

**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTATİK ADENOKARSİNOMALARDA**  
**İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YOLLA FAS, FASL, FLIP ve**  
**TRAIL-R3 ANALİZİ**

**Dr. Ayşe Burcu ARIKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2012**

**i**

**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTATİK ADENOKARSİNOMALARDA**  
**İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YOLLA FAS, FASL, FLIP ve**  
**TRAIL-R3 ANALİZİ**

**Dr. Ayşe Burcu ARIKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU**

**TOKAT**

**2012**

ii

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin ilk gününden itibaren eğitimime büyük emeği geçen, uzmanlık tezimin çalışma konusunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar her aşamasında desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Reşit Doğan KöSEOğLU' na, bilgi ve birikimleriyle daima yol gösterici olan hocam Yrd. Doç. Dr. Fatma MARKO' a, tez çalıŐmamın istatistik analizini gerçekleŐtiren Biyoistatistik Anabilim Dalı BaŐkanı Yrd. Doç. Dr. İlker ETİKAN' a, tez çalıŐmamın laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı teknisyen Tamer YILMAZ ve biyolog Hatice mran ERYİğİT' e, her zaman yardımlarını gördüğüm Patoloji Anabilim Dalı personeline, sevgi ve desteğini esirgemeyen eŐim Fatih İLERİ ve aileme sonsuz teŐekkürler.

Dr. Ayşe Burcu İLERİ

## ÖZET

Apoptoz sürecinin prostat glandının normal fizyolojisinde oynadığı rol, apoptozun prostat kanseri gelişiminde de rol alabileceğine işaret etmektedir. Prostat karsinogenezinde apoptoz sürecinin birçok noktasında sapmalar olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada benign ve malign prostatik epitelyal lezyonlarda özellikle ekstrinsek apoptoz sürecini değerlendirerek, benign-malign prostat parankim lezyonları spektrumunda apoptoz sürecindeki değişimleri ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmaya Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 2007-2011 yılları arasında tanısı konmuş 20 BPH, 20 LGPİN, 8 HGPİN ve 82 PCa dâhil edildi. PCa grubu Gleason grade kategorilerine göre; 26 olgu (%31,7) grade II, 24 olgu (%29,3) grade III ve 32 olgu (%39) grade IV olacak şekilde dağılım gösterdi. Apoptoz süreci Fas, FasL, TRAIL-R3 (DcR1) ve FLIP primer antikoları ile immünohistokimyasal yolla analiz edildi. Fas ve FasL analizlerinin değerlendirilmesinde boyanma yaygınlığı ve şiddeti semikantitatif olarak ayrı ayrı değerlendirildi ve her iki skor toplanarak total skor belirlendi. Total skoru 4 ve üzeri olanlar pozitif olarak kabul edildi. Fas ve FasL antikoları için hem glandüler alanlar hem de stromal alanlar ayrı ayrı analize alındı. Analizler sırasında nükleer boyanmanın dikkati çekmesi nedeniyle glandüler alanlarda nükleer boyanma dikkate alındı, %10 ve üzeri değerler pozitif nükleer boyanma olarak kabul edildi. DcR1 ve FLIP glandüler alanlarda değerlendirildi. Glandüler alanların %5 ve üzeri pozitif sitoplazmik boyanmaları, FLIP ve DcR1 için pozitif olarak kabul edildi. Verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve Ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlam,  $p < 0.05$  için kabul edildi.

Tüm çalışma grubunda ortalama yaş 68,47, yaş aralığı 47-81 idi. Yaş analizinde gruplar arasında fark saptanmadı. Nükleer Fas ekspresyonu BPH' de %85, PCa'da %8,5 oranında idi ( $\chi^2=62,641$ ,  $P=0,0001$ ). Stromal Fas ekspresyonu BPH grubunda %45, PCa grubunda %1,2 oranında saptandı ( $\chi^2=45,968$ ,  $P=0,0001$ ). Glandüler FasL pozitifliği PCa' da %63,8 iken BPH' de %20 oranında izlendi ( $\chi^2=15,424$ ,  $P=0,001$ ). BPH' de nükleer FasL ekspresyonu ise belirgin derecede daha yüksekti ( $\chi^2=14,037$ ,  $P=0,003$ ). Stromal FasL ekspresyonu ise PCa olgularında daha düşüktü ancak fark anlamlı değildi. TRAIL-R3 (DcR1) ve FLIP ekspresyonu gruplar

arasında anlamlı fark göstermedi ancak FLIP ekspresyonu HGPIÑ ve PCa' da daha yüksek oranlarda pozitif. Kullanılan apoptoz belirteçlerinin PCa grubu içinde diferansiyasyon kategorilerine göre yapılan analizlerinde ise istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

PCa' da stromal hücrelerin daha az Fas ekspresyonu buna karşın daha yüksek glandüler FasL pozitifliği, karsinogenez sürecinde epitelyal ve stromal hücrelerin apoptoza duyarlılıkları ve apoptozdan korunma yollarında değişiklik gösterdikleri savlarına destek verir niteliktedir. PCa' da FLIP ekspresyonu artışı da bu yönde yorumlanabilecek bir diğer bulgudur. Nükleer Fas/FasL ekspresyonu ve bunun benign ve malign gruplar arasında anlamlı fark göstermesi literatüre göre şimdiye kadar bildirilmemiştir.

**Anahtar kelimeler;** prostat, karsinogenez, Fas, FasL, DcR1, FLIP

**Destekleyen Kurum:** Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı (2010/01).

## ABSTRACT

The role of apoptosis process in normal physiology of prostate gland is pointed that it might be a role in prostate carcinogenesis. Many aberrations in normal apoptosis process have been showed in prostate carcinogenesis. In this study, we want to reveal the probable changes in apoptosis process, especially extrinsic apoptosis route, in benign and malign lesions of prostate parenchyma.

Twenty cases of BPH, 20 cases of LGPIN, 8 cases of HGPIN and 82 cases of PCa were included in this study. These cases were in archive of Department of Pathology and diagnosed by 2007 to 2011. PCa group were categorized by Gleason grade; 26 cases (31, 7%); grade II, 24 cases (29, 3%); grade III and 32 cases (39%); grade IV. Apoptosis process was immunohistochemically analyzed by primary antibodies of Fas, FasL, TRAIL-R3 (DcR1) and FLIP. In the evaluation of Fas and FasL analyses, extensivity and intensity of immunostaining were semiquantitatively evaluated. The scores of extensivity and intensity were sum and total score was obtained. Score of 4 and more ones than 4 were accepted as positive immunostaining. Both glandular and stromal areas for Fas and FasL antibodies were analyzed. Nuclear immunostaining in glandular areas were taken into consideration as nuclear staining was noted during the evaluation. Ten per cent and more than this value were accepted as positive nuclear immunostaining. DcR1 and FLIP were evaluated in glandular areas and more than 5% of cytoplasmic immunostaining in glandular areas was accepted as positive immunostaining for FLIP and DcR1. One-way ANOVA and Chi-square test were used for data analysis. Statistical significance was accepted for  $p < 0,05$ .

The mean age was 68, 47 year. The ranges of age were 47-81 year. Age analysis did not show a significant relation. Nuclear Fas expression were 85% and 8, 5% in BPH and PCa, respectively ( $\chi^2=62,641$ ,  $P=0,0001$ ). Stromal Fas expression was determined 45% of cases in BPH, while only 1, 2% of cases of PCa showed stromal Fas positivity ( $\chi^2=45,968$ ,  $P=0,0001$ ). Glandular FasL positivity were seen in 63, 8% of PCa cases. The ratio of positivity for glandular FasL was 20% in BPH group ( $\chi^2=15,424$ ,  $P=0,001$ ). Nuclear FasL expression was evidently higher than those of other groups ( $\chi^2=14,037$ ,  $P=0,003$ ). Stromal FasL expression was lower in

PCa group but this difference had no statistical significance. The expressions of TRAIL-R3 (DcR1) and FLIP did not show any significant difference between the groups. Only FLIP expression was more frequently seen without a statistical significance in HGPIN and PCa groups. Markers related apoptosis process had no any statistical significant relationship according to the differentiation categories in PCa group.

