristal benzeri, parlak, eozinofilik, keskin kenarlı oluşumlar, kristaloidler olarak adlandırılır. Çeşitli geometrik şekillerde, dörtgen, altıgen, üçgen veya çubuk şeklinde olabilen bu yapılar karsinom için spesifik değildir, fakat benign glandlardan çok karsinomlarda izlenir (1,2).

H&E boyalı kesitlerde görülen intraluminal pembe aselüler yoğun sekresyon veya hafif mavi müsinoz sekresyonlar özellikle düşük dereceli adenokarsinomlarda bulunur. Buna karşın iyi sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, konsantrik lamellerden oluşan korpora amilasea, benign glandlarda yaygındır ve prostat karsinomunda daha nadir görülür (1-3,13).

2.5.3.5. Stromal Özellikler

Asiner adenokarsinomda desmoplastik veya miksoid stromal yanıt yoktur, bu yüzden stromanın değerlendirilmesi prostat karsinomu tanısında faydalı değildir. Ayrıca prostat karsinomu stromal inflamatuvar yanıt oluşturmaz (1,2).

2.5.3.6. Maligniteye Spesifik Özellikler

Benign prostat glandlarında izlenmeyen ve tek başına kesin olarak maligniteye işaret eden üç özellik vardır (1,2,27):

- a) Perinöral invazyon
- b) Kollajenöz mikronodüller (müsinöz fibroplazi)
- c) Glomerülasyonlar

a) Perinöral invazyon: Adenokarsinomlarda sık görülen bir özelliktir. Benign glandlar da perinöral yerleşimli olabilirler ancak siniri tamamen çevrelemezler, yalnızca bir kenarında bulunurlar. Sinirin çevresini tamamen kuşatan invazyon ise karsinomda görülür.

b) Kollajenöz mikronodüller (müsinöz fibroplazi): Prostat adenokarsinomunun spesifik fakat seyrek ve insidental bir bulgusudur. Bazen intralüminal müsinöz sekresyon o kadar yoğun olur ki fokal olarak organize olmaya başlar ve kollajenöz mikronodülleri oluşturur.

c) Glomerülasyonlar: Translüminal olmayan, kribriform proliferasyon gösteren glandlardan oluşur. Bu proliferasyonlar glandın tek bir köşesinde olduğu için oluşan yapılar adeta bir glomerülü andırır.

2.5.4. Histolojik Varyantlar

Prostat adenokarsinomunun histolojik varyantları; genellikle asiner adenokarsinoma eşlik ederler. Ama sınırlı biyopsi materyalinde, tümörün tümü sadece varyant morfolojisinde olabilir. Bunlar atrofik, psödohiperplastik, ‘foamy’ gland, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, onkositik, lenfoepitelyoma benzeri ve sarkomatoid varyantlardır ve tümünün derecelendirmesinde de Gleason sistemi kullanılır (1-3).

2.5.5. Gleason Derecelendirme Sistemi

Prostat adenokarsinomunun değerlendirilmesinde bir çok derecelendirme sistemi mevcut olmasına rağmen en çok kabul gören Gleason derecelendirmesidir (1,28). Bu sistem ilk olarak 1960’lı yıllarda Gleason DF. ve çalışma grubu tarafından kullanılmaya başlanmıştır (29). Daha sonraki yıllarda olgu sayısının artması, iğne biyopsisinin uygulamaya girmesi ve hasta takipleri sonrasında çeşitli

modifikasyonlara ihtiyaç duyulmuştur. En son geniş kapsamlı modifikasyon 2006 yılında yapılmıştır (30).

Gleason sistemi, tümörün küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin stroma ile ilişkisine dayanan beş paternden oluşur (Şekil 2.1.). Patern 1, en iyi diferansiyasyonu, 5 ise en kötü diferansiyasyonu gösterir. Sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde rol oynamaz. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal paternler belirlenir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilir. Tümör tek bir histolojik paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Ayrıca miktarı en az olan (%5'ten az) patern tersiyer patern olarak belirtilebilir (1-5).

2006 Modifiye Gleason derecelendirme sistemine göre beş patern aşağıdaki ve Şekil 2.1'deki gibi değerlendirilir (30) :

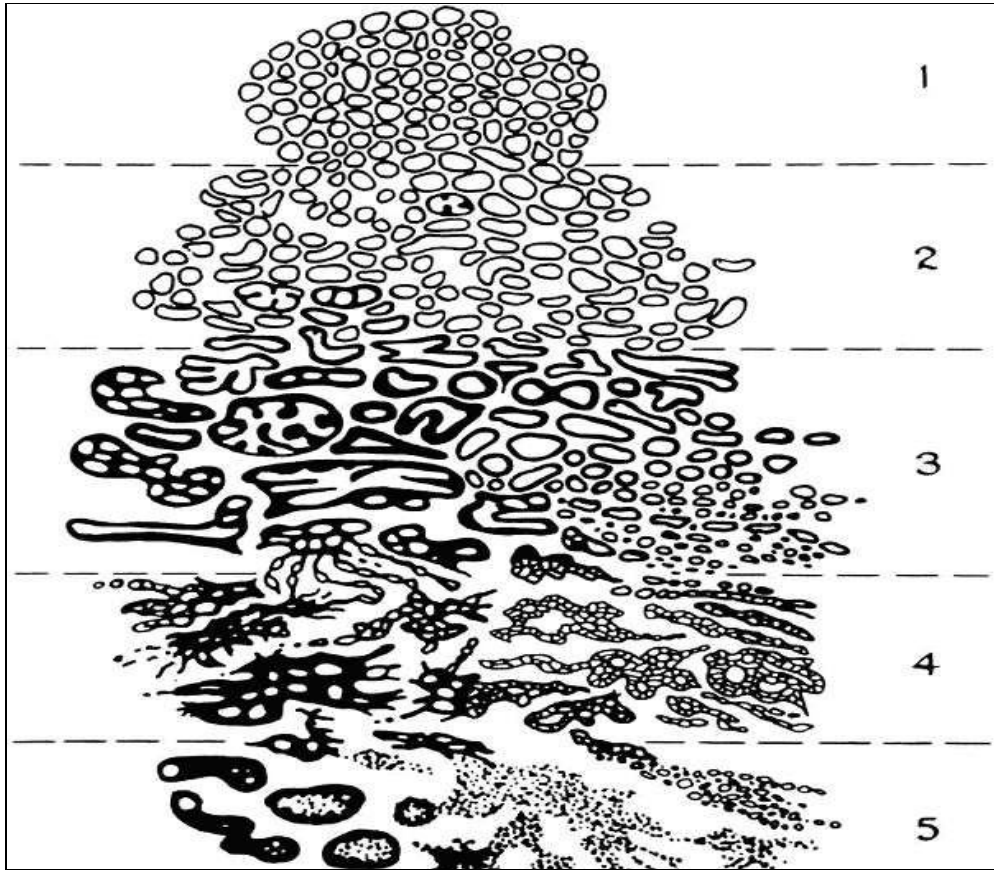
Gleason patern 1; tümör; uniform, tek, ayrı, sıkıca paketlenmiş glandlardan oluşmaktadır. Komşu benign prostat dokusunu infiltre etmeyen bu glandlar, orta büyüklüktedir. Birbirlerine şekil ve boyut olarak çok benzerler. Gleason patern 1 oldukça nadirdir. Daha çok transizyonel zon tümörlerinde görülür.

Gleason patern 2; tümör çevreden net, iyi sınırlı olarak ayrılmamaktadır, glandlar daha gevşek dizilimlidir, çevre nonneoplastik glandlara, lobüler sınırların arkasına infiltredir. Glandlar; orta boyutta olup Gleason patern 3'den daha büyüktür. Patern 1'deki kadar uniform değildir. Hücresel özellikleri benzerdir. Gleason paterni 1 ve 2 olan prostat tümörleri, prostatın santral bölgesine yerleşmeye eğilimlidirler ve çoğunlukla TUR spesmenlerinde rastlanır.

Gleason patern 3; en sık görülen paterndir. Glandlar daha infiltratiftir ve komşu nonneoplastik glandları sıklıkla infiltre eder. Glandların şekil ve boyutları değişken olup genelde köşeli görünümündedir. Patern 3'te glandlar tipik olarak küçüktür ama daha büyük düzensiz glandlar da olabilir. Her glandın lümeni açıktır ve lümen çevresinde stroma bulunur. Kribriiform patern 3 karsinomlar nadirdir ve kribriiform YDPİN'den ayrımı zordur.

Gleason patern 4; glandlar kaynaşmış, kribriform veya düzensiz görünümde olabilir. Kaynaşmış glandların dalgalı görünümde olanları çevre bağ dokusundan ince bir sınırla ayrılırlar. Kribriform glandlar büyük boyutta olup, düzensiz-infiltratif görünümlüdür. Epitelle çevrili düzgün bir lümenleri yoktur. Berrak veya çok soluk sitoplazmalı kaynaşmış hücreler hipernefromatoid görünüme neden olabilir.

Gleason patern 5; tümörlerde başlıca glandüler diferansiyasyon kaybolur. Solid tabakalar, kordonlar veya tek hücreler görülür. Nadiren lümenli glandlar bulunur. Tümör, komedonekrozlu ve nekroz çevresinde papiller, kribriform veya solid kitleler şeklinde de olabilir.



Şekil 2.1: Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı.

2.5.6. Klinik ve Patolojik Evreleme

Klinik ve patolojik evreleme TNM sistemi ile yapılır (S1):

T: Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

T1: Görüntüleme ile görülmeyen, palpe edilemeyen; klinik olarak değerlendirilemeyen tümör

T1a: Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümörün insidental histolojik olarak bulunması

T1b: Rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında tümörün insidental histolojik olarak bulunması

T1c: Tümörün iğne biyopsisi ile bulunması (örn; artmış PSA değeri yüzünden)

T2: Tümörün prostat içerisinde sınırlı olması

T2a: Tümörün bir lobun yarısı veya daha azında bulunması

T2b: Tümörün her iki lobda değil ama bir lobun yarısından fazlasında izlenmesi

T2c: Tümörün her iki lobda izlenmesi

T3: Tümörün prostat dışına yayılması

T3a: Ekstrakapsüler yayılım

T3b: Tümörün veziküla seminalis invazyonu

T4: Tümörün veziküla seminalisler dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)

N BÖLGESEL LENF DÜĞÜMLERİ

NX: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememektedir

N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yoktur

N1: Bölgesel lenf düğümleri metastazı

M UZAK METASTAZLAR

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz yoktur

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bölgesel olmayan lenf düğümü(leri)

M1b: Kemik(ler)

M1c: Diğer bölge(ler)

G HİSTOPATOLOJİK DERECELENDİRME

GX: Grade değerlendirilememiştir

G1: İyi diferansiye (Gleason 2-4)

G2: Orta diferansiye (Gleason 5-6)

G3-4: Kötü diferansiye (Gleason 7-10)

EVRELERİ GRUPLANDIRMA

Evre I: T1a N0 M0 G1

Evre II: T1a N0 M0 G2, 3-4

T1b,c N0 M0 G'lerden herhangi biri

T1,T2 N0 M0 G'lerden herhangi biri

Evre III: T3 N0 M0 G'lerden herhangi biri

Evre IV: T4 N0 M0 G'lerden herhangi biri

T'lerden herhangi biri, N1 M0 G'lerden herhangi biri

T'lerden herhangi biri, N'lerden herhangi biri, M1 G'lerden herhangi biri

2.6. Prognostik Faktörler

Prostat kanserli hastalarda prognozu belirleyen pek çok faktör bulunmaktadır (1-5,31,32). Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

a) Klinik Evre: Yüksek tümör derecesi, tümörün kapsüler ve ekstraprostatik yayılımı, büyük tümör volümü, veziküla seminalis invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastazın varlığı kötü prognoz ile birlikte.

b) Mikroskopik Derece: Prostat kanser derecesi ile evresi ve çeşitli tedavilere cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur.

c) Cerrahi Sınırlar: Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

d) Tümör Volümü: Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör volümü, Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak uygulaması güçtür ve pratikte kullanılmamaktadır.

e) Yaş: Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir. Otuz beş yaşın altındaki nadir olgular kötü diferansiyasyon ve çok agresif seyir ile birlikte.

f) Irk: Daha ileri evrede tespit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir.

g) Başlangıç Tanı Metodu: TUR'la prostat karsinomu tanısı konan olgularda tümör yayılım insidansı, iğne biyopsisi ile tanı konulan olgulara oranla daha yüksektir. Bu durumun TUR yönteminin bir sonucu mu veya TUR ile tanı konabilen tümörlerin genellikle daha ileri evre tümörler olmasından mı kaynaklandığı henüz aydınlatılamamıştır.

h) Serum PSA Düzeyleri: Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat

karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak tek başına yeterince güvenilir değildir.

i) PAP ve PSA İmmünoaktivitesi: Dokularında PAP ve PSA immünoaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen prostat kanserli olgular, daha az diferansiye olup daha agresif davranış gösterirler.

j) Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA): Prostat spesifik membran antijeni prostat kanseri için nispeten yeni bir belirleyicidir. Hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli olan primer ve metastatik prostat kanserlerine ek olarak, intraepitelyal neoplazilerin de çoğu tarafından sentezlenir. Oldukça kötü diferansiye ve metastatik kanserlerde eksprese olur, fakat lenf nodu metastazı, vezikula seminalis invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ile korelasyonu henüz bildirilmemiştir.

k) Perinöral invazyon: Prostat kanserinde perinöral invazyonun prognostik değeri tartışmalıdır. Perinöral invazyon radikal prostatektomi materyallerinin %75-84'ünde görülür (26). Prostatın periferik zon adenokarsinomlarının prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılabileceği iddia edilmektedir (33). Ancak perinöral invazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz. Çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır, lenfatik içine invazyon değildir. Ayrıca iğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığının, prostatektomi spesmeni içindeki tümörde kapsüler yayılım için spesifik bir belirleyici olabileceği bildirilmektedir (26,33).

l) Lenfovasküler invazyon: Radikal prostatektomide vasküler invazyon %14-53 oranında saptanır. Radikal prostatektomide saptanan lenfovasküler yayılım ile tümör derecesi ve evresi arasında pozitif ilişki bulunmaktadır.

m) Nöroendokrin Özellikler: Nöroendokrin diferansiyasyonunun varlığı az diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birlikte bulunur.

n) Androjen Reseptör Durumu: Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit

edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat karsinomunda androjen reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir.

ö) DNA Ploidi: Görüntüleme veya flowsitometri ile saptanan tümör anaploidisi hem yüksek Gleason skoru, hem de daha yüksek lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. DNA flowsitometri durumu güçlü bir prognostik belirleyicidir, fakat klinikteki rolü tartışmalıdır.

p) Kromozomal anormallikler: Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplilere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir.

r) Biyobelirleyiciler: Mutant p53, ras, bcl-2 ekspresyonlarında artışın ve E-cadherin ekspresyonundaki azalmanın kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir (34).

2.7. Ayırıcı Tanı

Prostatın asiner adenokarsinomunun ayırıcı tanısında en önemli lezyonlar öncelik sırasıyla atrofi, YDPİN, vezikula seminalis dokusu, paraganglionlar, bazal hücre hiperplazisi, atipik adenomatöz hiperplazi, nefrojenik adenom, verumontanum mukozal gland hiperplazisi ve mezonefrik gland hiperplazisidir (35-37). Bunlardan ilk dördü genellikle prostatın periferal zonunda lokalize olup, özellikle biyopsilerde ayırıcı tanı güçlüğü oluşturur. Diğerleri ise santral ve transizyonel zonda bulunduğu için çoğunlukla TUR materyallerinde rastlanır (35,37).

2.7.1. Atrofi

Prostatın epitelyal atrofisi yaygın ve fokal olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yaygın atrofi, oldukça nadirdir. Çoğu zaman total androjen blokajı sonrasında gelişir. Bu tip atrofide mikroskopik olarak bazal tabaka belirgin, lüminal hücreler normal kolumnar hücrelere göre daha küboidal görünümlü, daha küçük boyutta ve vakuolize sitoplazmalıdır. Fokal atrofide bazal tabaka belirgin olmayıp, atrofi odakları heterojen yamasal bir dağılım gösterir. Fokal atrofi dört

grupta toplanabilir. Bunlar basit atrofi, kistik atrofi, postatrofik hiperplazi (PAH) ve parsiyel atrofidir (35,38) :

Basit atrofide çoğu lezyon küçük büyütmede bazofilik görünür. Hücreler normal lüminal hücrelere göre apikal ve lateralinden sitoplazmalarını kaybetmiş, düzensiz kenarlı veya bazen köşeli görünümündedir. Asinüsler ve duktuslar bazen ayrılmış, tek başına gibi görünse de genellikle normal epitele benzer şekilde dağılır. Bu yüzden her birim alana düşen asinüs sayısı normalden az görünür. Bu lezyonlara stroma, epitel veya lümende değişen oranlarda akut ve kronik inflamatuvar hücreler eşlik edebilir.