Findings of lower stromal Fas expression, on the other hand higher glandular FasL expression in PCa group support that the hypothesis which epithelial and stromal cells gained some changes in mechanisms of defense and sensitivity to apoptosis during carcinogenesis. Higher FLIP expression in PCa is also another finding supporting this opinion

Nuclear Fas/FasL expressions and the presence of significant differences for these expressions between benign and malign groups have not been informed up to now according to the literature.

**Key words:** prostate, carcinogenesis, Fas, FasL, DcR1, FLIP

**Supported by** The Commission of Scientific Research Projects of Gaziosmanpasa University (2010/01).

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	VI
KISALTMALAR.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
RESİMLER DİZİNİ.....	XIV
GRAFİKLER DİZİNİ.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	2
2.2. ANATOMİ.....	2
2.3. HİSTOLOJİ.....	5
2.4. FİZYOLOJİ.....	9
2.5. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ.....	9
2.6. PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ.....	11
2.7. PROSTAT ADENOKARSİNOMU.....	14
2.7.1. GENEL ÖZELLİKLER.....	14
2.7.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	15
2.7.3. ETİYOLOJİ.....	15
2.7.4. LOKALİZASYON.....	16
2.7.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	17
2.7.6. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN.....	17
2.7.7. TANI YÖNTEMLERİ.....	18
2.7.8. MAKROSKOPİ.....	18
2.7.9. HİSTOPATOLOJİ.....	19
2.7.9.1. YAPISAL ÖZELLİKLER.....	20
2.7.9.2. NÜKLEER ÖZELLİKLER.....	21
2.7.9.3. SİTOPLAZMİK ÖZELLİKLER.....	22



	<b>Sayfa</b>
2.7.9.4. İNTRALÜMİNAL ÖZELLİKLER.....	22
2.7.9.5. STROMAL ÖZELLİKLER.....	23
2.7.9.6. MALİGNİTEYE ÖZGÜ BULGULAR.....	23
2.7.9.7. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROFİL.....	24
2.7.9.7.1. PSA.....	24
2.7.9.7.2. PAP.....	24
2.7.9.7.3. HMWCK (34βE12).....	24
2.7.9.7.4. P63.....	24
2.7.9.7.5. AMACR, p504s.....	24
2.8. GLEASON DERECELEME SİSTEMİ .....	25
2.9. TNM EVRELENDİRME.....	27
2.10. APOPİTOZİS.....	29
2.10.1. APOPİTOZİS YOLAKLARI.....	31
2.10.1.1. İNTRENSEK YOLAK.....	31
2.10.1.2. EKSTRENSEK YOLAK.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	36
3.2. BOYALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	39
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	66
7. KAYNAKLAR.....	69

## KISALTMALAR

<b>HGPİN</b>	: Yüksek dereceli prostatik intraepiteliyal neoplazi
<b>PİN</b>	: Prostatik intraepiteliyal neoplazi
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>PAP</b>	: Prostatik asit fosfataz
<b>HE</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>PAS</b>	: Periyodik asit-Schiff
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>BPH</b>	: Benign prostat hiperplazisi
<b>LGPİN</b>	: Düşük dereceli prostatik intraepiteliyal neoplazi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirus
<b>HPV</b>	: İnsan papilloma virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>ng/ml</b>	: nanogram/mililitre
<b>PSAD</b>	: Prostat spesifik antijen dansitesi
<b>TUR-P</b>	: Transüretal prostat rezeksiyonu
<b>HMWCK</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
<b>AMACR</b>	: $\alpha$ -metil-CoA-racemase
<b>AIDS</b>	: Edinsel immün yetmezlik sendromu

<b>AIF</b>	: Apoptoz indükleyici faktör
<b>APAF-1</b>	: Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
<b>ICAD</b>	: Deoksiribonükleaz inhibitörü
<b>CAD</b>	: Deoksiribonükleaz
<b>Bcl-2</b>	: B cell lymphoma/leukemia-2
<b>Bax</b>	:Bcl-2 ilişkili x protein
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>TRAIL</b>	: Tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili apoptozu uyarıcı ligand
<b>FasL</b>	: Fas ligandı
<b>FADD</b>	: Fas ilişkili ölüm bölgesi
<b>TNFR-1:</b>	:Tümör nekrozis faktör reseptörü-1
<b>FLIP</b>	: FLICE (prokaspas-8) inhibe edici protein
<b>PARP</b>	: poli-ADP-riboz polimeraz
<b>DDF45</b>	: (ICAD) Deoksiribonükleaz inhibitörü
<b>DNA-PK</b>	: DNA bağımlı protein kinaz
<b>PCa</b>	: Prostat karsinomu/adenokarsinomu
<b>AEK</b>	: Amino-etil-karbozol
<b>FTS</b>	: Fosfat tampon solüsyonu
<b>DcR1</b>	: Tuzak reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Prostat bezinin anatomik lokalizasyonu.....	3
<b>Şekil 2.</b> Prostat bezinin zonal anatomisi.....	5
<b>Şekil 3.</b> Prostat adenokarsinomunda Gleason derecelendirme şeması.....	26
<b>Şekil 4.</b> Hücrede ekstrensek ve intrinsek apoptoz yolları.....	34

## TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo 1.</b> TNM evrelendirme sistemi, pT açıklaması.....	27
<b>Tablo 2.</b> TNM evrelendirme sistemi, N açıklaması.....	28
<b>Tablo 3.</b> TNM evrelendirme sistemi, M açıklaması.....	28
<b>Tablo 4.</b> TNM evrelendirme sistemi, histopatolojik derecelendirme.....	28
<b>Tablo 5.</b> TNM sistemi, evrelerin özellikleri.....	29
<b>Tablo 6.</b> Apoptozu uyaran ve baskılayan genler.....	32
<b>Tablo 7.</b> Gleason total skoruna göre diferansiyasyon grupları.....	35
<b>Tablo 8.</b> Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri.....	36
<b>Tablo 9.</b> Fas ve FasL boyanma yaygınlığı ve şiddetini değerlendirme şeması.....	39
<b>Tablo 10.</b> Gruplara göre Fas pozitifliklerinin dağılımı.....	48
<b>Tablo 11.</b> Gruplara göre FasL pozitifliklerinin dağılımı.....	49
<b>Tablo 12.</b> Gruplara göre FLIP ve DcR1 pozitifliği dağılımı.....	50
<b>Tablo 13.</b> PCa grubunda Fas dağılımı.....	51
<b>Tablo 14.</b> PCa grubunda FasL dağılımı .....	52
<b>Tablo 15.</b> PCa grubunda FLIP ve DcR1 dağılımı.....	53

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 1.</b> Prostat bezi histolojisi genel görünüm.....	6
<b>Resim 2.</b> Prostat bezlerinin yakından görünümü.....	7
<b>Resim 3.</b> HMWCK ile bazal membran boyanması.....	8
<b>Resim 4.</b> BPH histopatolojik görünüm.....	11
<b>Resim 5.</b> LGPİN histopatolojik görünüm.....	12
<b>Resim 6.</b> HGPİN histopatolojik görünüm.....	13
<b>Resim 7.</b> Prostatektomide tümör makroskopik görünümü.....	19
<b>Resim 8.</b> PCa’ da histopatolojik görünüm.....	21
<b>Resim 9.</b> PCa’ da makronükleoller.....	22
<b>Resim 10.</b> Perinöral invazyonunun görünümü.....	23
<b>Resim 11.</b> Apoptoz histolojik görünüm.....	30
<b>Resim 12.</b> BPH’ de glandüler ve stromal Fas ekspresyonu.....	40
<b>Resim 13.</b> BPH’ de glandüler ve stromal FasL ekspresyonu.....	40
<b>Resim 14.</b> BPH’ de glandüler ve nükleer Fas ekspresyonu.....	41
<b>Resim 15.</b> PCa’ da glandüler ve stromal Fas ekspresyonu.....	41
<b>Resim 16.</b> PCa’ da nükleer ve stromal Fas ekspresyonu.....	42
<b>Resim 17.</b> PCa’ da glandüler FasL ekspresyonu.....	42
<b>Resim 18.</b> PCa’ da nükleer FasL ekspresyonu.....	43
<b>Resim 19.</b> PCa’ da DcR1 ekspresyonu.....	43
<b>Resim 20.</b> BPH’ de FLIP ekspresyonu.....	44
<b>Resim 21.</b> PCa’ da FLIP ekspresyonu.....	44

## GRAFİKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Grafik 1. Türkiye’ de erkeklerde görülen kanser türleri ve insidansları.....	67
Grafik 2. Türkiye’ de genel popülasyondaki kanser türleri ve insidansları.....	68

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Batıda prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden daha sık görülür hale gelmiş olup erkeklerdeki kanser ölümlerinde de ikinci sıraya yerleşmiştir. Çağımızın hastalığı olan kanserin en sık görülen türleri arasında son 20-30 yıl içinde görülme sıklığında değişiklikler meydana gelmiştir. Kanserinde daha erken evrelerde teşhisi kanser sıklığında görülen artışa katkı sağlamakla beraber öncü lezyonların da tanımlanmasına yol açmıştır. Hem öncü lezyonların tanımlanması hem de moleküler tıptaki gelişmeler ile öncü lezyonların da kendi içerisinde kansere ilerleme riski açısından kategorize edilmesini zorunlu kılmaktadır. Karsinogenez ile ilgili bilgilerimiz artıkça tedavi stratejilerinde de değişiklikler meydana gelmeye başlamıştır. Karsinogenezde hücre siklusu ve kontrolünde meydana gelen sapmaların anlaşılmasına başlanması bu gelişmede çok önemlidir. Genomu tamir edilemeyecek şekilde hasarlanmış hücrenin eliminasyonu için devreye giren apoptozis organizmada kanser gelişiminin önüne geçen hayati bir süreçtir. Birçok kanser türünde gösterildiği gibi malign transformasyonda apoptozis süreçlerinde bir ya da birkaç noktada bozulmalar veya normalden sapmalar mevcuttur. Bu normalden sapmalar apoptozun inhibisyonuna yol açarak, genomu hasarlanmış hücrenin hücre siklusuna girişinin engellenememesi ve mutasyona uğramış hücrenin siklusa devam ederek oluşan yeni hücre soylarında ilave mutasyonların da birikmesi ile zaman içerisinde tetiğin çekileceği bir noktada malign transformasyonun gerçekleşmesinin önünü açmaktadır. Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olan “hedefe yönelik tedavi” kavramında hedeflerden biri de apoptoz süreçlerindeki iyi tanımlanmış kritik basamaklardır. Prostat kanserinde de son zamanlarda apoptoz sürecinin hedeflendiği daha spesifik tedavi girişimleri denenmektedir.

Burada takdim ettiğimiz tez çalışmasındaki ana amacımız, benign ve malign prostat parankimi lezyonlarında apoptoz süreçlerinde olası değişiklikleri ortaya koyarak yeni tedavi stratejilerinin gerçekleştirilmesinde yararlanılabilecek veriler elde etmek olmuştur.



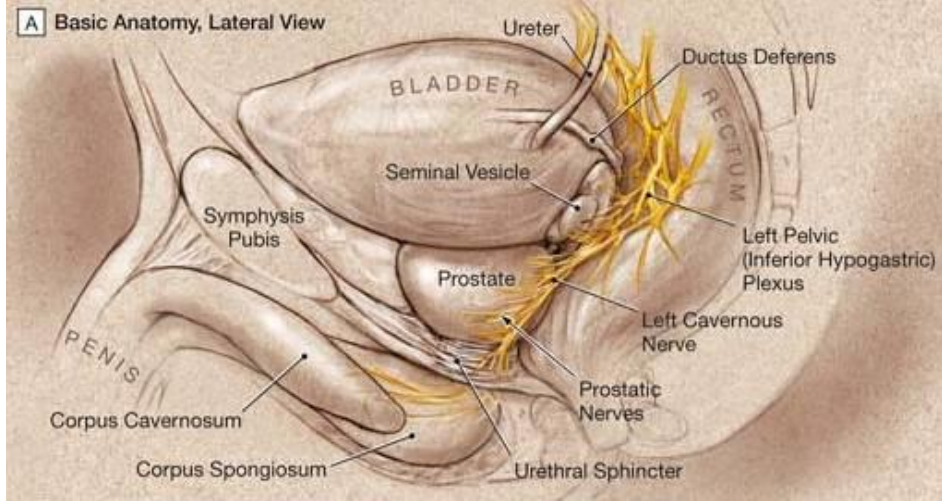
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Embriyoloji

Ürogenital sistem embriyonun karın boşluğunun arka duvarında yer alan orta mezodermden gelişir ve kloakada birleşen genital ve üriner sistem olmak üzere iki farklı bölümden oluşur. Embriyonal gelişimin 4. haftasında oluşmaya başlayan ürorektal septum kloakı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Primitif ürogenital sinüs, mesane, pelvik parça ve definitif ürogenital sinüs olmak üzere üç bölümden oluşur. Prostat bezi pelvik parçadaki prostatik üretradan tomurcuklanarak gelişir. Verumontanumun her iki yanında posterior ürogenital sinüsten prostatik stromaya invajine olan beş adet epiteliyal tomurcuk oluşur. Bu tomurcuklar daha sonra birleşecek olan prostatın anterior, posterior, median ve iki lateral olmak üzere beş lobunu meydana getirir. Prostatik diferansiyasyon 5 $\alpha$ -redüktaz ile fetal testosteron üretilen dihidrotestosterona bağımlıdır. Embriyonal hayatın 4. ayında prostat temel yapıları meydana gelmiştir (1,2).

### 2.2. Anatomi

Erkek genital sistemin en büyük aksesuar bezi olan prostat bezi yaklaşık olarak 20 gr ağırlığında olup horizontal planda 4 cm uzunlukta, vertikal planda 3 cm kalınlıkta, ön-arka planda 2 cm genişliktedir (3). Prostat pelvis boşluğunda, mesanenin altında, diyafragma ürogenitalenin yukarısında, simfisis pubisin arkasında ve rektumun önünde bulunur. Şekil 1 prostatın anatomik yerleşimini ve komşu olduğu organları göstermektedir (4).