Postatrofik hiperplazi, önceleri lobüler hiperplazi olarak adlandırılan bu atrofi tipi de küçük büyütmede sıklıkla bazofilik görünür. Asinüsler çoğunlukla küçük, yuvarlaktır ve lobüler dağılım gösterir. Bunların merkezinde genellikle biraz daha büyük çaplı bir duktus bulunur. Lezyon birbirinin yakınında bulunan, küçük, çok sayıda asinüsten oluştuğu için normalden daha hiperplastik görünür. Basit atrofiye benzer şekilde stroma, epitel veya lümende az miktarda akut veya kronik inflamatuvar hücre izlenebilir.

Kistik basit atrofide asinüsler ya oldukça geniş çaplıdır (> 1mm) ya da daha küçük çaplı yuvarlaktır. Bu atrofi tipinde asinüsler basit bir genişlemenin aksine yuvarlak ve kist benzeri görünümde olmalıdır. Histolojik olarak asinüsler aralarında çok az bir stroma bırakacak şekilde sırsırta dizilirler. Lüminal hücrelerin sitoplazmaları büyük büyütmeyle bile zor seçilecek kadar azalır, görülebilenlerde ise genelde berraktır. Basit kistik atrofide inflamasyon genellikle az görülür.

Parsiyel atrofide lüminal hücreler diğer atrofi tiplerindeki kadar olmasa da normal hücrelerden daha dar sitoplazmalıdır. Lateralinden nükleusa doğru genişleyen sitoplazma nedeniyle küçük büyütmede basit atrofi ve PAH'da izlenen bazofilik görünüm parsiyel atrofide olmaz. Ancak asinüslerin yapısal dağılımı onlara benzer şekildedir.

2.7.2. Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

Prostat adenokarsinomlarında prekürsör rol oynayabilen prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) ilk olarak 1969 yılında intraduktal displazi adıyla tanımlanmıştır. 1986'da displazi yerine PİN terimi kullanılmaya başlanmıştır. PİN başlangıçta 1-3'e kadar derecelendirilmiş daha sonra düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Buna göre derece 1; düşük dereceli PİN (DDPİN)'e; derece 2 ve 3 YDPİN'e karşılık gelmektedir (1-3).

Histolojik olarak PİN küçük büyütmede, bir miktar stroma ile ayrılmış bazofilik glandlardan oluşur. Bu glandlar yapısal olarak normal glandlara benzer şekilde geniş, dallanmış ve papiller görünümde olup lüminal yüzeyleri dalgalıdır. Nükleer büyüme, kalabalıklaşma ve hiperkromazi ile amfofilik sitoplazma karakteristik özellikleridir. Nükleol belirginliği düşük dereceli PİN'i yüksek dereceliden ayıran en önemli bulgudur. Nükleolün ne derece ve nasıl belirgin olması gerektiğine dair kesin kriterler yoktur. Ancak YDPİN'de genellikle nükleol x20 büyütmede rahat görülebilecek büyüklükte olmalıdır ve bu nükleolü belirgin hücreler glandların en az %10'unda bulunmalıdır. DDPİN'de nükleuslar daha küçük, nükleol yok veya belirsiz, duktus ve asinüslerin bazal tabakaları intakt görünümündedir. Bu nedenle normal ve hiperplastik epitelden ayrımı zordur. YDPİN'de ise nükleus/sitoplazma oranı artmış daha uniform hücreler vardır. Nükleusta kromatin kabalaşması ve kümelenmesi sık görülür. Bazal tabaka hücreleri belirsiz, düzleşmiş ve kesintili olabilir. Bu da adenokarsinomdan ayrımını zorlaştırır (1-3,36,39).

YDPİN'in 'tufting' (kümelenen) , mikropapiller, kribriform ve düz olmak üzere dört yapısal paterni vardır. En sık görüleni 'tufting' paterndir (%97). Kribriform YDPİN'i kribriform adenokarsinomdan ayırmak da oldukça zordur. YDPİN'in taşlı yüzük hücreli, müsinoz, foamy, küçük hücreli nöroendokrin ve 'inverted' varyantları da bulunmaktadır (1,2,36,40).

YDPİN'in periferal yerleşimli orta-yüksek dereceli adenokarsinomların çoğunda prekürsör lezyon olduğu bildirilmektedir. Transizyonel zonda gelişen düşük dereceli adenokarsinomların ise YDPİN ile ilişkileri bulunmamaktadır (36).

2.7.3. Veziküla Seminalis

Özellikle biyopsilerde bulunan epitel parçacıkları, düşük dereceli prostat adenokarsinomu ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturmaktadır. Bu epiteldeki belirgin nükleer pleomorfizm ve sitoplazmik lipofuscin pigmentinin varlığı ile büyük oranda ayırım sağlanır. Veziküla seminalis epitelinde pleomorfizm ve pigmentasyonun belirgin olmaması ayırıcı tanı güçlüğüne neden olabilir. Bu durumda veziküla seminalis epitelinin PSA ve PAP ile negatif olması ve HMWCK pozitif bazal hücrelerin bulunması kesin ayrımı sağlar (35).

2.7.4. Paraganglion

Genellikle periprostatik dokuda nadiren prostat içinde olabilir. Berrak-amfofilik sitoplazmalı, hiperkromatik, nükleolü olmayan hücre yuvalarından oluşur. İğne biyopsilerinde oldukça nadir görülür. Radikal prostatektomi materyallerinde daha siktir, yanlış ekstraprostatik yayılım tanısı ve yüksek evreleme problemlerine neden olabilir. Tipik morfolojik görünümleri, nöroendokrin hücre belirleyicileri ve S100 ile pozitif boyanmaları ayrımı sağlar (35).

2.7.5. Bazal Hücre Hiperplazisi

Bazal hücre hiperplazisi genellikle transizyonel zonda görülse de bazen periferal zonda da görülebilir. Küçük, hafif berrak sitoplazmalı benign görünümlü solid epitel adacıklarından ibarettir. Hemen her zaman nodüler hiperplaziye (BPH) eşlik eder. Tipik bazal hücre hiperplazisinde hücreler çoğunlukla koyu renkli, dar sitoplazmalı, yuvarlak, oval veya hafif içsi-hiperkromatik nükleuslu hücreler olup belirgin nükleol içermezler. Nükleol belirginliği, nükleer büyüme ve hiperkromazi varsa atipik bazal hücre hiperplazisi olarak adlandırılır (2,35).

2.7.6. Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Atipik hiperplazi veya adenozis olarak da bilinen atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) sitolojik ve yapısal özellikleri düşük dereceli adenokarsinoma benzeyen, fokal, küçük (çoğu 5 mm'den küçük) asiner proliferasyonlardır. Genellikle transizyonel zonda yerleştiklerinden iğne biyopsilerinde nadir; TUR materyallerinde daha sık görülürler. Mikroskopik olarak AAH, kısmen düzgün sınırlı kendi içinde kaynaşmayan, yanyana dizilmiş glandlardan oluşur. Genellikle çevrede, nodüler hiperplazi alanları izlenir. AAH'yi adenokarsinomdan ayıran en önemli özellikler bazal tabakanın intakt veya kısmen kesintili olması, hücrelerin belirgin sitolojik atipi içermemesi ve nükleolün belirsiz veya küçük olmasıdır (1-3,35,41).

2.7.7. Nefrojenik Adenom (Metaplazi)

Nefrojenik adenom mesane ,üretra ve üreterler boyunca gelişebilen, nadir görülen benign proliferatif bir lezyondur. Genellikle taş, enstrümantasyon vb. travmalar sonrası ürotelyal irritasyon nedeniyle ortaya çıkar. Özellikle prostatik üretra ve altındaki prostatik stromanın tutulumu prostatik adenokarsinomla karışabilir. Mikroskopik olarak yassı, kolumnar veya kübik epitelle döşeli tübül, kordon veya papiller vejetasyonlar ile karakterizedir (35,42,43).

2.7.8. Verumontanum Mukozal Gland Hiperplazisi

Nisbeten uniform, yan yana bulunan bolca korpora amylyacea içeren yuvarlak glandlardan oluşur. Bazal hücre tabakası bulunur ve nükleer atipi ile belirgin nükleoller görülmez (35).

2.7.9. Mezonefrik Gland Hiperplazisi

Mezonefrik gland kalıntıları çok nadiren TUR materyallerinde görülürler. Bazen hiperplazi gösterir ve bu durumda glandlar tipik olarak küçük ve infiltratif görünimleri nedeniyle prostat adenokarsinomu ile karışabilirler (2,35).

2.8. İmmünohistokimya (İHK)

2.8.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

İlk olarak 1979'da keşfedilen PSA, formalinde fikse edilip parafine gömülmüş dokularda prostatik diferansiasyonu gösteren, monoklonal ve poliklonal antikörleri bulunan bir İHKsal belirleyicidir. PSA, prostatın tüm zonlarındaki nonneoplastik lüminal hücrelerin sitoplazmasında bulunur (1-4).

PSA, prostatın glandüler hücrelerine nispeten daha spesifik olduğu için çoğu prostat adenokarsinomunda yararlı bir belirleyicidir. Özellikle metastatik prostat adenokarsinomlarında primer tümörün saptanmasında PSA pozitifliği önemli bir ipucudur. Çoğu çalışmada, tümörün derecesi arttıkça ters orantılı olarak PSA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. PSA, prostat adenokarsinomunu, prostatatı sekonder olarak tutan diğer tümörlerden ayırt etmede de yararlıdır (1).

PSA aynı zamanda prostat karsinomunun; veziküla seminalis, ejakulatuvar duktus, nefrojenik adenom, mezonefrik duktus kalıntıları, Cowper bezleri, granümatöz prostatit ve malakoplakiden ayrımında da kullanılabilir. Monoklonal PSA antikoru ile veziküla seminaliste immünreaktivite izlenmezken poliklonal antikörle bazen immünreaktivite izlenebilir. PSA, bazal hücre belirleyicileri ile birlikte kullanıldığında intraglandüler bazal hücre proliferasyonlarını asiner hücrelerden; PİN'i bazal hücre hiperplazisi ve transizyonel hücre metaplazisinden ayırt ettirir. Yüksek dereceli adenokarsinomların az bir kısmı PSA mRNA ekspresyonu göstermesine rağmen PSA ile negatif boyanır. Bazı prostat karsinomları da radyoterapi ve androjen kesilme tedavisini takiben PSA immünreaktivite kaybederler. PSA negatif bazı yüksek dereceli adenokarsinomlar PSMA ve androjen reseptörleri ile pozitif boyanabilirler (1-3).

Üretral ve periüretral glandlar, ürotelyal glandüler metaplazi, anal glandlar, urakal kalıntılar ve nötrofiller de PSA ile pozitif boyanabilirler. Ayrıca ekstraprostatik tümörler ve tümör benzeri lezyonların bazıları; üretral, periüretral

adenokarsinom, mesane adenokarsinomu, penisin Paget hastalığı, tükürük bezi tümörleri, meme karsinomu, matür kistik teratom ve bazı nefrojenik adenomlar PSA ile immünreaktivite gösterebilir (1,2).

2.8.2. Prostat Spesifik Asit Fosfataz (PAP)

PAP, formalinde fikse edilip, parafine gömülmüş dokularda ekprese olur. Tanısal olarak kullanımı PSA ile benzerdir. PAP, primer olarak PSA negatif, şüpheli prostat karsinomlarında kullanılır. PAP ile immünreaktif olan ekstraprostatik dokular, pankreatik adacık hücreleri, hepatositler, gastrik parietal hücreler, bazı renal tübül epitel hücreleri ve nötrofillerdir. PAP, bazı nöroendokrin tümörler (pankreasın adacık hücre tümörleri, gastrointestinal karsinoidler), meme karsinomu, ürotelyal adenokarsinom, anal kloakojenik karsinom, tükürük bezi tümörleri ve matür teratom ile de immünreaktivite gösterebilir (1,3,44).

2.8.3. Bazal Hücre Spesifik Anti-Keratin (Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin, klon 34 β E12)

Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) prostatın sadece bazal hücrelerini boyar. Sekretuar ve stromal hücrelerde boyanma izlenmez. YDPİN'lerin %56'sında, invaziv karsinoma yakın, komşu glandlarda bazal hücreler kesintili görülebilir. Bu kesintinin miktarı PİN'in derecesi arttıkça artar. YDPİN odaklarının %52'sinde bazal tabakanın 1/3'ünden fazlasında kayıp olduğu saptanmıştır. Prostat karsinomunda bazal tabaka tamamen kaybolduğu için bu antikora boyanma izlenmez. Bazal hücre tabakasının kesintili olması inflamasyon, AAH ve PAH'da da olabilmektedir (1,2,45-50).

HMWCK; özellikle küçük şüpheli odaklarda malignite yönünden tanısal olmasa da genellikle faydalı bir immün belirleyicidir. Şüpheli odağın bazal tabakasını boyayarak aslında benign natürde olduğunu gösterir. Bu şekilde, karsinoma benzeyen ancak benign olan lezyonların doğru tanı almasına katkı sağlamış olur (1,2).

2.8.4. P63

P63, bazal hücre belirleyicisi olarak tanısal öneme sahip bir nükleer proteindir. Bazal tabaka hücrelerini belirlemede en az HMWCK kadar sensitif ve spesifiktir. Shah ve ark.nın yaptığı bir çalışmada p63'ün, bazal hücreleri belirlemede HMWCK'dan daha spesifik olduğu, özellikle TUR materyallerinde p63 boyamanın biraz daha avantajlı olduğu saptanmıştır (3,49).

Zhou ve ark. ise bazal tabakayı saptamak için bazal hücre kokteyli (HMWCK-p63) kullanarak, kokteylin bazal hücrelere daha sensitif olduğunu ve bu hücrelerdeki boyanma değişkenliğini azalttığını belirtmişlerdir. P63 ayrıca metaplastik solunum epiteli, meme ve bronşun myoepitelyal hücreleri, insan plasentasının sitotrofoblastlarını ve akciğerin yassı hücreli karsinomunu da boyar. AMACR, HMWCK ve p63 ile üçlü boyama son zamanlarda prostat karsinomu tanısında kullanılan standart boyama tekniği olmuştur (3,47,51).

2.8.5. α -Metilaçil-Koenzim A Rasemaz (P504S/AMACR)

P504S olarak da bilinen α Metilaçil Koenzim A Rasemaz, dallı zincirli yağ asitlerinin β oksidasyonunda görevli mitokondrial ve peroksizomal bir enzimdir. AMACR gen ürünü, doku 'microarray' ve c DNA 'subtraction' yöntemleriyle elde edilen sitoplazmik bir proteindir. Monoklonal ve poliklonal antikoları bulunmaktadır (3,10,42,43,52-66)

Yapılan ilk çalışmalarda prostat adenokarsinomlarının %97-100'ünün AMACR ile uniform ve kuvvetli pozitif boyandığı belirtilmiştir (3). AMACR genelde granüler sitoplazmik bir boyanma göstermektedir (10,42,43,52-64).

Jiang ve ark.nın bir çalışmasında da AMACR; karsinom odağı içeren 73 olgunun 69'unda boyanarak %94.5 sensitivite ve spesifite göstermiştir. Bu çalışmadaki malign glandlara komşu benign glandlarda ve 69 benign prostat dokusunda ise boyanma saptanmamıştır (61). Daha önceki bazı çalışmalarda ise AMACR-prostat karsinomu sensitivitesinin %83-100, spesifitesinin %88-100 arasında değiştiği saptanmıştır (61,64).

Çalışmalar arasındaki boyanma oranlarındaki bu farklılıkların, kullanılan antikörlerin farklı olmasından, doku fiksasyon ve takiplerinin, İHKsal boyama yöntemlerinin laboratuvarlara göre değişmesinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (64).

Prostat karsinomunun ‘foamy’ gland, psödohiperplastik, bazı atrofik varyantları ile tedavi almış prostat karsinomlarında AMACR ekspresyonu daha düşüktür (1). Farinola ve Epstein bir çalışmalarında 23 atrofik prostat karsinomunda AMACR antikoru çalışmış, olguların %69.6’sında pozitif , %30.4’ünde negatif boyanma saptamışlardır (66). Zhou ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ‘foamy’ gland ve psödohiperplastik prostat karsinomlarının AMACR ile boyanma oranını sırasıyla %62-68 ve %70-77 bulmuşlardır (63).

AMACR kansere daha spesifik olmasına rağmen YDPİN, AAH, bazı benign-atrofik glandlar, vezikula seminalis epiteli ve nefrojenik adenomda da pozitif boyanmalar saptanmıştır.(3,10,43,54,55,64). Ancak bunlardaki boyanma yoğunluğunun zayıf ve fokal olduğu ve hiçbir zaman malign glandlardaki kadar kuvvetli ve yaygın olmadığı vurgulanmaktadır (43).

Jiang ve ark.nın 137 prostat karsinomu ile yaptığı bir çalışmada ise karsinom odakları AMACR ile %100 boyanma gösterirken komşu benign ve hiperplastik glandlarda %12 oranında fokal ve zayıf boyanma saptanmıştır (62). Oysa Zhou ve ark.nın bir çalışmasında AMACR ile adenokarsinom odaklarında %83, YDPİN odaklarında %64 ve ilginç olarak atrofik odaklarda %36 oranında boyanma olduğu gösterilmiştir (54).

Yang ve ark. ise 40 AAH olgusu içeren bir çalışmada AMACR ile %7,5 oranında yaygın pozitif, %10 oranında fokal pozitiflik olduğunu belirtmişlerdir (10).

Rocca ve ark. bir çalışmalarında 100 prostat karsinomunun 96’sında (%96), 18 nefrojenik adenomun 14’ünde (%78) AMACR pozitifliği saptamışlar ve diğer bazı çalışmalarda nefrojenik adenomlarda boyanma oranının %58 ve %35 olduğunu belirtmişlerdir (42).

AMACR ekspresyonu sadece prostat ile sınırlı olmayıp, kolon-rektum başta olmak üzere bazı meme, over, mesane, akciğer, böbrek, mide karsinomlarında, malign melanom ve lenfomalarda da görülebilir (54,56-58).

2.8.6. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)

Prostat spesifik membran antijen, folat hidrolaz aktivitesine sahip glutamat karboksipeptidaz II olarak da bilinen bir tip II membran glikoproteinidir. PSA ve PAP'ın aksine sekretuar özelliği yoktur. Sağlıklı erkeklerde monoklonal antikolarla serumda da gösterilebilen ve prostat karsinomunda hedefe yönelik tedavide kullanılan yeni bir prognostik belirleyicidir. İlk monoklonal antikoru 7E11C5.3'tür. Daha sonra PSMA'nın eksternal domainine bağlanan birçok farklı monoklonal antikor geliştirilmiştir (8,68-70).

Serum PSMA değerlerinin artması prostat karsinomu ile ilişkilidir ve ileri evre kanser veya hormona dirençli durum ile korelasyon gösterir (1,69,71).

Ross ve ark.nın in situ hibridizasyon yöntemi ile yaptıkları bir çalışmaya göre artmış PSMA mRNA ekspresyonu ile yüksek dereceli prostat adenokarsinomu ve metastatik lezyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (9).

Wright ve ark.nın çalışmasına göre ise PSMA, özellikle az diferansiye ve metastatik prostat karsinomlarında fazla ekspresyon göstermesine rağmen, ekspresyonunun ekstrakapsüler ve nodal yayılım veya vezikula seminalis invazyonu ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (72).

PSMA ekspresyonu benign prostatik epitelden YDPİN ve adenokarsinoma kadar geniş bir aralıkta görülür ve boyanma, sitoplazmik ve fokal membranöz özelliktedir (71).

PSMA ekspresyonu prostat dışında normal duodenum mukozası, böbrek proksimal tübül epiteli, meme duktusları, tükürük bezleri ve beyin-beyincik dokusunda da saptanabilir (69,73). Ayrıca yapılan bir çalışmada 165 prostat karsinomu olgunun 157'sinde, 79 lenf nodu metastazının 72'sinde ve 7 kemik metastazının 7'sinde PSMA pozitifliği izlenirken; Silver ve ark.nın bir

alışmasında ise 18 kemik metastazının 8'inde PSMA pozitifliği saptanmıştır (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2007-2010 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında iğne biyopsisi ile prostat adenokarsinomu tanısı almış ve takiben radikal prostatektomi yapılmış 30 hasta alındı. Bu hastaların radikal prostatektomi materyallerine ait preparatlar patoloji arşivinden çıkarılıp tekrar incelendi. Olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlarda bulunan adenokarsinom, YDPİN, atrofik gland ve normal gland odaklarının olduğu kesitler ve bunlara uyan parafin bloklar seçildi. Seçme işlemi sırasında ayırıcı tanı güçlüğü olan alanlarda p63 (Thermo Scientific Mouse Monoclonal Antibody; Clone 63P02 Cat. #MS-1082-R7, 7.0ml, kullanıma hazır form) ve HMWCK (Thermo Scientific Mouse Monoclonal Antibody; Clone 34β E12 Cat. #MS-1447-R7, 7.0ml, kullanıma hazır form) immün boyaması yapıldı.

Her bir kesitte birden çok farklı odağın olmasına dikkat edildi. Adenokarsinom odaklarının histopatolojik olarak derecelendirilmesinde Gleason sistemi kullanıldı. Hazırlanan tüm kesitlere AMACR ve PSMA antikorları ile immün boyama yapıldı.

Bu parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler elde edildi İHKsal boyamada avidin-biyotin peroksidaz yöntemi ile AMACR (Thermo Scientific Rabbit Monoclonal Antibody; Clone 13H4 Cat. #RM-9130-R7 (7.0ml, kullanıma hazır form) ve PSMA (Thermo Scientific Rabbit Monoclonal Antibody; Clone SP29 Cat. #RM-9131-R7 (7.0ml, kullanıma hazır form) ve boyama kiti 'Ultra Tek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack' (Thermo Scientific, USA) kullanıldı.

Her iki antikorda da pozitif kontrol prostat adenokarsinomu idi. Negatif kontrol olarak primer antikor yerine phosphate buffer saline (PBS) kullanılarak diğer basamaklar aynen uygulandı.

Boyama yöntemi:

Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 27 °C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı.

1. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 3 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 °C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra 50 °C'de 30 dakika (dak.) süreyle ksilende deparafinize edildi.

2. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5'er dak. 80°,90° ve 96° lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.

3. Dehidratasyondan sonra 5 dak. distile su ve 10 dak. PBS solüsyonunda tutulan preparatlar endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırabilmek için 5 dak. hidrojen peroksit ile inkübe edildi.

4. PBS solüsyonunda 10 dak. tutulduktan sonra, dokudaki antijenleri ortaya çıkarabilmek için kesitler mutfak tipi, 3 kademeli mikrodalga fırında her iki antikor için de, önce 3. kademe ısıda 5 dak., sonra 2. kademe ısıda 15 dak. kaynatıldı. Kaynatma solüsyonu olarak pH değeri 8.4 olan EDTA tamponu kullanıldı. Takiben, 20 dak. aynı solüsyonlar içerisinde oda ısısında tutularak soğutuldu.

5. PBS solüsyonunda 10 dak. bekletilen kesitlere U-V blok ile 15 dak. inkübasyon uygulandı.

6. PBS solüsyonundan geçirilen preparatlar kullanıma hazır solüsyonları olan AMACR ve PSMA antikorları ile 27 °C'de 90 dak. nemli ortamda inkübe edildi.

7. Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 15 dak. oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dak. PBS'de tutuldu.

8. Streptavidin-Peroksidaz (Label) ile 15 dak. oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dak. PBS'de tutuldu.

9. Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC kromojen ve 2ml H₂O₂'li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyonla 20 dak. oda ısısında inkübe edildi.

10. Zıt boyama için 45 sn. süre ile Mayer'in Hematoksilen'in kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve gliserin jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Değerlendirme:

Çalışmada İHKsal boyama sonucunda AMACR ve PSMA'nın sitoplazmik ekspresyonları değerlendirildi. Brustmann H.'nin çalışmasındaki gibi skorlama yapıldı (74). Buna göre, boyanma yoğunlukları; negatif (boyanma yok), 1+ (zayıf boyanma), 2+ (orta boyanma), 3+ (kuvvetli boyanma) şeklinde değerlendirildi. Boyanan alanın yüzdeleri ise; %0-9 olduğunda 1, %10-49 olduğunda 2, %50-79 olduğunda 3 ve %80-100 olduğunda 4 olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu ve yüzde değeri çarpılarak adenokarsinom, YDPİN, atrofik glandlar ve normal gland odaklarının her biri için skorlar belirlendi. Skor 0-1; negatif veya düşük, skor 2-6; orta, skor 8-12; yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi. Elde edilen skorlar, kullanılan her antikor için istatistiksel incelemeye alındı.

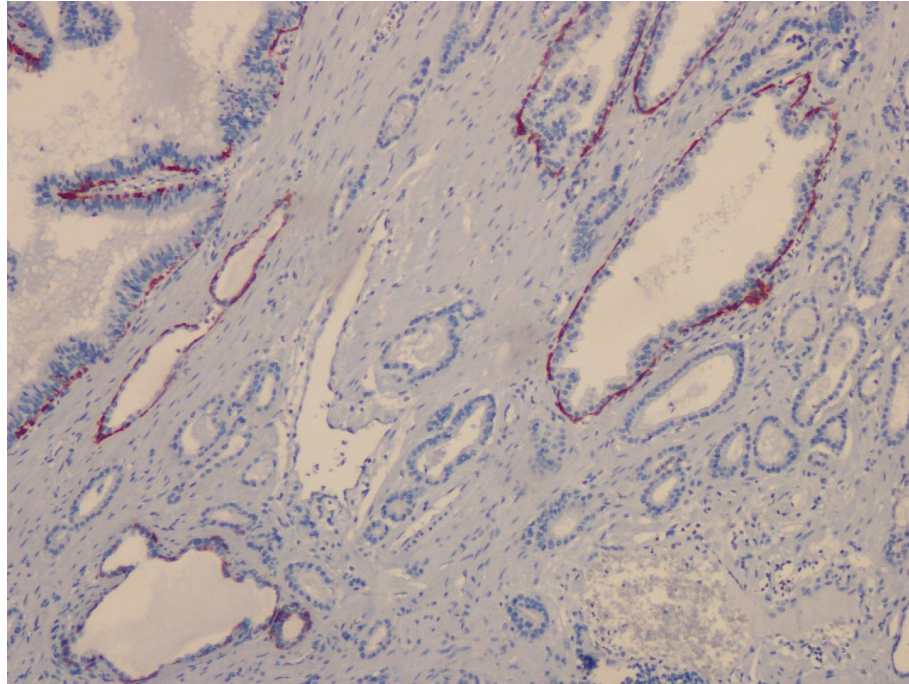
Çalışmanın verileri SPSS 14.0 (SPSS Inc, Chicago, II, America) programına yüklendi. Adenokarsinom, YDPİN, atrofi ve normal glandlardaki skorlar Kruskal Wallis ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Fark anlamlı bulunduğundan post hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. Adenokarsinom odaklarında Gleason skor ile AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. p=0,05 ve p=0,01 anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'ndan 05.05.2010 tarihinde 2010/66 sayılı 2010-02/15 karar nolu rapor ile alındı.

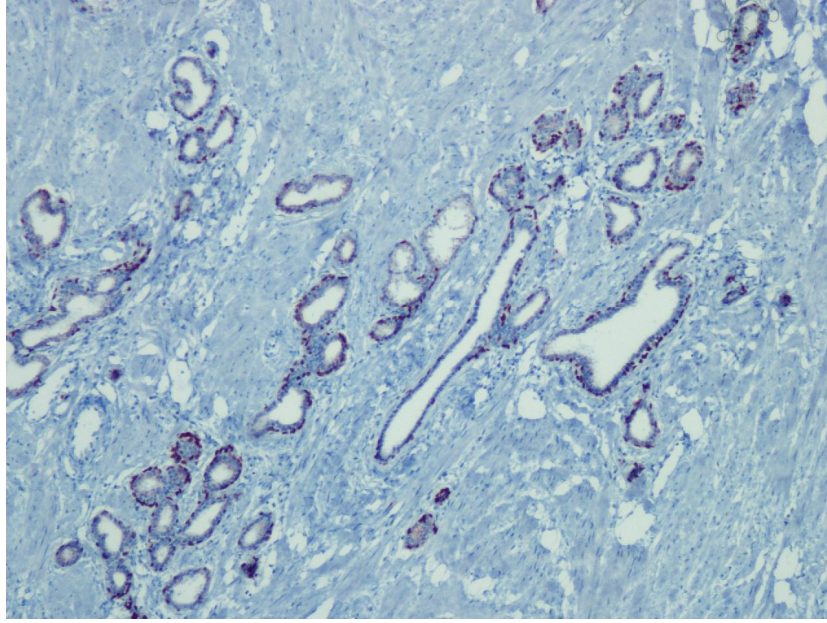
4. BULGULAR

Çalışma grubundaki 30 erkek hastanın yaşları 52-77 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $63,9 \pm 6,7$ idi. Otuz radikal prostatektomi materyalinin tümünde YDPİN, atrofik gland ve normal gland odakları bulunmaktaydı. YDPİN odaklarının tümü 'tufting' paterninde olup, 15 olguda ek olarak düz paternde YDPİN odakları da bulunmakta idi. Atrofik gland odakları ise basit ve kistik atrofi şeklinde olup, üç olguda ek olarak PAH odakları da bulunmakta idi.

Çalışma bloklarını seçerken iki olguda YDPİN odaklarını ve atrofik glandları adenokarsinom odaklarından ayırabilmek için p63 ve HMWCK boyamaları yapıldı. YDPİN ve atrofik glandlarda bazal hücre tabakasının varlığı gösterildi (Şekil 4.1, 4.2).

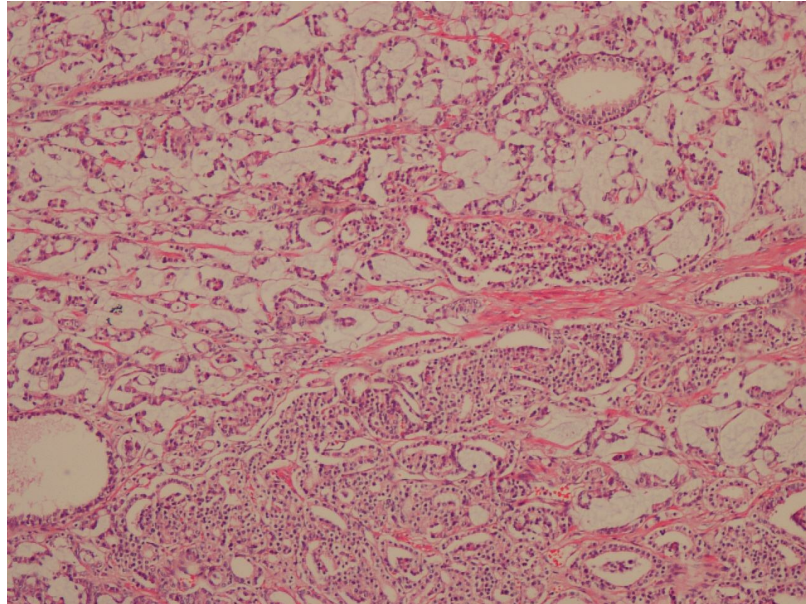


Şekil 4.1: YDPİN ve atrofik glandlarda bazal tabaka hücrelerinde HMWCK ile pozitif boyanma, adenokarsinom odağında bazal tabaka kaybı (HMWCK; x 100).

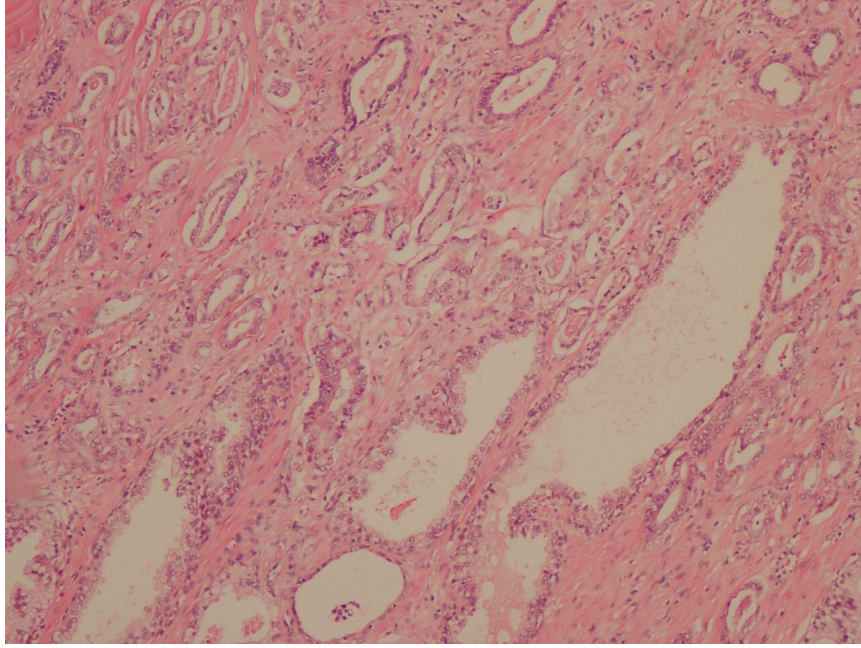


Şekil 4.2: PAH odağındaki atrofik glandlarda bazal tabaka hücrelerinde p63 ile pozitif boyanma (p63; x 100).