**Şekil 1.** Prostat bezinin anatomik lokalizasyonu (4).

Prostat bezinin, büyük bölümü mesane duvarı ile komşu olan tabanı, diafragma ürogenitalenin üst yüzüne oturan apeksi ve anterior, posterior ile inferolateral olmak üzere üç yüzü bulunur (3). Dıştan beze sıkıca yapışmış olan, düz kas lifleri ve fibröz dokudan oluşan kapsülle sarılıdır. Prostat kapsülü gerçek bir kapsül değildir. Kapsülün dışında fasya subseroza denilen gevşek bir tabaka bulunur (5). Kapsül, bezi 40-50 lobüle ayıracak şekilde bezin içine bölmeler gönderir. Bu lobüllerin kanalları kısmen birleşerek, kısmen ayrı ayrı olarak 15-20 orifisiyum ile sinüs prostatikusa açılır (3). Prostatın içinden ön 1/3 ile orta 1/3'ün birleşme yerinde seyreden üretra ve pars prostatika üretranın orta kısmına açılan duktus ejakulatorius geçer. Üretra verumontanumda öne doğru 35 derecelik açılanma gösterir. Verumontanumun yüzeyinde üretral bezlerin ağızları bulunur ve lateraline prostatik duktuslar açılır (3). Tubuloalveoler bezlerden oluşan substantia glandularis ve bunların arasını dolduran, elastik ve düz kas liflerinden oluşan substantia muskularis denilen bölümlerden meydana gelmektedir. Tubuloalveoler bezlerde üretilen prostat salgısı bazik pH'da olup ejakulatın büyük kısmını oluşturur.

Normal yetişkin prostatı 5 farklı histolojik zondan oluşmaktadır (1,6). Bu zonlar şekil 2' de şematik olarak gösterilmiştir (7).

**1-Santral zon**, prostat hacminin %25'ini oluşturur. Apeksi verumontanumda tabanı mesane boynunda ters bir koni şeklinde ejakulatuar duktusları sarar. Santral zon glandları büyük, kompleks yapıda olmaya eğilimli olup yüksek dereceli prostatik

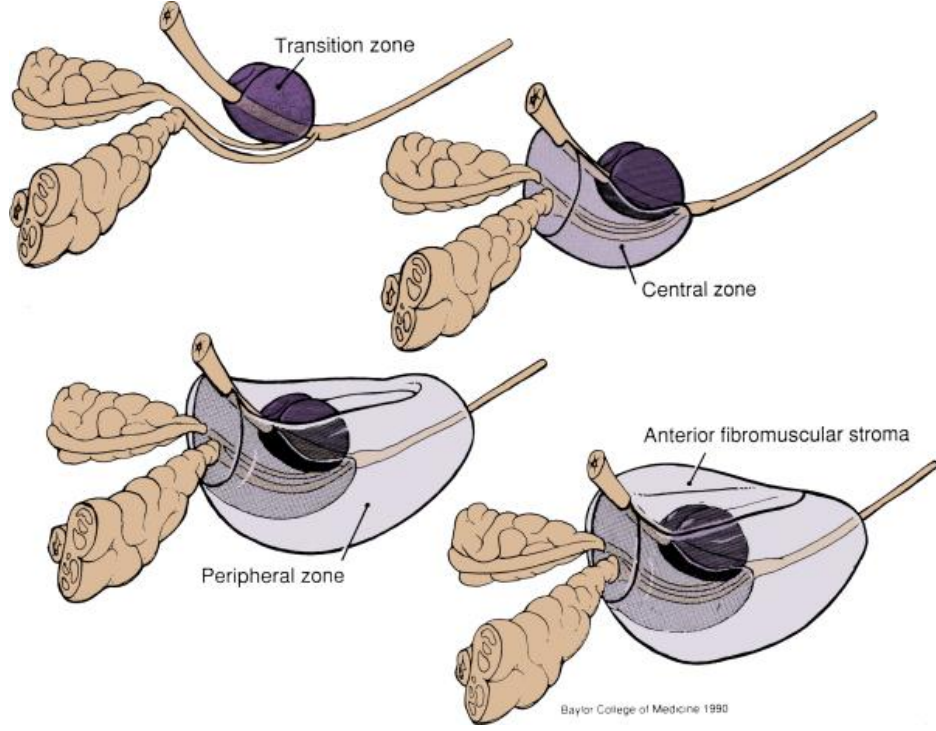
intraepiteliyal lezyonu (HGPIÑ) taklit edebilecek şekilde intraluminal köprüler, epiteliyal katlantılar, psödostratifikasyon ve kribriform glandlar içermektedir. Stroma daha az, kompakt ve düz kas liflerinden oluşmaktadır. Bu zondan köken alan prostat kanseri %10 civarındadır.

**2-Periferik zon**, glandın posterior ve lateral kısımlarını oluşturur. Glandın en geniş bölgesidir. Prostat hacminin %70'ini oluşturur. Periferik zon glandları düz kas ve kollajenden zengin gevşek stromada basit, küçük ve yuvarlak şekillidir. Kronik inflamasyon, prostatik intraepiteliyal neoplazi (PIÑ) ve prostat kanserinin en sık görüldüğü alandır. Yaklaşık olarak karsinomların %70-75'i bu zondan kaynaklanır.

**3-Transizyonel zon**, küçük bir gland grubu içerir ve yaklaşık olarak bezin %5'ini oluşturur. Üretranın distal ve proksimal segmentlerinin birleşme yerinde bulunur. Transizyonel zon glandları yoğun düz kas liflerinden oluşan stromada yerleşmiş, küçük, basit ve yuvarlak şekilli olmaya eğilimlidir. Hiperplazi kapasitesinin olması bu bölümün en önemli özelliği olup benign prostat hiperplazisi nodülleri en sık buradan gelişir. Prostat karsinomlarının yaklaşık %15-20'si transizyonel zon kökenlidir.

**4-Preprostatik doku**, prostatın en küçük bölümü olup %1'den azını oluşturur. Anterior üretranın proksimalinden verumontanuma uzanır. Retrograd ejakülasyonu önleyen düz kas sfinkteridir.

**5-Anterior fibromuskuler stroma**, glanddan fakir yoğun fibröz doku ve düz kas liflerinden oluşur. Anterior yüzü çevirir, tabanda mesane boynuna ait liflerle, önde pelvik kaslarla karışır. Distalde eksternal sfinktere karışan düz ve çizgili kas lifleri içerir.

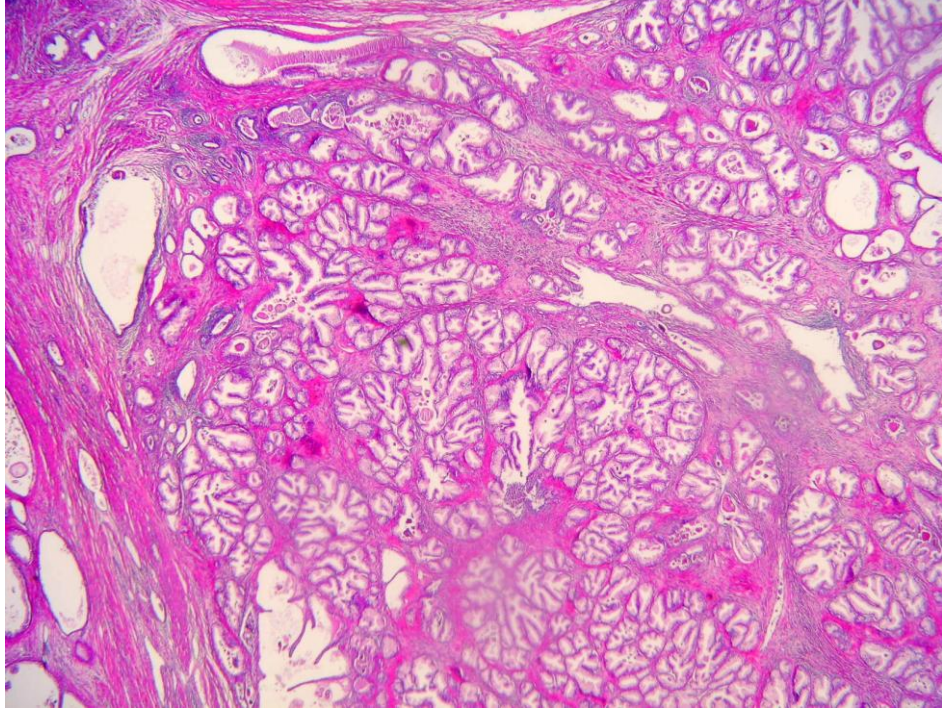


**Şekil 2.** Prostat bezinin zonal anatomisi (7).

Prostatın arterleri a.iliaka internanın dalları olan a. vezikalis inferior ve a.rektalis mediadan gelir. Prostattan çıkan venler alt ve yan taraflarda, kapsül ve fasyal kılıf arasında pleksus prostatikus oluşturarak v. iliaka internaya drene olur. Lenfatik drenaj internal, eksternal iliak ve sakral lenf düğümüne olur. Prostatın parasempatikleri n. splaniki pelvisi (S2-4), sempatikleri pleksus hipogastrikus inferiordan (L1-2) den gelir (3).