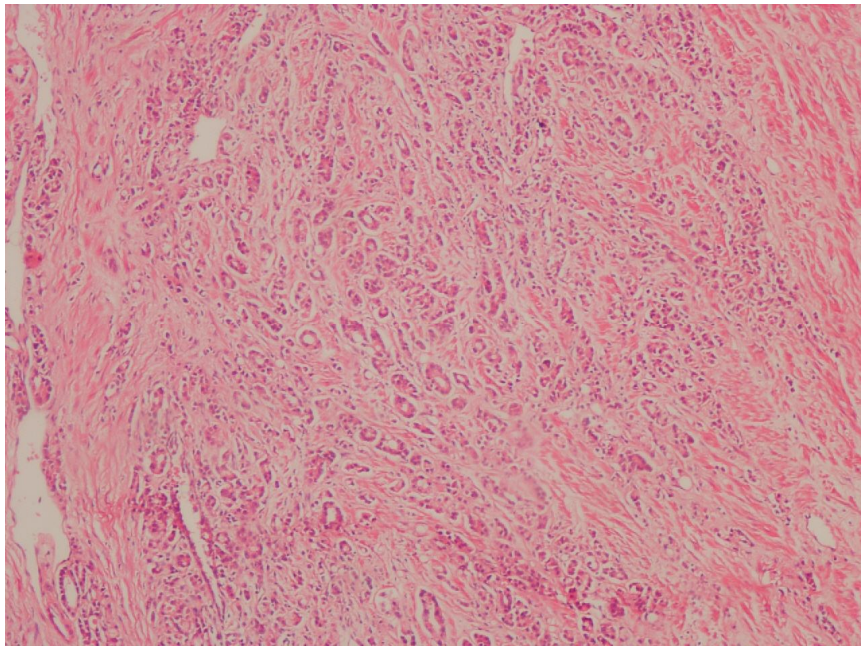
Adenokarsinomların Gleason skorları 7-9 arasında değişmekte olup, 14 (%46,6) olgu skor 8 (Şekil 4.3), 13 (%43,3) olgu skor 7, üç (%10) olgu ise skor 9 idi (Şekil 4.4, 4.5).



Şekil 4.3: Gleason skoru 8 (4+4) olan adenokarsinom odağı (H&E; x 100).



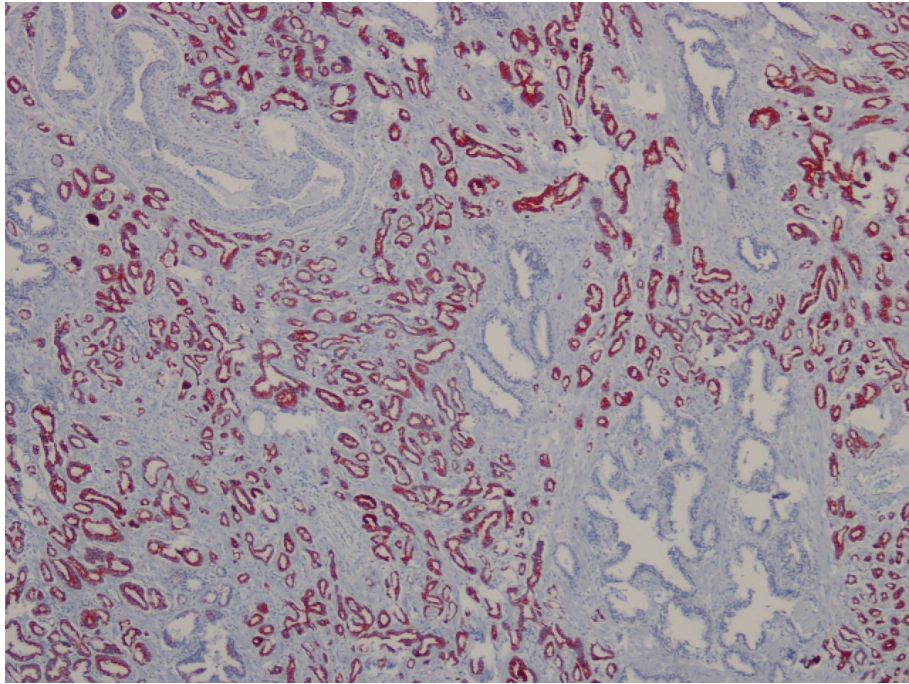
Şekil 4.4: Gleason skoru 7 (3+4) olan adenokarsinom odağı (H&E; x 100).



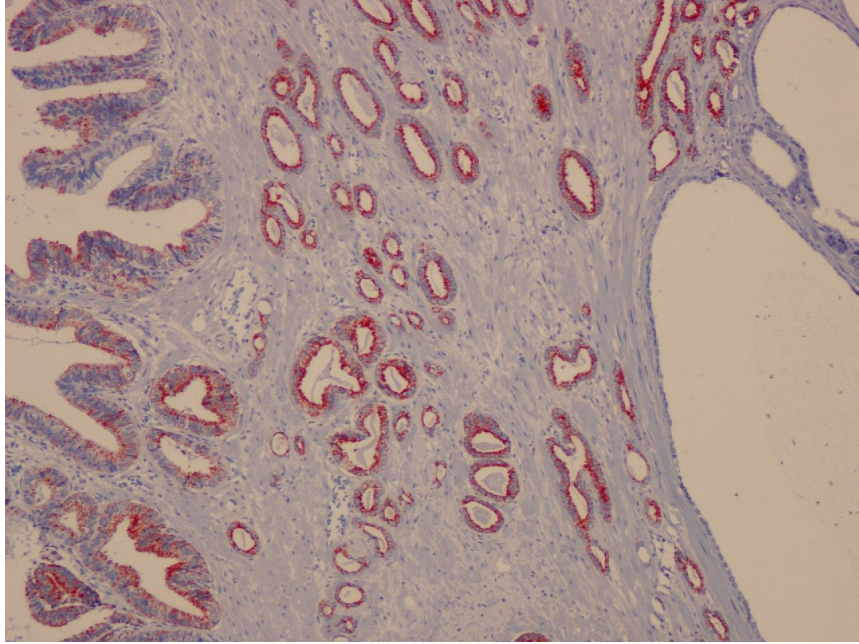
Şekil 4.5: Gleason skoru 9 (5+4) olan adenokarsinom odağı (H&E; x 100).

YDPİN, atrofik ve normal glandlar olguların tümünde adenokarsinom dışı alanlarda bulunmaktaydı. Adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal glandların bulunduğu alanlara AMACR ve PSMA antikörleri ile boyama işlemi uygulandı.

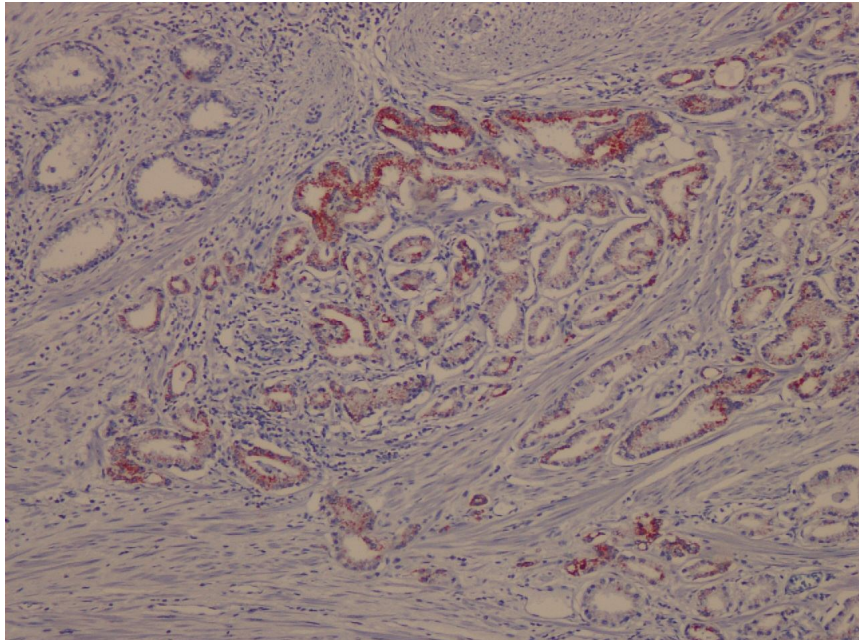
AMACR, adenokarsinom odaklarında 19 olguda 3+ (Şekil 4.6), 10 olguda 2+ (Şekil 4.7), bir olguda 1+ (Şekil 4.8) yoğunlukta boyandı. YDPİN odaklarında bir olguda 3+, dokuz olguda 2+ (Bkz. Şekil 4.7), 18 olguda 1+ (Şekil 4.9) yoğunlukta boyandı, iki olguda boyanma olmadı. Atrofik gland odaklarında dört olguda 1+ boyanma görüldü, 26 olguda boyanma olmadı (Bkz. Şekil 4.7). Normal gland odaklarında ise 14 olguda 1+ (Bkz. Şekil 4.9) boyanma olup, 16 olguda boyanma olmadı (Şekil 4.10).



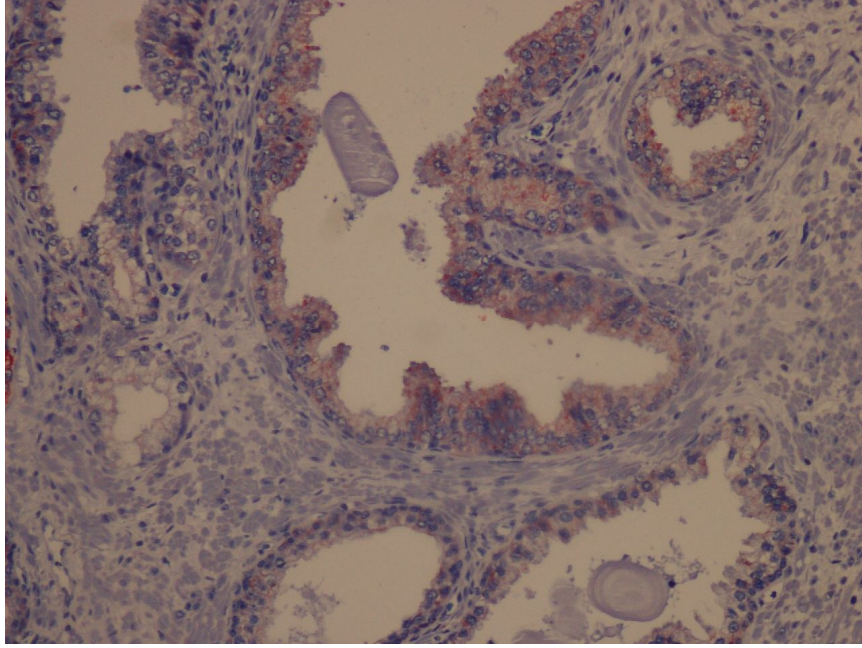
Şekil 4.6: Adenokarsinom odağında AMACR ile sitoplazmik 3+ boyanma, normal glandlarda negatif boyanma (AMACR; x 40).



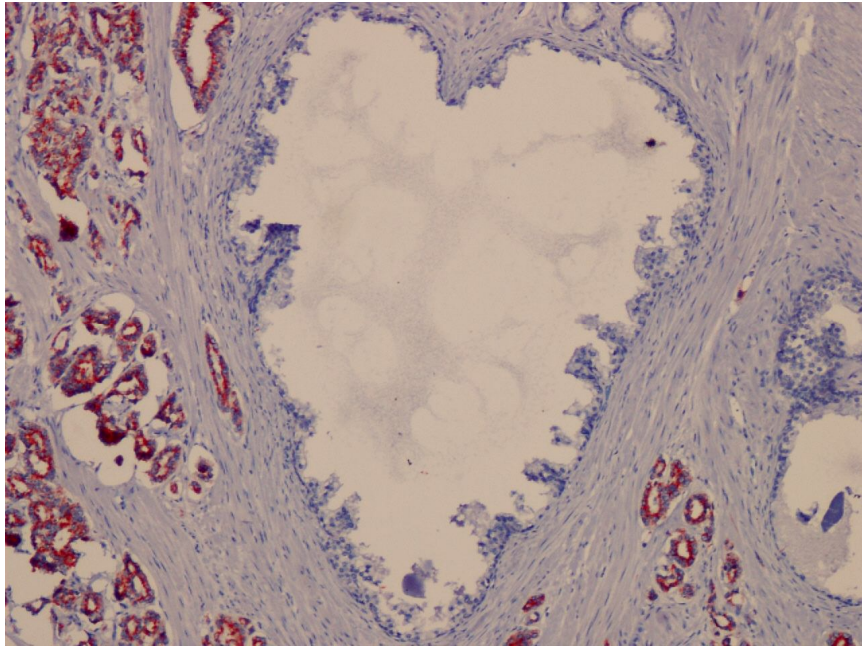
Şekil 4.7: Adenokarsinom ve YDPİN odaklarında AMACR ile sitoplazmik 2+ boyanma, atrofik glandlarda negatif boyanma (AMACR; x 100).



Şekil 4.8: Adenokarsinom odağında AMACR ile sitoplazmik 1+ boyanma (AMACR; x 100).

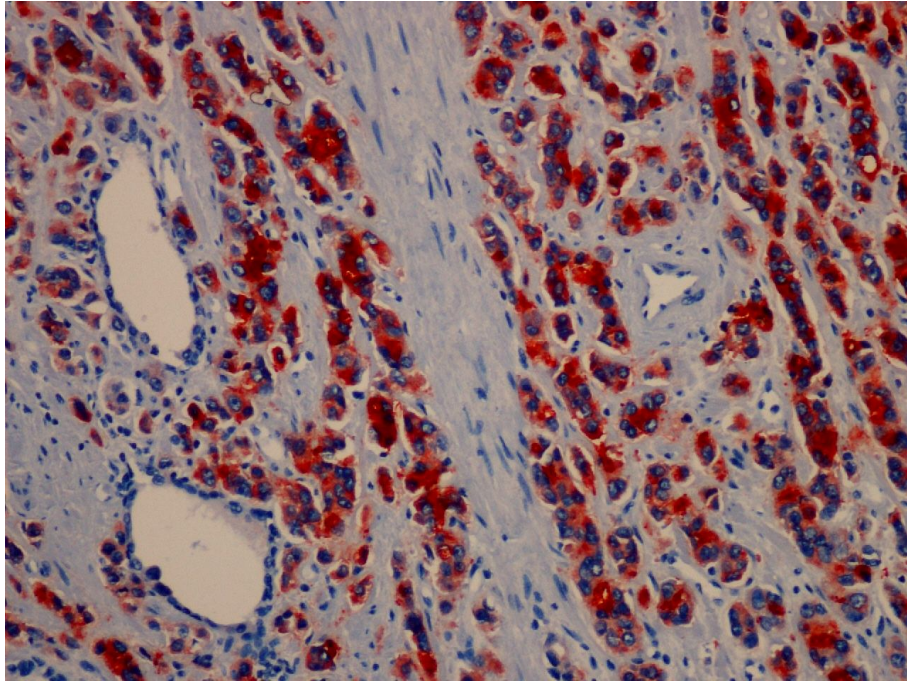


Şekil 4.9: YDPİN odağı ve normal glandlarda AMACR ile sitoplazmik 1+ boyanma (AMACR; x 200).

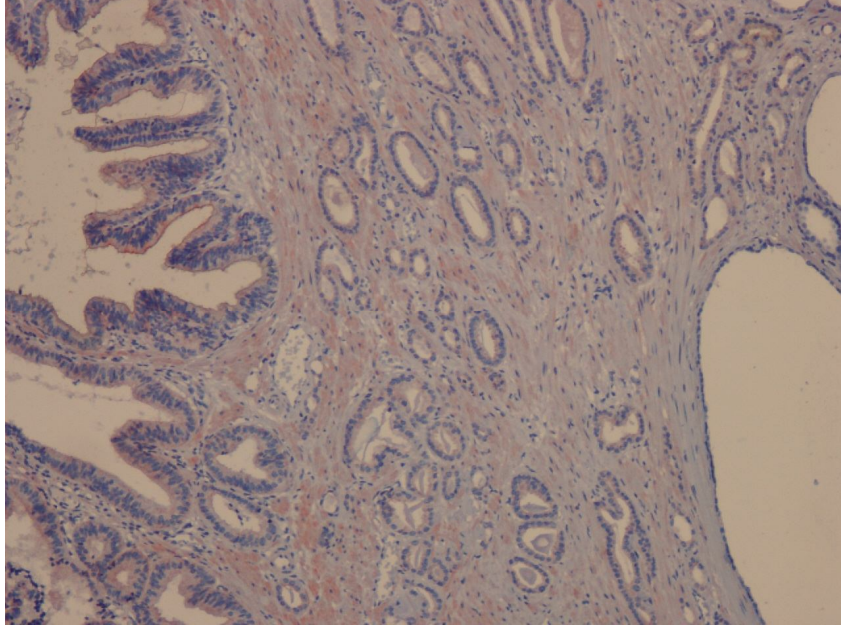


Şekil 4.10: Adenokarsinom odağında AMACR ile sitoplazmik 3+ boyanma, kistik genişleme gösteren normal glandda negatif boyanma (AMACR; x 100).

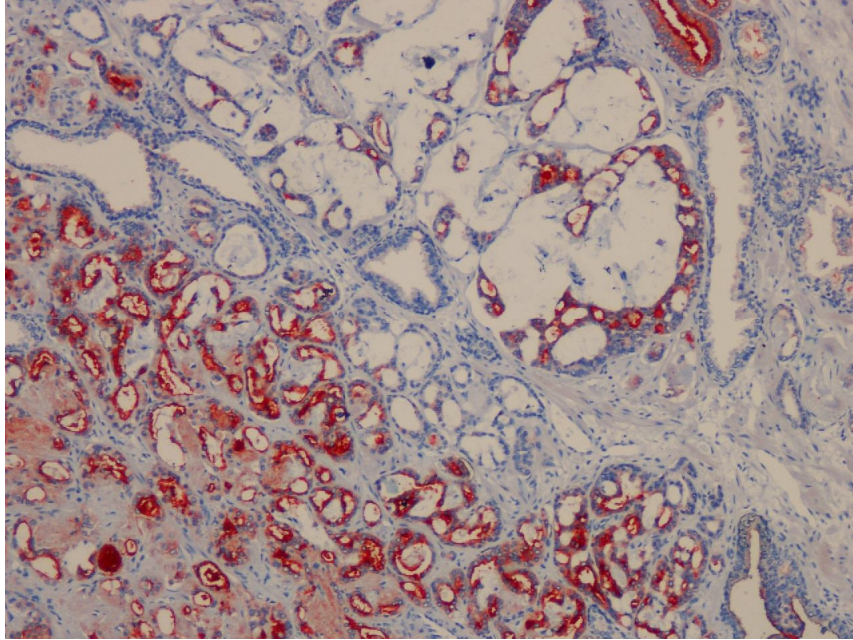
PSMA, adenokarsinom odaklarında dokuz olguda 3+ (Şekil 4.11), 13 olguda 2+, sekiz olguda 1+ (Şekil 4.12) yoğunlukta boyandı. YDPİN odaklarında dört olguda 2+, 24 olguda 1+ yoğunlukta boyandı, iki olguda boyanma olmadı. Atrofik gland odaklarında beş olguda 1+ boyanma görüldü, 25 olguda boyanma olmadı (Bkz. Şekil 4.12). Normal gland odaklarında ise dokuz olguda 1+ (Şekil 4.13) boyanma olup, 21 olguda boyanma olmadı.



Şekil 4.11: Adenokarsinom odağında PSMA ile sitoplazmik 3+ ve atrofik glandlarda negatif boyanma (PSMA; x 200).



Şekil 4.12: Adenokarsinom ve YDPİN odağında PSMA ile sitoplazmik 1+ ve atrofik glandlarda negatif boyanma (PSMA; x 100).



Şekil 4.13: Adenokarsinom odağında PSMA ile sitoplazmik 3+ ve normal glandlarda 1+ boyanma (PSMA; x 100).

Boyanma yoğunluğunun derecesine bakılmaksızın, boyanma varlığına göre değerlendirildiğinde, adenokarsinomu saptamada AMACR ve PSMA ekspresyonlarının her birinin sensitivitesi %100 olup, AMACR ekspresyonunun spesifitesi %49, PSMA ekspresyonunun ise spesifitesi %53 idi.

Skorlama sisteminde, negatif: 0-1, orta: 2-6 ve kuvvetli: 8-12 olarak değerlendirildiğinde, 30 adenokarsinom olgusundan 30'unun AMACR ile boyanma skoru orta ve yüksek olarak bulunurken, boyanma skoru negatif olan olgu yoktu. PSMA ile boyanma skoru ise 27 olguda orta ve yüksek, üç olguda negatif olarak saptandı. YDPİN olgularından AMACR boyanma skoru orta ve yüksek olan 22 olgu, negatif olan sekiz olgu; PSMA ile boyanma skoru orta ve yüksek olan 18 olgu, negatif olan 12 olgu mevcuttu. Otuz atrofik gland odağından 30'unda da AMACR boyanma skoru negatif olup, PSMA boyanma skoru ise 29 olguda negatif, bir olguda orta idi. Otuz normal gland odağının 28'inin AMACR boyanma skoru negatif, ikisinin orta iken, aynı odakların PSMA ile boyanma skorları 29 olguda negatif, bir olguda orta olarak bulundu. Buna göre AMACR boyanma skorunun sensitivitesi %100, spesifitesi %73; PSMA boyanma skorunun ise sensitivitesi %90, spesifitesi %79 olarak değerlendirildi.

Prostat dokusuna ait adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları Tablo 4.1'de gösterildi. Buna göre, adenokarsinom odaklarında AMACR ile ortalama boyanma skoru $9,8\pm 2,8$; PSMA ile ortalama boyanma skoru $6,1\pm 3,6$ olup, AMACR skoru kuvvetli, PSMA skoru orta grupta bulunmakta idi. YDPİN odaklarına ait AMACR ile ortalama boyanma skoru $2,3\pm 1,5$, PSMA ile ortalama boyanma skoru $1,9\pm 1,3$ olup her ikisi de orta skor grubunda yer almaktaydı. Atrofik ve normal gland odaklarında ise her iki boya ile de ortalama boyanma skoru sırasıyla $0,1\pm 0,3$ ile $0,5\pm 0,6$ arasında değişmekte olup tümü negatif skor grubunda idi.

Tablo 4.1: Karsinom, YDPİN, atrofi ve normal gland odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları.

	Karsinom (n=30)	YDPİN (n=30)	Atrofi (n=30)	Normal (n=30)
AMACR				
Ortalama boyanma skoru±SD	9,8±2,8	2,3±1,5	0,1±0,3	0,5±0,6
En küçük-en büyük	2-12	0-6	0-1	0-6
PSMA				
Ortalama boyanma skoru±SD	6,1±3,6	1,9±1,3	0,2±0,4	0,4±0,7
En küçük-en büyük	1-12	0-6	0-1	0-3

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal glandlar içeren odakların AMACR ile ortalama boyanma skorları arasındaki fark genel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: AMACR boyanma skorlarının karşılaştırılması.

	n	Ortalama	Standart sapma
Karsinom	30	9,80	2,77
YDPİN	30	2,26	1,46
Atrofi	30	,13	,34
Normal	30	,53	,62

KW= 96.56

$p=0,0001$

$p<0.05$ önemli

Adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının AMACR ile boyanma skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında karsinom odaklarının AMACR ile ortalama boyanma skoru YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($2,3\pm 1,5$; $0,1\pm 0,3$ ve $0,5\pm 0,6$ 'ya karşın $9,8\pm 2,8$; $p=0,0001$).

YDPİN odaklarının AMACR ile boyanma skorları atrofik ve normal gland odakları ile karşılaştırıldığında YDPİN odaklarının AMACR ile ortalama boyanma skoru atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($0,1\pm 0,3$ ve $0,5\pm 0,6$ 'ya karşın $2,3\pm 1,5$; $p=0,0001$).

Adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının PSMA ile ortalama boyanma skorları arasındaki fark genel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: PSMA boyanma skorlarının karşılaştırılması.

	N	Ortalama	Standart sapma
Karsinom	30	6,06	3,61
YDPİN	30	1,93	1,25
Atrofi	30	,16	,37
Normal	30	,36	,66

KW= 58.93

$p=0,0001$

$p<0,05$ önemli

Adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının PSMA ile boyanma skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında karsinom odaklarının PSMA ile ortalama boyanma skoru YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($1,9\pm 1,3$; $0,2\pm 0,4$; ve $0,4\pm 0,7$ ye karşın $6,1\pm 3,6$; $p=0,0001$).

YDPİN odaklarının PSMA ile boyanma skorları atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorları ile karşılaştırıldığında YDPİN odaklarının PSMA

ile ortalama boyanma skoru atrofik ve normal gland odaklarınınkinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($0,2\pm 0,4$ ve $0,4\pm 0,7$ 'ye karşın $1,9\pm 1,3$; $p=0,0001$).

İncelenen toplam 120 kesitte AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,01$).

Adenokarsinom odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,05$).

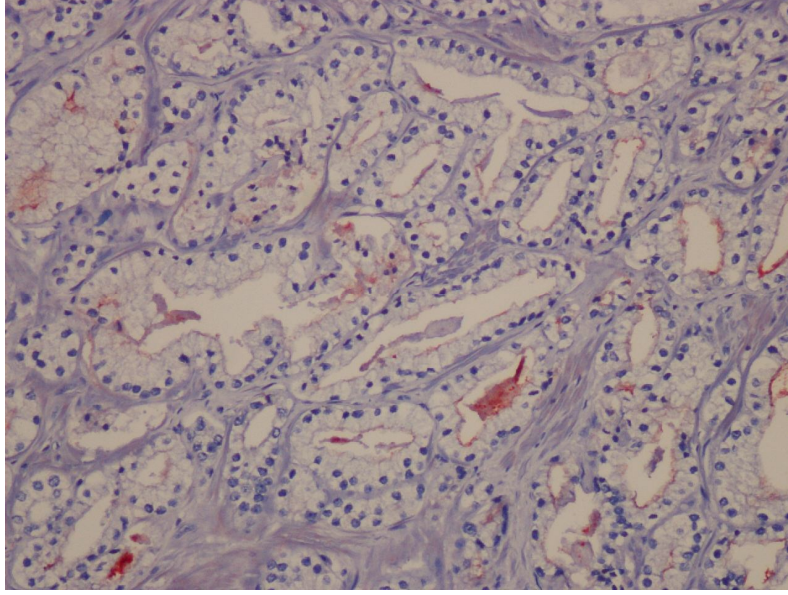
YDPİN odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Atrofik gland odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,01$).

Normal gland odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

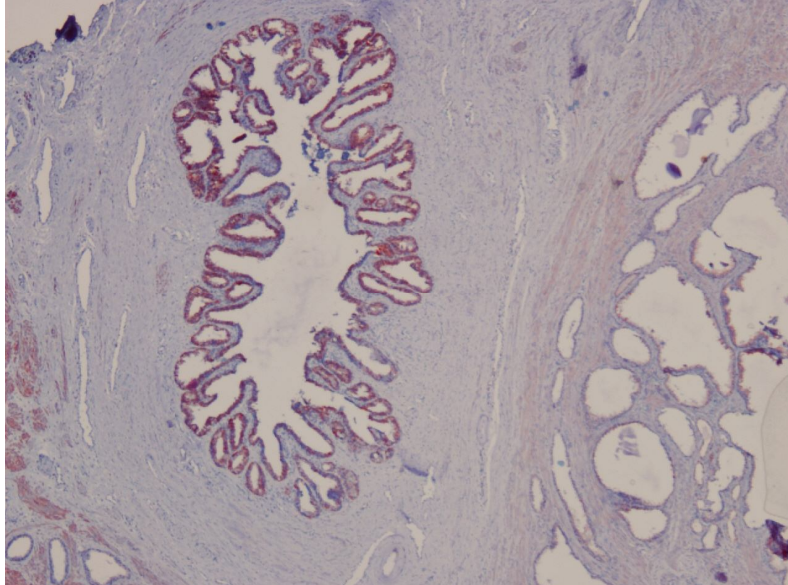
Adenokarsinom odaklarında Gleason skorları ile PSMA boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,05$). Ek olarak, Gleason skorları ile AMACR boyanma skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Bir olguda bulunan 'foamy' gland adenokarsinom odağında hem AMACR hem de PSMA ile çok zayıf yoğunlukta boyanma olması ilginçti (Şekil 4.14).

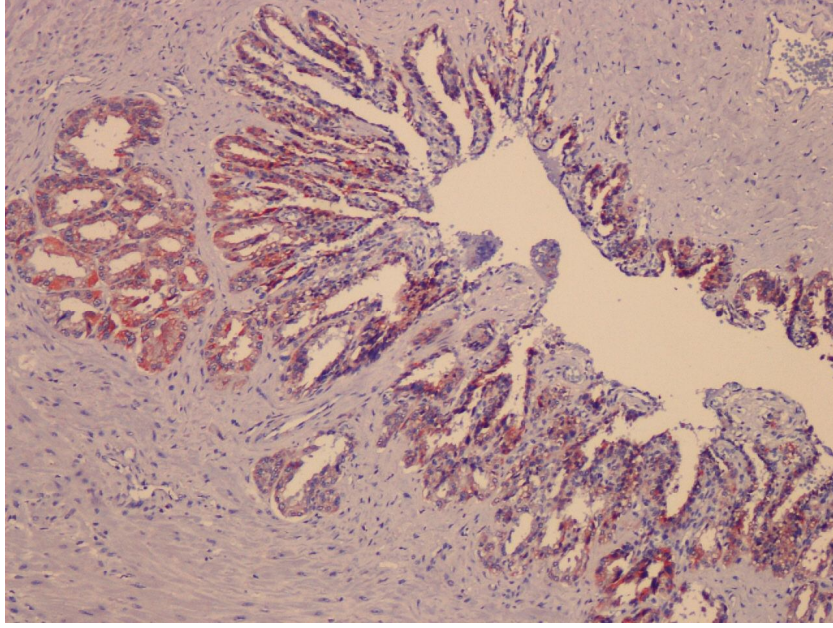


Şekil 4.14: Bir adenokarsinomda bulunan fokal 'foamy'gland karsinom odağında AMACR ile zayıf boyanma (AMACR; x 200).

Üç olguda kesitlerde bulunan veziküla seminalis epitelinde PSMA ve AMACR ile değişen yoğunlukta boyanma olması dikkati çekti (.Şekil 4.15 ve 16)



Şekil 4.15: Veziküla seminalis epitelinde PSMA ile pozitif boyanma, sağda prostat dokusu bulunmaktadır (PSMA; x 40).



Şekil 4.16: Veziküla seminalis epitelinde AMACR ile pozitif boyanma (AMACR; x 100).

Otuz olgudan 22'sinde perinöral invazyon olup, sekizinde görülmedi. Olgulardan sadece birinde lenfovasküler invazyon mevcut olup diğer olgularda saptanmadı. Ekstraprostatik yayılım sekiz olguda mevcut olup 22 olguda görülmedi. Cerrahi sınır invazyonu dokuz olguda pozitif olup 21 olguda negatifti. Beş olguda veziküla seminalis invazyonu mevcut olup 25 olguda görülmedi. Bölgesel lenf nodu örnekleme 30 olgudan 18'inde yapılmış olup bunlardan birinde sağ ve sol obturator lenf nodunda adenokarsinom metastazı tespit edildi. Kalan 17 olgudaki obturator ve iliak lenf nodu örneklemelelerinin hiçbirinde metastaz görülmedi.

Bu invazyon özellikleri yönünden karşılaştırıldığında, patolojik evre, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ancak cerrahi sınır invazyonu ile lenf nodu metastazı arasında ve ekstraprostatik yayılım ile veziküla seminalis invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,01$).

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanser olup, kanser nedeni ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Türkiye’de ise erkeklerde görülme sıklığı ve ölüme neden olma oranı en yüksek olan ikinci kanserdir (2,3,19). ABD, Avusturalya ve İskandinav ülkelerinde PSA ile taramaya bağlı olarak son zamanlarda prostat kanseri insidansı hızla artmıştır. 2004-2006 yılları arasında Türkiye’nin prostat kanseri insidansı 26.8/100.000’dir (20). Prostat kanseri batı ve kuzey ülkelerinde doğu ülkelerine göre daha fazla görülmektedir. Siyah ırkta beyazlardan daha sık görülmekle birlikte hormonal durum, genetik yatkınlık, aile öyküsü gibi faktörler de prostat kanseri oluşumunda etkilidir. Ailesinde baba veya kardeşinde prostat kanseri olanlarda gelişme riski aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksektir. Prostat karsinomu tanısı alan hastaların %75’inden çoğu 65 yaş veya üstü yaşlardadır. Nadir de olsa 35 yaş altında görülebilir ve oldukça agresif seyreder (1-3).

Tarama ve erken tanıda parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve serum PSA düzeyinden oluşan üçlü kombinasyon kullanılmaktadır. PSA, prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral prostatik epitel tarafından üretilir. Serum PSA düzeyinin 4 ng/ml’nin üstüne çıkması malign-benign ayrımı yaptırmaksızın patolojiktir. Tarama ve erken tanıda, herhangi bir risk faktörü (aile öyküsü, yaşanan coğrafi bölge, siyah ırk vs.) varsa 40 yaş, yoksa 50 yaş üzerindeki erkeklerde serum PSA düzeyi ölçülür. Buna göre muayene ve takipte şüpheli bulunan, serum PSA değeri 4 ng/ml’den yüksek olan kişilere TRUS eşliğinde iğne biyopsisi yapılması gerekir. Özellikle posterior ve posterolateral lobları içerecek şekilde en az 10-12 kadrandan biyopsi alınır. Biyopsi sonucunda adenokarsinom tanısı alan hastaya genel durumu ve yaşam beklentisi uygunsa radikal prostatektomi uygulanır (1,2,6,7).

Prostat adenokarsinomu asiner ve duktal olmak üzere ikiye ayrılır. Ancak prostat adenokarsinomlarının büyük kısmı asiner tiptir ve prostatın daha çok

periferal zonundan gelişir. Tümörün tanısında, perinöral invazyon, kollajenöz mikronodüller ve glomerülasyonlar tek başına yeterli olan kriterlerdir. Bu kriterler olmadığında, bazal hücre kaybı, özellikle küçük büyütmadaki yapısal özellikler, nükleer özellikler ve intralüminal özellikler gibi çeşitli kriterler ek olarak gerekli görülüyor ise İHKsal bulgular ile tanıya gidilir.

Tümörün histopatolojik değerlendirilmesinde ise Gleason derecelendirme sistemi kullanılır. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) paternler belirlenip 1'den 5'e kadar derecelendirilir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilir. Patern 1; en iyi diferansiasyonu, patern 5 ise en kötü diferansiasyonu gösterir (1-3,27).