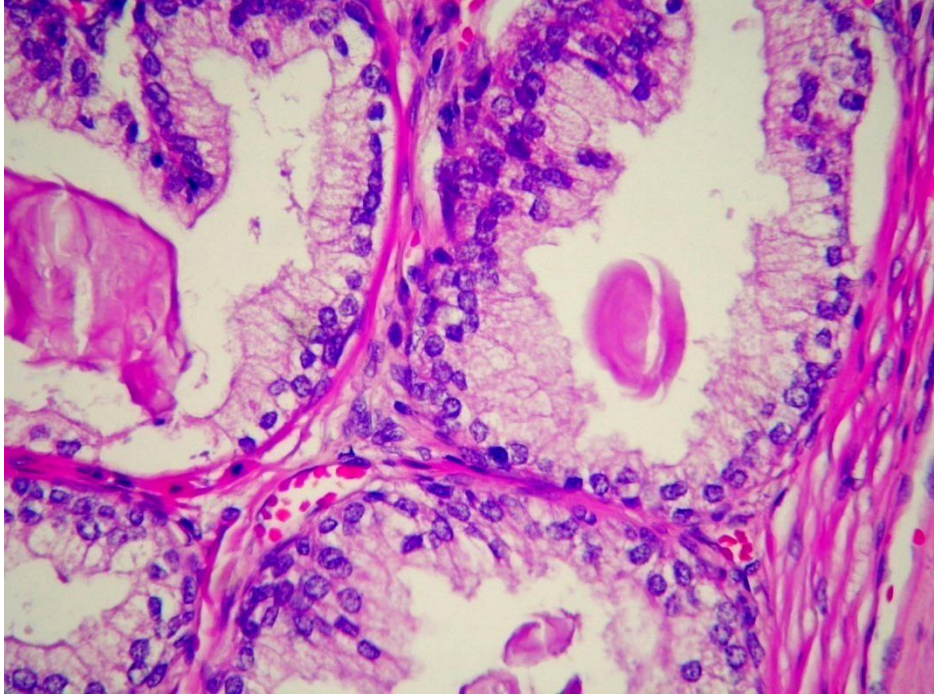
### **2.3. Histoloji**

Organın glandüler komponenti duktus ve asinulardan oluşur. Duktus ve asinus ayrımı zor olmakla birlikte öncelikle küçük büyütmedeki yapısal özelliklerine göre yapılır. Duktuslar daha az kompleks katlantılar içeren uzun tubuler yapıdadır. Asinuslar ise lobüler ünit halinde gruplanmış, yuvarlak ve daha kompleks kıvrımlar gösteren bezlerden oluşur (Resim 1). Glandüler epitel dört tip hücreden oluşur: sekretuar hücreler, bazal hücreler, nöroendokrin hücreler ve transizyonel hücreler (8, 9).



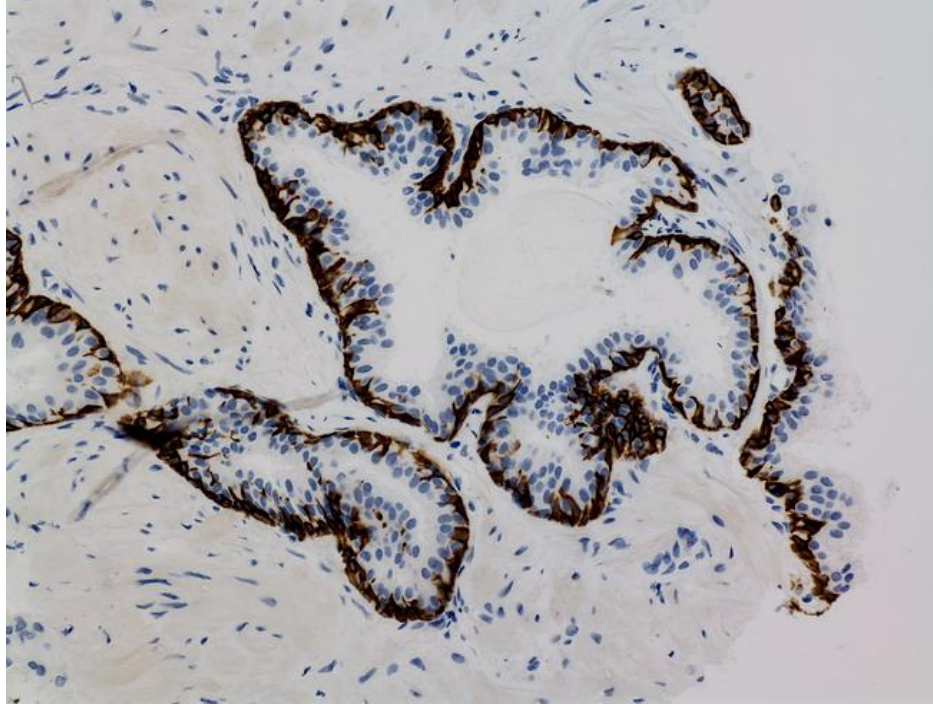
**Resim 1.** Küçük büyütmede prostat bezinin histolojik görünümü (HE, X5).

Sekretuar hücreler glandın lümen tarafında yerleşmiş, kolumnar ya da küboidal hücrelerdir. Bazal yerleşimli uniform nükleus ve geniş, soluk ve granüler nadiren vakuollü apikal sitoplazma içerir. Prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP), müsin ve diğer sekretuar ürünleri oluştururlar. Düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin eksprese ederler (5). Hematoksilen eozin boyalı kesitlerde sarımsı kahverengi boyanan granüller halinde lipofuksin pigmenti içerir (6). Sekretuar hücrelerin yoğunlaşan sekresyonları gland lümenlerinde amorf eozinofilik camsı görünümde materyal olarak izlenir. Bu materyale korpora amilasea denir (10) (Resim 2).



**Resim 2.** Prostat bezlerini döşeyen sekretuar epitel ve bazal hücre katı. Lümeninde korpora amilasea izleniyor (HE, X30).

Sekretuar hücrelerin hemen altında yer alan bazal hücreler küboidal veya yassı hücrelerdir. Bazofilik nükleollü, yuvarlak-oval nükleuslu ve nükleus/sitoplazma oranı yüksek hücreler olup nükleusları fibroblastlara benzer şekilde olabilir. Nükleuslar bazal membrana paralel uzanır. PSA ve PAP ile boyanmazlar ama androjen reseptörleri için fokal olarak immünoreaktivite gösterebilirler. Bazal hücreler miyoepitel eşdeğeri değildir ve düz kas aktini ve S-100 ile boyanmazlar. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif boyanması prostatın benign, premalign ve malign lezyonlarının ayırımında önemlidir (Resim 3).