Biyopsilerde primer paterne, az da olsa görülen en kötü patern eklenerek skor belirlenir. Radikal prostatektomi materyallerinde ise primer paterne sekonder patern eklenerek skor belirlenir. Az oranda olan üçüncü bir patern varsa bu da tersiyer patern olarak belirtilir (30,75).

Bu çalışmaya alınan radikal prostatektomi uygulanmış 30 hastanın yaş dağılımı 52-77 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $63,9 \pm 6,7$ idi. Olguların Gleason skorları 7-9 arasında değişmekle birlikte, 14 (%46,6) olgu skor 8, 13 (%43,3) olgu skor 7, üç (%10) olgu ise skor 9 idi. Skor 7 olan 13 olgudan yedisinin skoru 4+3, altısının skoru 3+4; skor 9 olan üç olgunun birinin skoru 5+4, ikisinin skoru 4+5 idi.

Prostat adenokarsinomunun ayırıcı tanısında atrofi, YDPİN, atipik adenomatöz hiperplazi, bazal hücre hiperplazisi gibi lezyonlar bulunmaktadır. Bunlardan özellikle periferal zon lokalizasyonunda sık görülen atrofi ve YDPİN odakları karsinomla karıştırılabilmektedir.

Prostatta atrofi yaygın ve fokal olmak üzere iki tipte görülür. Bunlardan sık olan fokal atrofi olup, basit, kistik, PAH ve parsiyel olmak üzere dört tipi tanımlanmıştır (35,38). Bu çalışmada 30 radikal prostatektomi materyalinin tümünde fokal atrofi odakları izlendi, bunlar yaygın olarak basit ve kistik atrofi şeklinde idi, üç olguda ise ek olarak PAH odakları da bulunmakta idi.

YDPİN, prostat adenokarsinomlarında prekürsör rol oynayabilen, yapısal ve nükleer özellikleri ile bazal hücre tabakasının intakt oluşu ile tanı konan bir lezyondur. Histopatolojik olarak 'tufting', mikropapiller, kribriform ve düz olmak üzere dört yapısal paterni bulunmaktadır (1-3,40).

YDPİN; radikal prostatektomi materyallerinin %59-100'ünde, TUR materyallerinin %2,3-33'ünde, iğne biyopsilerinin ise %0-24,6'sında saptanır. Yapılan bir çalışmaya göre biyopsi ile YDPİN tanısı almış hastalarda prostat adenokarsinomu gelişme riski %22 dir. Biyopside YDPİN içeren odakların sayısının yüksek olması ve tekrarlanan biyopsilerde de YDPİN tanısı alması hastada adenokarsinom gelişme veya eşlik etme riskini artırır (1,36). Çalışmada 30 radikal prostatektomi materyalinin tümünde YDPİN odakları bulunmaktaydı. Bunların tümü 'tufting' paterninde olup, yarısında ek olarak düz paternde YDPİN odakları da bulunmakta idi.

Nitekim bu çalışmada iki olguda ayırıcı tanı güçlüğü yaşandı ve bazal hücre belirleyicileri olan HMWCK ve p63 uygulanarak benign-malign ayrımı yapıldı. Adenokarsinomda bazal tabaka kaybı olduğundan, bazal hücre belirleyicileri ile karsinom odaklarında boyanma görülmemektedir. Bazal hücre belirleyicileri ayrımı kolaylaştırırsa da bazı durumlarda ayırıcı tanıda tek başına yeterli olamamaktadır (1-3,53,76).

Öyle ki Oliai ve ark. bir çalışmalarında 25 iğne biyopsisi ile bu hastalardan bazılarına ait dört radikal prostatektomi materyalini incelemiş, Gleason skorları 6 (3+3) olan bu olgulara HMWCK antikoruna ile immün boyama yapmışlardır. Sonuçta 25 iğne biyopsisinin 21'inde, adenokarsinom odaklarında bazal hücre dağılımı ve yamalı boyanma paterni, birinde kesintisiz boyanma, ikisinde zonal boyanma paterni (küçük glandlarda tek taraflı olarak) ve yalnız bir tanesinde tümöral hücrelerde ve birkaç bazal hücrede reaktivite tespit etmişlerdir. Dört radikal prostatektomi materyalinin ise üçünde HMWCK immünreaktivitesi saptamışlardır. Bunların ikisi bazal hücre dağılımı ve yamalı boyanma paterni gösterirken, biri tümöral hücrelerin reaktivitesidir (50).

Aslında literatürde HMWCK pozitifliği gösteren çok az sayıda prostat adenokarsinomu vardır ve bunların çoğu metastaz yapmış, Gleason skoru yüksek olan olgulardır. Bu şekilde tümöral hücrelerde bulunan yanlış pozitif boyanmanın nedeninin antijen 'retrieval' metodu olabileceği bildirilmektedir (77).

Ayrıca Ali ve Epstein'in birlikte yaptıkları bir çalışmada 20 iğne biyopsisi, 2 TUR materyali inceleyip (20 olgunun Gleason skoru 6, iki olgununki 8), olgulara önce HMWCK, sonra p63 boyaması yapmışlardır. Her iğne biyopsisinde 3-48 hücrede (ortalama 13 hücre), iki TUR materyalinde ise 10 ve 26 karsinom hücresinde HMWCK pozitifliği bulmuşlardır. Buna rağmen aynı olgulara uygulanan p63 antikoru, 18 olguda negatif boyanma göstermiştir. Kalan dört olgunun üçünde sırasıyla 1,1,2 hücrede, bir olguda da 5 karsinom hücresinde pozitif boyanma saptanmıştır. Bu son olguda HMWCK ile 4 hücrenin pozitif olduğu görülmüştür. Böylece bu iki belirleyicinin boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunup p63'ün prostatın bazal hücreleri için HMWCK'e göre daha spesifik olduğu sonucuna varılmıştır (78).

Buna karşın Zhou ve ark.nın bir çalışmalarında BPH tanısı olan dokuz TUR materyaline ait toplam 1350 prostat glandı doku 'microarray' yöntemiyle incelenmiş, transizyonel zon glandlarının, HMWCK, p63 ve bunlardan oluşan bazal hücre kokteyli ile değişen oranlarda boyanma paterni ve yoğunluğu gösterdiği belirtilmiştir. Histolojik olarak benign glandların HMWCK ile %2, p63 ile %6 ve kokteyl ile %2'sinde bazal tabaka kaybı olduğu görülmüştür. Ayrıca benign glandlardaki bazal hücrelerde, HMWCK ve p63 ile %1-8 oranında zayıf boyanma tespit edilirken, bazal hücre kokteyli ile hiç boyanma olmamıştır (47). Sonuç olarak bu çalışmadan, HMWCK, p63 ve bunların kokteylini kullanmanın, tek başına benign glandları karsinomdan tam olarak ayırt edemeyeceği anlaşılmaktadır.

Bu nedenle özellikle prostat adenokarsinom hücrelerine yönelik primer tümör belirleyicilerine gerek duyulmuştur. İlk kez 2000 yılında bulunan, mitokondrial ve peroksizomal bir enzim olan AMACR'ın sınırlı sayıdaki prostat karsinomu örneklerinde yüksek oranda ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir. Daha

sonraki çalışmalarda AMACR'ın gerçekten de lokalize ve metastaz yapmış prostat adenokarsinomlarında oldukça yüksek oranda, bazı YDPİN odaklarında ise daha düşük oranlarda pozitif boyandığı, normal glandlarda ise genelde boyanmadığı görülmüştür (57).

Jiang ve ark.nın 137 prostat karsinomu ile yaptığı bir çalışmada karsinom odakları AMACR ile %100 boyanma gösterirken komşu benign ve hiperplastik glandlarda %12 oranında fokal ve zayıf boyanma saptanmıştır (62).

Yine Jiang ve ark.nın başka bir çalışmasında 73'ü karsinom odağı, 69'u benign prostat dokusu içeren toplam 142 iğne biyopsi materyali incelenmiştir. AMACR, karsinom odağı içeren 73 olgunun 69'unda boyanarak %94.5 oranında sensitivite ve yüksek oranda spesifite göstermiştir. Bu olgulardaki malign glandlara komşu benign glandlarda ve 69 benign prostat dokusunda ise boyanma saptanmamıştır. Ayrıca bu glandlara eşlik eden küçük atrofik glandların hiçbirinde AMACR ile boyanma olmamıştır (61).

Buna karşın Zhou ve ark.nın bir çalışmasında AMACR ile adenokarsinom odaklarında %83, YDPİN odaklarında %64 ve ilginç olarak atrofik odaklarda %36 oranında boyanma olduğu gösterilmiştir. Benign glandların AMACR ile bazı çalışmalarda negatif veya düşük oranda, bazılarında ise daha yüksek oranda boyanmasının, kullanılan antikorun mono veya poliklonal olmasıyla ilgili olabileceği belirtilmiştir (54).

Diğer bazı çalışmalarda AMACR'ın prostat karsinomundaki sensitivitesinin %83-100, spesifitesinin %88-100 arasında değiştiği saptanmıştır. Galuzzi ve ark.nın 175'i konsültasyon materyali (140'ı tek merkezden, 35'i farklı merkezlerden), 34'ü kendi hastanelerine ait olan 209 iğne biyopsi materyali ile yaptıkları bir çalışmada prostat adenokarsinomu odaklarının ortalama %88'i AMACR pozitifliği göstermiştir. AMACR sensitivitesi; kendi hastanelerine ait olgularda %100, tek merkezden gelen materyallerde %87, farklı merkezden gelenlerde ise %80 olarak tespit edilmiştir. Çalışmalar ve merkezler arasındaki boyanma oranı farklarının, kullanılan antikorların farklı olmasından, doku

fiksasyon ve takiplerinin, İHK'sal boyama yöntemlerinin laboratuvarlara göre değişmesinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (64).

AMACR kansere daha spesifik olmasına rağmen YDPİN, AAH, bazı nefrojenik adenomlarda da pozitif boyanmalar gösterebilmektedir (3,64) Ancak bunlardaki boyanma yoğunluğunun zayıf ve fokal olduğu ve hiçbir zaman malign glandlardaki kadar kuvvetli ve yaygın olmadığı vurgulanmaktadır (43).

Yang ve ark. 40 AAH, 20 BPH, 20 düşük dereceli adenokarsinom olgusu içeren toplam 80 olgulu bir çalışmada AAH odaklarının AMACR ile %7,5 (üç olgu) oranında yaygın pozitif, %10 oranında (dört olgu) fokal pozitif, %82,5 oranında negatif boyandığını belirtmişlerdir. Pozitif boyanan yedi AAH odağının ikisinin adenokarsinoma komşu alanlarda olması ilginçtir. Ayrıca uygulanan HMWCK ile 40 AAH olgusunun tümünde bazal tabaka hücrelerinin kesintili-yamalı boyanma göstermiş olması da dikkat çekicidir (10).

Rocca ve ark. bir çalışmalarında ise 100 prostat karsinomuna ve aslında metaplastik bir lezyon olan 18 nefrojenik adenom olgusuna AMACR ve S 100A1 boyaması yapmışlar, 100 adenokarsinom olgusunun 96'sında (%96), 18 nefrojenik adenomun 14'ünde (%78) AMACR pozitifliği saptamışlardır. S 100A1 ile 18 nefrojenik adenomun 17'sinde (%94) sitoplazmik veya nükleositoplazmik boyanma görülürken, adenokarsinom odaklarında boyanma izlenmediğinden prostat adenokarsinomu ile nefrojenik adenomu ayırmada AMACR'ın tek başına ayırttırıcı olmayacağı, S 100A1'in daha yararlı olduğu kanısına varmışlardır. Diğer bazı çalışmalarda ise nefrojenik adenomların AMACR ile boyanma oranları %58 ve %35 olarak bulunduğunu belirtmişlerdir (42).

Prostat karsinomunun 'foamy' gland, psödohiperplastik, bazı atrofik varyantları ile tedavi almış prostat karsinomlarında AMACR ekspresyonu daha düşüktür. Atrofik varyant, neoplastik hücreler dar sitoplazmaları nedeniyle benign atrofiyi andırırlar. Büyük benign glandlar arasında infiltratif gelişim göstermiş küçük atrofik glandlar, komşu tipik asiner adenokarsinom varlığı ve atrofik fokusda en azından bazı hücrelerde iri, eozinofilik, belirgin nükleolün saptanması adenokarsinom tanısı lehine özelliklerdir. Psödohiperplastik varyantta neoplastik

glandlar benign prostat glandlarına benzer şekilde geniş dallanmalar ve papiller yapılar içerir. Hücrelerdeki sitolojik atipi ve İHKsal olarak bazal hücre kaybının gösterilmesi benign glandlardan ayırmada yardımcıdır ‘Foamy’ gland varyant ise geniş köpüksü sitoplazma ve oldukça düşük nükleus/sitoplazma oranına sahip glandüler hücreler ile karakterizedir. Sitoplazma ksantomatöz görünmesine rağmen lipid içermez, ancak boş vakuollerden ibarettir. Prostat adenokarsinomunun tipik sitolojik özellikleri olan iri nükleus ve belirgin nükleol sıklıkla yoktur. Bu durum lezyonun özellikle biyopsi materyallerinde tanınmasını zorlaştırır. Nükleus tipik olarak küçük ve hiperkromatiktir. Bu nedenle yanlışlıkla benign olarak tanı alabilir (1,3,63).

Farinola ve Epstein bir çalışmalarında 23 atrofik prostat karsinomunda AMACR antikorunu çalışmış, olguların %69.6’sında pozitif, %30.4’ünde negatif boyanma saptamışlardır. Nadir olan atrofik varyant prostat adenokarsinomunun atrofik glandlardan ayırımında AMACR’ın hem sensitivite hem de spesifitesinin asiner adenokarsinoma göre çok daha düşük olduğunu ve böyle bir durumda çok daha dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır (66).

Zhou ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ‘foamy’ gland ve psödohiperplastik prostat karsinomlarının AMACR ile boyanma oranlarını sırasıyla %62-68 ve %70-77 bulmuşlar ve bu oranların asiner adenokarsinoma göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Morfolojik ve diğer İHKsal bulguların daha dikkatli değerlendirilmesini önermişlerdir (63).

Bu çalışmada 30 adenokarsinom, 30 YDPİN, 30 atrofik gland ve 30 normal gland odağında AMACR boyaması uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi çarpılarak boyanma skorları elde edildi. Buna göre AMACR, adenokarsinom odaklarında 19 olguda 3+, 10 olguda 2+, bir olguda 1+ yoğunlukta boyandı. YDPİN odaklarında bir olguda 3+, dokuz olguda 2+, 18 olguda 1+ yoğunlukta boyandı, iki olguda boyanma olmadı. Atrofik gland odaklarında dört olguda 1+ boyanma görüldü, 26 olguda boyanma olmadı. Normal gland odaklarında ise 14 olguda 1+ boyanma olup, 16 olguda boyanma olmadı.

Boyanma olup olmamasına göre değerlendirildiği zaman, adenokarsinomu saptamada AMACR ekspresyonunun sensitivitesi %100 olup, spesifitesi %49 idi.

Boyanma skorlarına göre değerlendirildiğinde ise, 30 adenokarsinom olgusundan 30'unun AMACR ile boyanma skoru orta ve yüksek olarak bulunurken, boyanma skoru negatif olan olgu yoktu. Otuz YDPİN olgusundan AMACR boyanma skoru orta ve yüksek olan 22 olgu, negatif olan sekiz olgu mevcuttu. Otuz atrofik gland odağından 30'unda da AMACR boyanma skoru negatif olup, 30 normal gland odağının 28'inin AMACR boyanma skoru negatif, ikisinin orta idi. Buna göre AMACR boyanma skorunun sensitivitesi %100, spesifitesi %73 olarak değerlendirildi.

Adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının AMACR ile boyanma skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında, karsinom odaklarının AMACR ile ortalama boyanma skoru YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından; YDPİN odaklarının AMACR ile boyanma skorları ise atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarında orta ve zayıf yoğunlukta, düşük yüzde ve düşük skorlu da olsa AMACR ekspresyonunun olması ayırıcı tanıda AMACR'ın tek başına yeterli olamayacağını bir kez daha gösterdi.

Bir olguda 'foamy' gland karsinom odağında AMACR ile ekspresyonun çok zayıf yoğunlukta olması, bu varyantın değerlendirilmesinde ve tanısında morfolojik ve diğer İHKsal bulguların desteğine ihtiyaç duyulacağını bu çalışmada da gösterdi.

AMACR ekspresyonu sadece prostat ile sınırlı olmayıp, kolon-rektum başta olmak üzere bazı meme, over, mesane, akciğer, böbrek, mide karsinomlarında, malign melanom ve lenfomalarda da görülebilir (54-58). Nitekim Zhou ve ark. da kolorektal adenokarsinomlarda %92, bunların prekürsörü olan kolorektal adenomlarda %75 oranında AMACR ekspresyonu saptamışlardır (54). Harvey ve ark ise evresi pT3b olan 57 radikal prostatektomi materyaline AMACR/p63 kokteyli, PSA ve PAP uygulamışlar, kesitlerde bulunan veziküla

seminalis epitelinde AMACR, PSA ve PAP ile boyanma tespit etmemişlerdir. Ancak ilginç olarak veziküla seminalisin bazal hücrelerinin %100 oranında p63 ile nükleer pozitiflik gösterdiğini vurgulamışlardır (67).

Oysa bu çalışmada seçilen kesitlerden üçünde rastlantısal olarak bulunan veziküla seminalis epitelinin değişen oran ve yoğunluklarda AMACR pozitifliği gösterdiği dikkati çekti. Bu durum, özellikle prostat iğne biyopsilerinde ayırıcı tanı gücünü oluşturabilen veziküla seminalis epitelinin tek başına AMACR ekspresyonu ile değerlendirmenin yanlış pozitif tanıya neden olabileceğini ortaya koydu.

Beach ve ark. 186 prostat iğne biyopsisi ve invaziv ürotelyal karsinomu olan 6 mesane spesmenine (biri TUR, beşi sistektomi) AMACR uygulamışlar, prostat adenokarsinomlarında %82, mesanenin ürotelyal karsinomlarında %100 boyanma tespit etmişlerdir (56).

Nassar ve ark.nın çeşitli dokuların karsinomlarında doku 'microarray' yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışmada AMACR antikoru uygulanmış ve sadece yaygın granüler sitoplazmik ve/veya yoğun sitoplazmik boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre, prostat adenokarsinomunda %89,5 (34/38), kolon adenokarsinomunda %44,8 (13/29), akciğer adenokarsinomunda %14,3 (4/28), melanomda %9,5 (2/21), endometrium adenokarsinomunda %7,4 (2/27) ve meme karsinomunda %3,2 (3/94) oranında pozitiflik bulunmuştur (57).

Truong ve ark. ise doku 'microarray' yöntemiyle hazırladıkları 220 mide adenokarsinomu örneğine AMACR uygulamış ve 220 olgunun 141'inde (%64) pozitif boyanma saptamışlardır (58).

Bunlara göre AMACR'ın, özellikle prostat iğne biyopsilerinde tanıda bazal hücre belirleyicilerine ek olarak kullanıldığında oldukça değerli olmasına rağmen, metastatik prostat adenokarsinomu tanısında yanıltıcı olabileceği söylenebilir.

Görüldüğü gibi, bugün için rutin kullanımda olan AMACR sadece tümöre özgü olmayıp, bazen YDPİN, normal ve atrofik glandlarda da boyanabildiğinden

HMWCK ve/veya p63'ü de içeren ikili-üçlü bir panele ihtiyaç duyulmaktadır (1,2,10,11). Buna rağmen ayırıcı tanı gücü hala tam olarak çözülebilmemiş değildir. Bu nedenle çözümü sağlayabilecek başka belirleyicilere ihtiyaç vardır.

Prostat spesifik membran antijen (PSMA), folat hidrolaz aktivitesine sahip glutamat karboksipeptidaz II olarak da bilinen bir membran glikoproteindir. PSA ve PAP'ın aksine sekretuar özelliği yoktur, yapısal bir proteindir. Sağlıklı erkeklerde monoklonal antikolarla serumda da gösterilebilen ve prostat kanserinde hedefe yönelik tedavide kullanılan yeni bir prognostik belirleyicidir (8,68-70). Serum PSMA değerlerinin artması prostat kanserine ilişkilidir ve ileri evre kanser, nüks kanser ve hormona dirençli durum ile korelasyon gösterir (1,69,71).

Joung ve ark.nın yakın zamandaki bir çalışmalarında, radikal prostatektomi uygulanmış hastaların periferik kanlarında RT-PCR yöntemiyle PSMA mRNA saptanmasının büyük olasılıkla biyokimyasal rekürrens göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (79).

Daha yakın tarihli bir çalışmada ise Minner ve ark. doku 'microarray' yöntemiyle elde ettikleri prostat adenokarsinomları ile prostat ve diğer bazı mezenkimal, yüzeysel ve solid organlara ait 76 farklı normal dokuda İHKSsal olarak PSMA ekspresyonlarını incelemişler, prostat kanserli olgulara PSMA'ya ek olarak Ki-67 ve HER2 immün boyaması yapmışlardır. Buna göre normal prostat dokusunda PSMA ekspresyonu bulunurken, diğer dokuların hiçbirinde immün reaktivite izlenmemiştir ve prostat adenokarsinomundaki ekspresyonun normal prostat dokusundan çok daha fazla olduğu görülmüştür. PSMA ekspresyonu ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, kuvvetli HER2 ve PSMA ekspresyonu gösteren tümörlerde prognoz daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca güçlü PSMA ekspresyonu gösteren prostat adenokarsinomlarının kötü tümör fenotipi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (69).

Ross ve ark. 136 prostat adenokarsinomunda İHKSsal olarak, sınırlı sayıda normal prostat dokusu, PİN, primer ve metastatik prostat kanserinde in situ hibridizasyon yöntemleri ile PSMA ekspresyonunu araştırmışlardır. Normal

epitelde, PİN epiteli ve malign epitelde PSMA mRNA'nın eksprese edildiğini, ancak PİN ve tümörlerin normal epitelde çok daha fazla ekspresyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ek olarak PSMA ekspresyonunun tümör derecesi, evresi, DNA ploidi durumu ve hastalık nüksü ile korele olduğunu göstermişlerdir (9).

Wright ve ark.nın çalışmasına göre ise PSMA, özellikle az diferansiye ve metastatik prostat kansinomlarında fazla ekspresyon göstermesine rağmen, ekspresyonunun ekstrakapsüler ve nodal yayılım veya vezikula seminalis invazyonu ile ilişkili olmadığı tesbit edilmiştir (72).

Bostwick ve ark.nın çalışmasında benign epitelin ortalama %69.5'i, YDPİN odaklarının ortalama %77.9'u, adenokarsinom odaklarının ise ortalama %80.2'si PSMA ile zayıftan kuvvetliye değişen oranlarda kuvvetli sitoplazmik boyanma göstermiştir. En yoğun ve yaygın boyanma kansinomlarda izlenmiş olup, bunlar da özellikle Gleason paterni 4 ve 5 olan yüksek dereceli tümörlerdir. Patern 3 veya düşük-‘intermediate’ dereceli tümörlerde ise boyanma yamalı, heterojen ve daha zayıftır. Sonuç olarak çalışmada YDPİN ve adenokarsinomların PSMA ile immünreaktivite normal glandlara göre daha kuvvetli ve yaygın olup, bu durumun normal glandlara göre YDPİN ve az diferansiye adenokarsinomda ekspresyonu azalan ve negatif olabilen PSA ekspresyonunun aksine bir durum olduğunu vurgulamışlardır (71).

Bu çalışmada 30 adenokarsinom, 30 YDPİN, 30 atrofik gland ve 30 normal gland odağında PSMA boyaması uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi çarpılarak boyanma skorları elde edildi. Buna göre PSMA, adenokarsinom odaklarında dokuz olguda 3+, 13 olguda 2+, sekiz olguda 1+ yoğunlukta boyandı. YDPİN odaklarında dört olguda 2+, 24 olguda 1+ yoğunlukta boyandı, iki olguda boyanma olmadı. Atrofik gland odaklarında beş olguda 1+ boyanma görüldü, 25 olguda boyanma olmadı. Normal gland odaklarında ise dokuz olguda 1+ boyanma olup, 21 olguda boyanma olmadı. Boyanma olup olmamasına göre değerlendirildiği zaman, adenokarsinomu saptamada PSMA ekspresyonunun sensitivitesi %100 olup, spesifitesi %53 idi.

Boyanma skorlarına göre değerlendirildiğinde ise, 30 adenokarsinom olgusundan 30'unun PSMA ile boyanma skoru 27 olguda orta ve yüksek olarak bulunurken, üç olguda negatifti. Otuz YDPİN olgusundan PSMA boyanma skoru orta ve yüksek olan 18 olgu, negatif olan 12 olgu mevcuttu. Otuz atrofik gland odağından 29'unda PSMA boyanma skoru negatif olup, bir olguda orta idi. Otuz normal gland odağının 29'unun PSMA boyanma skoru negatif, birinde ise orta idi. Buna göre PSMA boyanma skorunun sensitivitesi %90, spesifitesi %79 olarak değerlendirildi.

Adenokarsinom, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının PSMA ile boyanma skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında, karsinom odaklarının PSMA ile ortalama boyanma skoru YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından; YDPİN odaklarının AMACR ile boyanma skorları ise atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak, YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarında orta ve zayıf yoğunlukta, düşük yüzde ve düşük skorlu da olsa PSMA ekspresyonu olmasının ayırıcı tanıda PSMA'nın tek başına yeterince güvenilir olmadığını gösterdi.

Bu çalışmada adenokarsinom odaklarındaki PSMA ekspresyonu ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, Minner ve ark., Ross ve ark. ve Wright ve ark.nın çalışmalarındakine benzer şekilde tespit edildi (9,69,72). Ayrıca PSMA ekspresyonu ile ekstraprostatik yayılım, pozitif cerrahi sınırlar, veziküla seminalis invazyonu ve nodal durum ile ilişkinin olmaması da literatür bilgileri ile uyumlu idi (69, 72).

PSMA ekspresyonu prostat dışında normal duodenum mukozası, böbrek proksimal tübül epiteli, meme duktusları, tükürük bezleri ve beyin-beyincik dokusunda da saptanabilir (69,73).

Bu çalışmada da seçilen kesitlerden üçünde rastlantısal olarak bulunan veziküla seminalis epitelinin değişen oran ve yoğunluklarda PSMA ekspresyonu gösterdiği görüldü.

Ayrıca yapılan bir çalışmada prostat karsinomu olan hastalarda 165 primer tümörün 157'sinde, 79 lenf nodu metastazının 72'sinde ve 7 kemik metastazının 7'sinde PSMA pozitifliği izlenirken; Silver ve ark.nın bir çalışmasında ise 18 kemik metastazının 8'inde PSMA pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada bunların dışında 35 prostat, 17 böbrek renal hücreli, 13 mesane transizyonel hücreli ve 19 kolon adenokarsinomuna da PSMA uygulanmış, 35 prostat adenokarsinomunun 33'ünde tümöral hücrelerde ve bazı normal prostat, renal tübül, kolon ve duodenum epitelinde immünreaktivite izlenirken diğer dokulara ait malign hücrelerde boyanma olmamıştır. Ancak ilginç olarak prostat dışındaki adenokarsinomlarda tümör içindeki ve çevresindeki bazı kapiller damarların endotel hücrelerinde yoğun bir PSMA ekspresyonu dikkati çekmiştir. On yedi renal hücreli karsinomun sekizinde, 13 transizyonel hücreli karsinomun yedisinde ve 19 kolon adenokarsinomunun üçünde kapiller damarlarda boyanma izlenmiştir. Buna göre çalışmada; PSMA'nın prostat adenokarsinomlarında yüksek oranda, kemik metastazı olan prostat adenokarsinomlarında %40 (8/18) oranında ve normal prostat, böbrek, kolon ve duodenum dokularında ekspresyon gösterdiği ve tümör neovaskülarizasyonunda boyanmasının ileride hedefe yönelik tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir (73).

Benzer şekilde Chang ve ark. İHK, RT-PCR ve in situ hibridizasyon yöntemlerini birarada kullanarak yaptıkları bir çalışmada nonprostatik solid malignitelerdeki damarların endotellerinde PSMA mRNA ekspresyonu saptamış, buna karşın benign doku örneklerinde ve tümörle ilişkisi olmayan normal damarlarda bu ekspresyona rastlamamışlardır (70).

Prostat adenokarsinomunda AMACR ile PSMA ekspresyonunun birlikte çalışıldığı ve bunun ayırıcı tanı güçlüklerini ne ölçüde çözebileceğini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu çalışmada prostat dokusuna ait 30 adenokarsinom, 30 YDPİN, 30 atrofik ve 30 normal gland odağında hem AMACR hem de PSMA ekspresyonları ve bunlar arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Adenokarsinom ve atrofik gland odaklarında her iki belirleyicinin

ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken, YDPİN ve normal gland odaklarında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Ek olarak AMACR ile PSMA ekspresyonunun adenokarsinom odaklarındaki Gleason skoru ile ilişkisi incelendiğinde, PSMA ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmasına rağmen; AMACR ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması dikkati çekti.

Ayrıca adenokarsinom odaklarının AMACR ve PSMA ile ortalama boyanma skorları değerlendirildiğinde, AMACR ile ortalama boyanma skoru kuvvetli ($9,8 \pm 2,8$) iken; PSMA ile ortalama boyanma skoru orta ($6,1 \pm 3,6$) idi.

Sonuç olarak her iki belirleyici de adenokarsinom odaklarının hemen tümünü yüksek oranda orta-kuvvetli yoğunlukta boyadı ve boyanma varlığına göre her ikisinin sensitivitesi %100 idi. Ancak hem AMACR hem de PSMA YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarında düşük yüzde ve zayıf-orta yoğunlukta da olsa pozitif boyanma gösterdi. Bu nedenle spesifiteleri %100 olmayıp, boyanma skoruna göre değerlendirildiğinde sırasıyla %73 ve %79 idi. Gleason skoru ile pozitif ilişki göstermesi nedeniyle PSMA'nın, adenokarsinom odaklarını daha kuvvetli ve biraz daha yaygın boyaması nedeniyle de AMACR'ın prostat adenokarsinomu tanısında daha ön planda olduğu düşünüldü. Spesifiteleri %100 olmadığı için tanıda AMACR ve PSMA'nın tek başlarına değil, ancak bazal hücre belirleyicileri ile birlikte kullanılmasının değerli olabileceği görüldü. Rutin kullanımda olan AMACR, HMWCK ve p63'ten oluşan üçlü panele, AMACR'ın aksine Gleason skoru ile pozitif ilişki gösteren PSMA'nın da eklenmesi ile oluşan dördü panelin adenokarsinom tanısında daha değerli olacağı ve ayırıcı tanı güçlüklerini çözmeye katkı sağlayacağı kanısına varıldı.

Prostat adenokarsinomu evrelemede cerrahi sınır invazyonu, ekstraprostatik yayılım, veziküla seminalis invazyonu ve lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı değerlendirmeye alınmaktadır. Ancak perinöral invazyonun prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı otörlere göre perinöral invazyonun varlığı önemsizken bazılarına göre ise ekstraprostatik yayılım ve veziküla seminalis invazyonu riskini anlamlı bir şekilde artıran bir risk faktörüdür (26,33).

Evrelemede bugün için değerlendirmeye alınmazken patoloji raporlarında belirtilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir (1-3,27).

Bu çalışmada 30 olgunun dokuzunda cerrahi sınır invazyonu görülürken 21’inde rastlanmadı. Ekstraprostatik yayılım sekiz olguda mevcut olup 22 olguda görülmedi. Veziküla seminalis invazyonu beş olguda izlenirken 25 olguda izlenmedi. Olgulardan sadece birinde lenfovasküler invazyon mevcut olup diğer olgularda saptanmadı. Bölgesel lenf nodu örnekleme si 30 olgudan 18’inde yapılmış olup bunlardan birinde sağ ve sol obturator lenf nodunda adenokarsinom metastazı tespit edildi. Kalan 17 olgudaki obturator ve iliak lenf nodu örneklemelerinin hiçbirinde metastaz görülmedi. Otuz olgudan 22’sinde perinöral invazyon olup, sekizinde görülmedi.

Bu invazyon özellikleri yönünden karşılaştırıldığında, patolojik evre, lenfovasküler ve perinöral invazyon ile AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ancak cerrahi sınır invazyonu ile lenf nodu metastazı arasında ve ekstraprostatik yayılım ile veziküla seminalis invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkiler tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya 30 radikal prostatektomi materyali alındı. Bu materyallerde bulunan 30 adenokarsinom, 30 YDPİN, 30 atrofik gland ve 30 normal gland odağına AMACR ve PSMA İHKsal olarak uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve yüzde değeri çarpılarak her bir odak için boyanma skorları belirlendi. Elde edilen skorlar, kullanılan her antikor için istatistiksel incelemeye alındı. Şu sonuçlar elde edildi:

1) Çalışma grubundaki 30 erkek hastanın yaşları 52-77 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $63,9 \pm 6,7$ idi.

2) Adenokarsinomların Gleason skorları 7-9 arasında değişmekte olup, 14 (%46,6) olgu skor 8, 13 (%43,3) olgu skor 7, üç (%10) olgu ise skor 9 idi. Skor 7 olan 13 olgudan yedisinin skoru 4+3, altısının skoru 3+4; skor 9 olan üç olgunun birinin skoru 5+4 olup, ikisinininki 4+5 idi.

3) Otuz radikal prostatektomi materyalindeki YDPİN odaklarının tümü 'tufting' paterninde olup, 15 olguda ek olarak düz paternde YDPİN odakları da bulunmakta idi.

4) Atrofik gland odakları ise basit ve kistik atrofi şeklinde olup, üç olguda ek olarak PAH odakları mevcuttu.

5) Boyanma varlığına göre değerlendirildiğinde, adenokarsinomu saptamada AMACR ve PSMA ekspresyonlarının her birinin sensitivitesi %100 olup, AMACR ekspresyonunun spesifitesi %49, PSMA ekspresyonunun ise spesifitesi %53 idi.