**Resim 3.** Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (34βE12) ile bazal hücre katının diffüz tarzda boyanması (AEC, X10). (11)

Nöroendokrin hücreler prostatik epitelde en az görülen hücredir. Genellikle ışık mikroskopunda görülebilir. İnce granüler eozinofilik sitoplazmalı anjentaflin hücrelerde granüller hücrenin bazalinde daha belirgin olup gümüş boyaları ile boyanırlar. Serotonin ve kromogranin nöroendokrin hücrelerin en iyi immunohistokimyasal belirleyicisidir (5). Prostat duktuslarının proksimal kısımlarında izlenen transizyonel epitel üretranın döşeyici epiteline benzer bir epitelidir. Uzun eksenleri bazal membrana dik uzanır, nükleer oluklanma gösterir. Prostat duktuslarının distal kısımlarında ve nadiren bazı asinularda transizyonel epitelle karışık küboidal ve kolumnar sekretuar epitelyum odakları izlenebilir. İnfantlarda ve yenidoğanlarda tüm prostat dokusu boyunca yaygın olarak izlenir. Prostat bezi stromal hücreler, çizgili ve düz kas hücreleri, fibroblastlar, sinir hücreleri ve endoteliyal hücrelerdir. Ürogenital diyaframa ait çizgili kas demetleri apikalde prostat içine uzanım gösterir. Prostat dokusu içerisinde küçük sinir demetleri izlenebilir. Bazen ganglion hücreleri ve paraganglia prostat dokusu içerisinde görülebilir.

## 2.4. Fizyoloji

Prostat bezi sekresyonu semenin önemli bir komponentidir. Ejekulasyon esnasında yaklaşık 1,5-2 ml hacminde sekret üretraya dökülür. Sekret, sitrik asit, kalsiyum, asit fostataz, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren, ince, süt gibi alkalik bir sıvı salgılar. Alkalik özelliği ile semenin asiditesini nötralize ederek, spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini korunmasına yardımcı olur (3,12). Prostatik sekresyon otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Parasempatik stimülasyon sekresyonu artırır. Prostatik sekresyon hematoksilen-eosin boyalı kesitlerde gland lümeninde soluk eosinofilik boyanma ile ayırt edilebilir. Periyodik Asit-Schiff (PAS) pozitif ve nötral mukopolisakkaritler içerdiği için diastaz rezistandır. Prostat glandlarının lümeninde yuvarlak-oval şekilli, konsantrik tabakalanma gösteren korpora amilasea adı verilen eosinofilik materyal birikimi görülür. Epitel hücrelerinin deskuamasyonu ve dejenerasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bu cisimler 20-40 yaşlarındaki erkeklerde %25 oranında görülür ve yaşla birlikte sıklığı artar (8,13).

## 2.5. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi 50 yaş üzerindeki erkeklerde oldukça sık görülen prostatik stromal ve epiteliyal hücrelerin hiperplazisi ile karakterli bir hastalıktır (14). Nodüller yeterince büyüklüğe ulaştığında üretral kanalı kısmen veya tam obstrüksiyona uğratarak alt idrar yolu obstrüksiyonu semptomlarına neden olur. 60 yaş üzerindeki erkeklerin %60'nda görülen benign prostat hiperplazi, olguların yaklaşık %40'nda saptanabilen klinik bulgu verir. İdrar yapmada zorluk, idrar retansiyonu ve sonucunda mesane hipertrofisi, idrar yolu infeksiyonu, sistit ve renal infeksiyon gelişimine neden olabilir. Sıklıkla noktüri, idrar akımını başlatmada ve durdurmada güçlük, dizüri ve sık idrara çıkma mevcuttur (15).

Prostat bezinin büyümesi ve gelişimi testosteronun metaboliti olan dihidrotestosteronun (DHT) kontrolü altındadır. DHT prostatta 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi aracılığı ile dolaşımdaki testesterondan sentezlenir. DHT otokrin yolla stromal hücreleri, parakrin yolla epitelyal hücreleri etkiler. Androjen reseptörlerine bağlanır ve başta epidermal büyüme faktörü olmak üzere mitojenik etkili büyüme

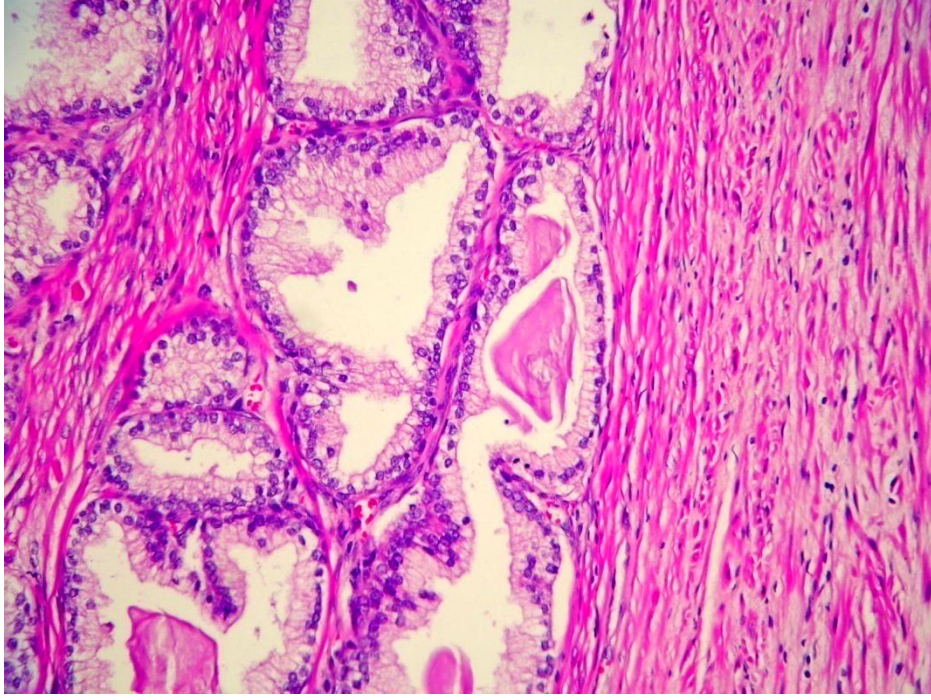


faktörlerinin transkripsiyon ve translokasyonunu uyarır. Östrojenler de hücreleri DHT etkisine daha duyarlı hale getirerek bu süreçte rol almaktadır. BPH tipik olarak transizyonel zondan gelişir. Çok nadiren periferel zondan da geliştiği görülebilir. Genellikle yavaş bir biçimde ilerlemektedir. Genel olarak büyük bezi olanlarda daha hızlı büyüme oranları görülmektedir.

Makroskopik olarak prostat kesit yüzünde nodüller kolaylıkla tanınır. Fibromusküler hiperplazinin baskın olduğu nodüller kapsülsüz olup, sınırları net seçilemeyen, sert kıvamlı, soluk gri renkte izlenir. Glandüler proliferasyonun baskın olduğu nodüller ise sütsü beyaz renkte prostat sıvısı içeren, sarı-pembe renkli ve yumuşak kıvamlıdır.

Mikroskopik olarak nodüller değişen oranlarda proliferere glandüler yapılar ve fibromusküler stromadan oluşmaktadır. Dilate, kistik genişlemeler gösteren irili ufaklı bez yapıları içte kolumnar epitelden, dışta kuboidal veya yassılaştırmış bazal hücre tabakasından meydana gelmektedir. Glandlar çevresinde miktarı değişmekle birlikte hemen daima proliferere olmuş stromal elemanlar yer almaktadır (Resim 4). Stromada özellikle periglandüler alanda lenfosit ve plazmositler izlenebilir. Ayrıca skuamöz metaplazi ve küçük infarkt odakları bulunabilir (5, 15).

BPH tanısı iğne biyopsi ile konamaz. İğne biyopside prostat transizyonel zon örneklenemez. Glandüler ve glandüler-stromal nodüller bu sınırlı biyopside değerlendirilemez.



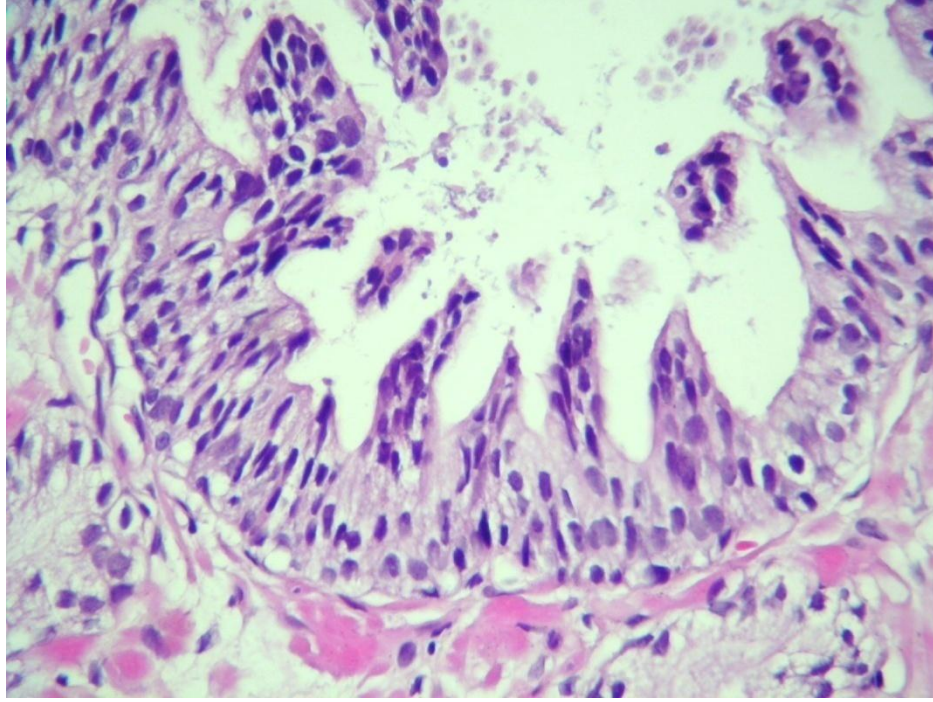
**Resim 4.** BPH' de artmış fibromuskuler stroma içerisinde benign prostat glandını döşeyen sekretuar epitel tabakası ve altında bazal hücre katı ile lümende korpora amilasea izleniyor (HE, X20).

## 2.6. Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi

Prostatik intraepiteliyal neoplazi (PİN) yapısal olarak benign prostat duktus ve asinilerini döşeyen epitelin neoplastik transformasyonu ile karakterlidir. İlk olarak 1969 yılında McNeal, sonrasında 1986 yılında McNeal ve Bostwick tarafından prostat adenokanserinin prekürsör lezyonu olarak tanımlanmıştır. PİN önceki yıllarda mimari ve sitolojik özelliklere göre hafif (derece 1), orta dereceli (derece 2) ve şiddetli (derece 3) olmak üzere üç grupta değerlendirilmekteydi. Günümüzde ise düşük dereceli (PİN 1; LGPİN-low grade PİN) ve yüksek dereceli (PİN 2, 3; HGPİN-high grade PİN) olmak üzere iki grupta incelenmektedir (16,17).

Düşük dereceli PİN (LGPİN)' de sekretuar hücrelerde kalabalıklaşma, düzensiz sıralanma, kümelenme veya mikropapiller patern izlenir. Nükleuslar hafif büyüktür. Nükleolus genellikle izlenmezken seyrek olarak küçük ve belirgin olabilir. Nükleer atipi yüksek dereceli lezyon seviyesine hiçbir zaman ulaşmaz. Bazal hücre

tabakası her zaman korunmuştur. Normal ve hiperplastik epitelden ayırımı zor olabilir (18, 19) (Resim 5).



**Resim 5.** Glandı döşeyen epitel tabakasında belirgin nükleer kalabalıklaşma, boyut farkı ve nükleer oryantasyon kaybı ile karakterli LGPİN (HE, X30).

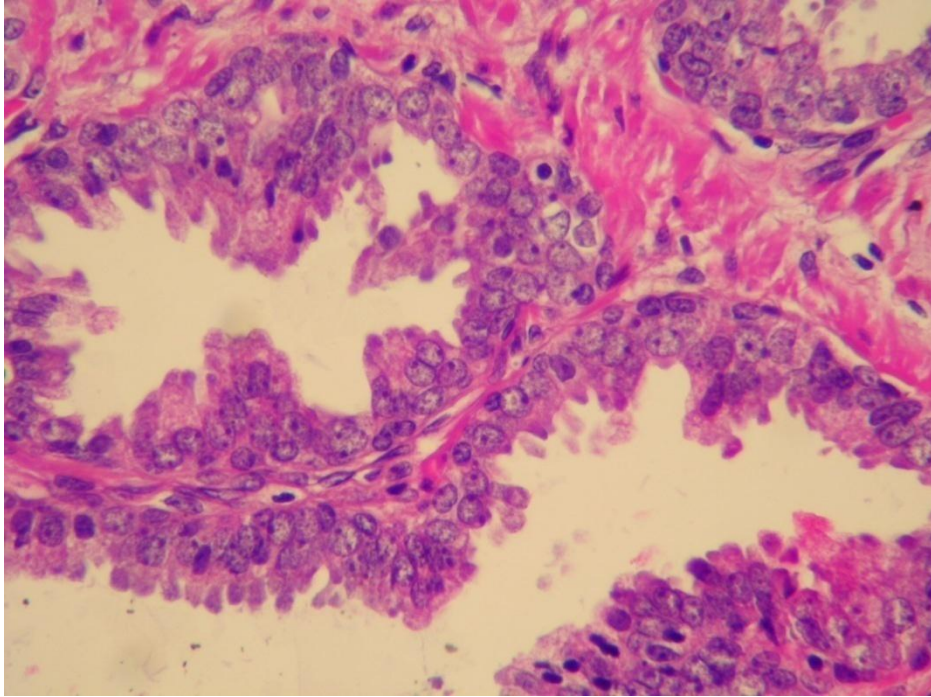
Yüksek dereceli PİN (HGPN), papiller yapılanmalar gösteren büyük, dallanan glandlardan oluşur. Sitolojik olarak nükleer büyüme, hiperkromazi, nükleer membran düzensizliği, nükleus/sitoplazma oranında artış mevcuttur. Düşük dereceli PİN' e kıyasla nükleer boyut farkı daha azdır. Nükleoluslar büyük, düzensiz ve sıklıkla çok sayıdadır. Sitoplazma amfofiliktir. Bazal hücre tabakası korunmuştur. (Resim 6). Yüksek dereceli PİN' in 4 mimari paterni tanımlanmıştır: yassı (flat) patern, kümelenme gösteren (tufting) patern, mikropapiller patern ve kribriform patern (19).

*Yassı paternde*, mimari değişiklik belirgin değil iken nükleer atipi özellikleri mevcuttur. En nadir görülen tiptir.

**Kümelenme gösteren tipte**, beş hücre tabakasından fazla olmayacak şekilde sekretuar hücreler lümeneye doğru çıkıntı oluşturur.

**Mikropapiller patern**, belirgin fibrovasküler kor içermeyen, atipik epitel sütunlarının lümeneye doğru uzanımları ile karakterlidir.

Kompleks intraluminal bir proliferasyon olan **kribriform paternde** Roman köprüsü veya kribriform yapılar izlenir. Kribriform yapılar yuvarlak, oval, düzenli veya düzensiz olabilir.



**Resim 6.** Glandı döşeyen epitelde belirgin nükleer kalabalıklaşma, nükleomegali ve nükleolomegali ile karakterli HGPİN (HE, X30).