6) Otuz adenokarsinomdan 30'unun AMACR ile boyanma skoru orta ve yüksek olarak bulunurken, boyanma skoru negatif olan olgu yoktu. PSMA ile boyanma skoru ise 27 olguda orta ve yüksek, üç olguda negatif olarak saptandı.

8) YDPİN olgularından AMACR boyanma skoru orta ve yüksek olan 22 olgu, negatif olan sekiz olgu; PSMA ile boyanma skoru orta ve yüksek olan 18 olgu, negatif olan 12 olgu mevcuttu.

9) Otuz atrofik gland odağından 30'unda da AMACR boyanma skoru negatif olup, PSMA boyanma skoru ise 29 olguda negatif bir olguda orta idi.

10) Otuz normal gland odağından 28'inin AMACR boyanma skoru negatif, iki olgununki orta olarak saptanırken; aynı odakların PSMA boyanma skorları 29 olguda negatif, bir olguda orta olarak değerlendirildi.

11) Adenokarsinom tanısında AMACR boyanma skorunun sensitivitesi %100, spesifitesi %73; PSMA boyanma skorunun ise sensitivitesi %90, spesifitesi %79 olarak bulundu.

12) Adenokarsinom odaklarının AMACR ile ortalama boyanma skoru YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$).

13) YDPİN odaklarının AMACR ile boyanma skorları, atrofik ve normal gland odaklarının ortalama boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$).

14) Adenokarsinom odaklarının PSMA ile ortalama boyanma skoru YDPİN, atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$).

15) YDPİN odaklarının PSMA ile ortalama boyanma skoru atrofik ve normal gland odaklarının boyanma skorlarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$).

16) Adenokarsinom odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasındaki anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,05$).

17) YDPİN odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

18) Atrofik odaklarda AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,01$).

19) Normal gland odaklarında AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

20) Adenokarsinom odaklarında Gleason skorları ile PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken ($r=0,05$), Gleason skorları ile AMACR boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

21) Bir olguda bulunan 'foamy' gland adenokarsinom odağında hem AMACR hem de PSMA ile çok zayıf yoğunlukta boyanma olması, bu varyantın değerlendirilmesinde ve tanısında morfolojik ve diğer İHKsal bulguların desteğine ihtiyaç duyulacağını gösterdi.

22) Çalışmada üç kesitte veziküla seminalis epitelinde AMACR ile pozitif boyanma olması, ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilen veziküla seminalis epitelini tek başına AMACR ekspresyonu ile değerlendirmenin yeterli olmayacağını ortaya koydu.

23) Gleason skoru ile pozitif ilişki göstermesi nedeniyle PSMA'nın, adenokarsinom odaklarını daha kuvvetli ve biraz daha yaygın boyaması nedeniyle AMACR'ın prostat adenokarsinomu tanısında daha ön planda idi.

24) Patolojik evre ile AMACR ve PSMA boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

25) Cerrahi sınır invazyonu ile lenf nodu metastazı arasında ve ekstraprostatik yayılım ile veziküla seminalis invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($r=0,01$).

26) Spesifiteleri %100 olmadığı için tanıda AMACR ve PSMA'nın tek başlarına değil, ancak bazal hücre belirleyicileri ile birlikte kullanılmasının değerli olabileceği görüldü.

27) Rutin kullanımda olan AMACR, HMWCK ve p63'ten oluşan üçlü panele, PSMA'nın da eklenmesi ile oluşan dördümlü panelin prostat adenokarsinomu tanısında büyük oranda değerli olacağı ve ayırıcı tanı güçlüklerini çözmede katkı sağlayabileceği sonucuna varıldı.

28) Prostat adenokarsinomu tanısında şu an uygulanan rutin İHK paneline PSMA uygulandığında bile mevcut ayırıcı tanı sorunu tam olarak

özümlemeyeceđi için daha sonra bu konuda çalışacak araştırmacılara yeni ek belirleyiciler ve özellikle de moleküler patoloji üzerine çalışmaları önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn AI. WHO Classification of Tumours, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Chapter 3: Tumors of the prostate, 159-214, IARC Pres, Lyon, 359 p, 2004.
2. Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed. Chapter: Male Reproductive System, 1361-1412, Mosby, China, 1482 p., 2004.
3. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weis LM. Modern Surgical Pathology, 2th ed. Chapter: Urinary Tract and Male Genital System, 1121-1181, Saunders Elsevier, China, 2113 p., 2009.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th ed. Chapter: The Lower Urinary Tract and Male Genital System, 971-1005, Saunders Elsevier, China, 1369 p., 2010.
5. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th ed. Chapter: Prostate and Seminal Vesicles, 2083-2133, Lippincott Williams & Wilkins, India, 2710 p., 2004.
6. Thrasher JB, Valk WL. Should men with serum PSA levels of 4.0 ng/ml or less undergo a prostate biopsy? Nat Clin Pract Urol, 1(1), 2004.
7. Öztürk C, Görgel SN, Bayır O, Kaygısız M, Bal K, Bölükbaşı A. Prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan hastalarda nüks ve sağkalımı etkileyen faktörler. Türk Üroloji Dergisi, 37(1):1-8, 2011.
8. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. Cancer Res, 54:1807-1811, 1994.
9. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, Kaufman RP, Kaur P, Gray K ve ark. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clin Cancer Res, 9:6357-6362, 2003.
10. Yang JX, Wu CL, Woda AB, Dresser K, Tretiakova M, Fanger GR ve ark. Expression of α -Methylacyl-CoA Racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Am J Surg Pathol, 26(7):921-925, 2002.

11. Herawi M, Epstein JI. Immunohistochemical antibody cocktail staining (p63/HMWCK/AMACR) of ductal adenocarcinoma and Gleason pattern 4 cribriform and noncribriform acinar adenocarcinomas of the prostat. *Am J Surg Pathol*, 31:889-894, 2007.
12. Gürsoy E, Koptagel E. Embriyoloji Atlası, Ürogenital Sistemin Gelişimi, 140-164, Esnaf Ofset, Sivas, 220 s., 1997.
13. Mills SE. *Histology for Pathologists*, 3th ed. Chapter: Prostate, 923-943, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1235 p.,2007.
14. Kayalı H. İnsan Embriyolojisi, 2.baskı, Ürogenital Sistemin Gelişimi, 175-203, Güven Yayıncılık, 245 s., İstanbul, 1982.
15. Yıldız E. Prostatik epitelde karsinogenesis ve androjen-bağımsız karsinom gelişim sürecinin kök hücre farklılaşması ile ilişkisi. *Anadolu Tıp Dergisi*, 1(6):61-68, 2004.
16. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Campbell Üroloji, 8.baskı, Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sistemin Anatomisi, 41-81, Çeviri Editörü M.Kadri Anafarta, Güneş Kitabevi, Ankara, 827 s., 2005.
17. Petersen RO, *Urologic Pathology*, 2th ed. Chapter: Prostate and Seminal Vesicles, 575-674, Lippincott Company, Philadelphia, 759 p., 1992.
18. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 2(1):35-49, 1981.
19. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*, 85:60-67, 2000.
20. Tuncer M, Özgül N, Özdemir R, Eser S. 2004-2006 Yılları arası Türkiye kanser insidansı, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. (<http://www.kanser.gov.tr/index.php?cat=11>).
21. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*, 361:859-864, 2003.
22. Fitzpatrick JM, Schulman C, Zlotta AR, Schröder FH. Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int*, 103:864-870, 2008.

23. Süer E, Yaman Ö. Testosteron replasman tedavisi ve prostat kanseri. Türk Üroloji Dergisi, 34(1):27-30, 2008.
24. Özden E, Göğüş Ç, Ecemiş O, Karaboğa R, Türkölmez K, Küpeliş S. Transrektal ultrasonografinin prostat kanseri saptama başarı oranının serum PSA düzeylerine göre değerlendirilmesi. Ankara Üniv. Tıp Fak. Mecmuası, 59:104-107, 2006.
25. Özbilim G, Düzcan E, Güneş Aker H. Prostatın epitelyal lezyonlarında doku PSA değeri. Neoplazi, 1(3):71-74, 1993.
26. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. Mod Pathol, 17:349-359, 2004.
27. Montironi R. Üropatoloji Kursu, 14-15 Mayıs 2011, Adana.
28. Eğilmez R, Düzcan E, Göz Ş, Aker H. Prostat adenokarsinomlarında dört farklı gradeleme sistemine göre gözlemciler arası uyum. Neoplazi, 4(1):23-26, 1995.
29. Gleason FD. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. Hum Pathol, 23:273-279, 1992.
30. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, MD, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer. Adv Anat Pathol, 13:57-59, 2006.
31. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. Diagn Pathol, 1:1-15, 2006.
32. Van Brüssel JP, Mickisch GHJ. Prognostic factors in prostate and testis cancer. BJU Int, 83:910-917, 1999.
33. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? BJU Int, 105(11):1510-1513, 2010.
34. Yarıcı H. Prostat kanserli hastalarda patolojik ve klinik evre, Gleason skoru ile E-Cadherin, β -Catenin ve CD 44 ekspresyonları arasındaki ilişki. Tıpta Uzmanlık Tezi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, 46 s., 2008.

35. Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 17:328-348, 2004.
36. Epstein JI. Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 454:1-16, 2009.
37. Yıldız E, Göze F. Prostatın iğne biyopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyonu ve minimal volüm adenokarsinomunda ayırıcı tanı kriterleri. *Neoplazi*, 9(3-4):46-53, 2001.
38. De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY ve ark. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol*, 30:1281-1291, 2006.
39. Beşer Ilgar S. Radikal prostatektomi spesimenlerinde AMACR/P63/HMWCK kokteyli, "Double Staining" ile immünohistokiyasal analiz. Tıpta Uzmanlık Tezi, TC. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarı, İstanbul, 107 s., 2006.
40. Montironi R, Qian J, Ma J. Prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathology Case Reviews*, 13:125-128, 2008.
41. Armah HB, Parwani AV. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*, 3:34-37, 2008.
42. Rocca PC, Contini M, Brunelli M, Festa A, Pili F, Gobbo S ve ark. S-100A1 is a reliable marker in distinguishing nephrogenic adenoma from prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 33:1031-1036, 2009.
43. Skinnider BF, Oliva E, Young RH, Amin MB. Expression of α -Methylacyl-CoA Racemase (P504S) in nephrogenic adenoma, a significant immunohistochemical pitfall compounding the differential diagnosis with prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 28:701-705, 2004.
44. Bostwick DG, Eble JN, *Urologic Surgical Pathology*, Chapter: Neoplazm of the Prostate, 343-423, Mosby, Canada, 769 p., 1997.

45. Strand CL, Aponte SL, Chatterjee M, Engelbach LM. Improved resolution of diagnostic problems in selected prostate needle biopsy specimens by using the ASAP Workup: A prospective study of interval sections vs new recut sections. *Am J Clin Pathol*, 134(2):293-298, 2010.
46. Hameed O, Sublett J, Humphrey PA. Immunohistochemical stains for p63 and α -Methylacyl-CoA Racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: A comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol*, 29:579-587, 2005.
47. Zhou M, Shah R, Shen R, Rubin MA. Basal cell cocktail (34 β E12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. *Am J Surg Pathol*, 27(3):365-371, 2003.
48. Weinstein MH, Signoretti S, Loda M. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Mod Pathol*, 15(12):1302-1308, 2002.
49. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell specific markers, 34 β E12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, 26(9): 1161-1168, 2002.
50. Ollai BR, Kahane H, Epstein JI. Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate?. *Am J Surg Pathol*, 26(9):1151-1160, 2002.
51. Shah RB, Kunju LP, Shen R, LeBlanc M, Zhou M. Usefulness of basal cell cocktail (34 β E12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferation. *Am J Clin Pathol*, 122(4), 2004.
52. Varma M, Jasani B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature. *Am J Surg Pathol*, 47:1-16, 2005.
53. Boran Ç, Kandirali E, Yilmaz F, Serin E, Akyol M. Reliability of the 34 β E12, keratin 5/6, p63, bcl-2 and AMACR in the diagnosis of prostate carcinoma. *Urol Oncol* (baskıda, doi:10.1016/j.urolonc.2009.11.013).

54. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA Racemase A novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol*, 26(7):926-931, 2002.
55. Gologan A, Bastacky S, McHale T, Yu J, Cai C, Bordonaba FM, Dhir R. Age-associated changes in Alpha-Methyl CoA Racemase (AMACR) expression in nonneoplastic prostatic tissues. *Am J Surg Pathol*, 29:1435-1441, 2005.
56. Beach R, Gown AM, de Peralta-Venturina MN, Folpe AL, Yaziji H, Salles PG ve ark. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-Gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol*, 26(12):1588-1596, 2002.
57. Nassar A, Amin MB, Sexton DG, Cohen C. Utility of α -Methylacyl Coenzyme A Racemase (P504S Antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 13:252-255, 2005.
58. Truong CD, Li W, Feng W, Cagle P, Khoury T, Alrawi S, Xie K, Yao J, Tan D. Alpha-Methylacyl-CoA Racemase expression is upregulated in gastric adenocarcinoma: A study of 249 cases. *Int J Clin Exp Pathol*, 1:518-523, 2008.
59. Suzue K, Montag AG, Tretiakova M, Yang JX, Sunati S. Altered expression of α -Methylacyl Coenzyme A Racemase in prostatic adenocarcinoma following hormone therapy. *Am J Clin Pathol*, 123:000-000, 2005.
60. Carter HB, Isaacs WB. Improved biomarkers for prostate cancer: A definite need. *J Natl Cancer Inst*, 96(11):813-815, 2004.
61. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Dresser K, Xu J, Fanger GR ve ark. P504S/ α -Methylacyl-CoA Racemase a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*, 26(9):1169-1174, 2002.
62. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A ve ark. P504S A new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 25(11):1397-1404, 2001.

63. Zhou M, Zhong J, Epstein JI. Expression and diagnostic utility of Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, 27(6):772-778, 2003.
64. Galuzzi MC, Luo J, Isaacs WB, Hicks JL, De Marzo AM, Epstein JI. α -Methylacyl-CoA Racemase a variably sensitive immunohistochemical marker for the diagnosis of small prostate cancer foci on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*, 27(8):1128-1133, 2003.
65. Vangury VK, Woda BA, Jiang Z. Sensitivity of P504S/ α -Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) immunohistochemistry for the detection of prostate carcinoma on stored needle biopsies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 14:365-368, 2006.
66. Farinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for α -Methylacyl-CoA Racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy. *Hum Pathol*, 35:1272-1278, 2004.
67. Harvey AM, Grice B, Hamilton C, Truong LD, Ro JY, Ayala AG ve ark. Diagnostic utility of P504S/p63 cocktail, prostate-specific antigen, and prostatic acid phosphatase in verifying prostatic carcinoma involvement in seminal vesicles: A study of 57 cases of radical prostatectomy specimens of pathologic stage pT3b. *Arch Pathol Lab Med.*, 134(7):983-988, 2010.
68. Wolf P, Alt K, Wetterauer D, Bühler P, Gierschner D, Katzenwadel A ve ark. Preclinical evaluation of a recombinant anti-prostate specific membrane antigen single-chain immunotoxin against prostate cancer. *J Immunother*, 33:262-271, 2010.
69. Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A ve ark. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate*, 71:281-288, 2011.
70. Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston DW, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res*, 5:2674, 1999.

71. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Cancer*, 82:2256-2261, 1998.
72. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF, Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*, 1:18-28, 1995.
73. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cardo CC. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*, 3:81-85, 1997.
74. Brustmann H, Immunohistochemical detection of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and c-kit in serous ovarian carcinoma: A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol*, 98:396-402, 2005.
75. Baydar Ertoy D, Epstein JI. Gleason derecelendirme sistemi, modifikasyonlar ve orijinal şemaya katkılar. *Türk Patoloji Dergisi*, 25(3):59-70, 2009.
76. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol*, 17:307-315, 2004.
77. Yang XJ, Lecksell K, Gaudin P, Epstein JI. Rare expression of high-molecular-weight cytokeratin in adenocarcinoma of the prostate gland: a study of 100 cases of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, 23(2):147-52, 1999.
78. Ali TZ, Epstein JI. False positive labeling of prostate cancer with high molecular weight cytokeratin: p63 a more specific immunomarker for basal cells. *Am J Surg Pathol*, 32:1890-1895, 2008.
79. Joung YJ, Cho KS, Chung HS, Cho IC, Kim CE, Seo HK. Prostate specific membrane antigen mRNA in blood as a potential predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Korean Med Sci*, 25: 1291-1295, 2010.

ÖZGEÇMİŞ

Gönül SARAY, öğretmen anne ve babanın üç çocuğundan ilki olarak, 8 Temmuz 1982'de Sivas'ta doğdu. İlkokulu Ziya Gökalp ve Yavuz Selim İlköğretim Okulları'nda bitirdikten sonra orta okul ve liseyi Sivas Selçuk Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra Kırklareli Vize'ye bağlı Kıyıköy beldesindeki sağlık ocağında yedi ay zorunlu hizmet yaptı. Daha sonra 2007 eylül ayındaki tıpta uzmalık sınavında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'da asistanlığa başladı.