HGPİN' in histolojik varyantları da tanımlanmıştır: Taşlı yüzük, müsinöz, köpüksü hücreli, hobnail ve küçük hücreli nöroendokrin varyantlar (19).

İğne biyopside saptanan LGPİN bulgusu artmış prostat kanseri olasılığını ortaya koymazken HGPİN' de adenokarsinoma gelişme riski artmıştır. HGPİN tanısından 3-6 ay sonra tekrarlanan iğne biyopsilerinde prostatik adenokarsinoma saptanma oranı % 27-79 arasında değişmektedir (20).

## **2.7. Prostat Adenokarsinomu**

### **2.7.1. Genel Özellikler**

Prostat malign epitelyal tümörleri içerisinde en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinomadır. Aksi belirtilmedikçe prostat kanseri denildiği zaman adenokarsinoma olduğu anlaşılır. Prostat glandı epitelyal neoplazmları sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü 2004 (21) sınıflandırmasına göre şöyledir;

#### **Glandüler Neoplazmlar**

- Asiner Adenokarsinoma
  - Atrofik
  - Psödohiperplastik
  - Köpüksü
  - Kolloid
  - Taşlı yüzük hücreli
  - Onkositik hücreli
  - Lenfoepitelyoma benzeri
- İğsi hücreli diferansiyasyon gösteren karsinoma (karsinosarkoma, sarkomatoid karsinoma)
- Prostatik İntaepiteliyal Neoplazi (PİN)
  - Prostatik İntaepiteliyal Neoplazi, grade III (PİN III)
- Duktal Adenokarsinoma
  - Kribriform
  - Papiller
  - Solid

#### **Üroteliyal Tümörler**

- Üroteliyal Karsinoma

#### **Skvamöz tümörler**

- Adenoskvamöz karsinoma
- Skvamöz hücreli karsinoma

#### **Bazal hücreli tümörler**

- Bazal hücreli adenoma

- Bazal hücreli karsinoma

Prostat kanseri patogeneğinde yaş, ırk, çevresel faktörler, diyet, hormonal faktörler ve aile hikâyesi yer almaktadır. Bunlar arasında en belirgin faktör yaşdır. 80 yaşın üzerindeki erkeklerde sıklığı %50'den fazladır (5, 14, 15).

### **2.7.2. Epidemiyoloji**

Prostat kanseri son yıllarda artış göstererek batıda erkeklerde en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Birleşik Devletler' de 2008 yılı verilerine göre erkeklerde görülen kanser türleri içerisinde %25 ile birinci sıradadır. Bunu %15 ile akciğer-bronş kanserleri takip etmektedir. Erkeklerdeki kanser ölümlerinde, akciğer-bronş karsinomlarından sonra %10' luk payla ikinci sırada yer almaktadır (22). İnsidans ve mortalite açısından coğrafi farklılıklar prostat kanserinde oldukça fazladır. Amerika, Avustralya ve İskandinav ülkelerinde insidans yüksekken, Asyalı toplumlarda genel olarak düşüktür. Ancak son yıllarda Asyalı toplumlarda batı yaşam tarzının, özellikle yüksek kalorili diyet ve egzersiz azlığının benimsenmesi nedeniyle prostat kanseri insidansında artış mevcuttur. Ayrıca düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde insidans oldukça yükselir. Zencilerde benzer sosyoekonomik durumdaki beyazlara oranla risk daha fazladır (19).

Prostat kanseri riski yaşla birlikte artış gösterir. Klinik hastalık insidansı 50 yaşın sonuna kadar düşüktür. Dünya genelinde hastaların %75'i 65 veya daha üstü yaşadadır. Gençlerde de nadir olmakla birlikte görülebilir (15). Prostat spesifik antijenin taramada kullanılmaya başlanmasıyla asemptomatik prostat kanserli olguların saptanması artmıştır ve hastalığın insidans ve mortalite oranlarında değişime neden olmuştur.

### **2.7.3. Etiyoloji**

Etnik gruplar arasında belirgin farklılıkların olması genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Aile hikâyesi olanlarda riskin artmış olması bunu desteklemektedir. Birinci derece akrabada kanser görüldüğünde risk 2 kat yükselir. İki veya daha fazla birinci derece akrabada görülürse risk 5-10 kat artar (23).

Yapılan çalışmalar etiyojide diyetin de önemini vurgulamaktadır. Hayvansal ürünler özellikle kırmızı et tüketimi riski arttırmaktadır. Meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi gösterilmiştir. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenme, androjen ve östrojenlerin salınımını ve biyoyararlanımını arttırarak prostat kanser riski ile ilişkilidir.

Hormonal faktörler prostat karsinomu patogeneğinde rol oynar. Puberteden önce kastrasyon yapılan hastalarda tümör gelişmez. Testosteron glandda tip II 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile daha aktif formu olan DHT' a dönüşür. DHT ve testosteronun androjen reseptörüne bağlanmasıyla oluşan reseptör-ligand kompleksi genlerin trans aktivasyonunda rol alır. Hücre bölünmesini de içeren androjen cevabı oluşur. Tip II 5 $\alpha$ -redüktaz genlerindeki polimorfizmin etnik gruplar arasındaki farkların oluşmasında kısmen etkilidir.

Prostat kanseri için özgün mutasyon saptanmamıştır. p53 mutasyonu prostat karsinogeneğinde geç olaylardan biridir. Primer tümörde görülme oranı düşük olup sıklıkla metastatik tümörde izlenir. Tümör baskılayıcı genlerden PTEN ve KAI1 de prostat kanserinde rol oynar (15,24).

Herpes simpleks virus (HSV) tip II ve sitomegalovirüsün (CMV) prostat karsinomu ile birlikteliğinin gösterilmesi etiyojide virüslerin de rol aldığını düşündürmektedir. İnsan papilloma virüsü (HPV) tip 16, 18, 33 ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile infekte olanlarda prostat kanseri riski artmıştır. Etiyojinin tam olarak bilinmemesine rağmen infeksiyöz ajanların prostatta kronik inflamasyon sonucu kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (8).

#### **2.7.4. Lokalizasyon**

Palpasyon ve transrektal biyopsi ile saptanabilen birçok kanser posterior veya posterolateral yerleşimlidir. Nadiren büyük transizyonel zon tümörleri periferal zona ilerleyerek palpe edilebilir hale gelir. Transüretal rezeksizyon ile saptanan tümörler ağırlıklı olarak transizyonel zondan kaynaklanır. İğne biyopsi ile tanı konulan fakat palpe edilemeyen tümörlerin çoğu periferik yerleşimlidir. Multifokal prostat karsinomu olguların %85'inde görülür (19).

### 2.7.5. Klinik Özellikler

Yavaş ilerleyen bir tümör olduğu için prostat kanseri geç semptom verir. Periferik zondan ve küçük odaklar halinde gelişmesinden dolayı erken evre kanserler asemptomatiktir. Prostat spesifik antijenin (PSA) kullanıma girmesiyle asemptomatik vakaların saptanabilirliği artmıştır. PSA kullanımına kadar prostat kanseri sadece rektal tuşe ile saptanmaya çalışılmaktaydı (19). Semptomların varlığı lokal ilerlemiş veya metastatik kansere işaret eder. Büyük hacimli periferik zon tümörlerinde üretral obstrüksiyon bulguları görülebilir. Rektum invazyonu sonucu rektal kanama, konstipasyon veya tıkanma gelişebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi görülebilir. Bununla birlikte lokal yayılmış kanser geçmişe göre günümüzde daha nadirdir. Kemik metastazı kemik ağrılarına neden olmakla beraber vakaların %30'undan fazlasında ağrı mevcut değildir. Alt ekstremitelerde parestezi, güçsüzlük, üriner veya fekal inkontinans gibi kord basısı semptomları spinal korda bası yapan metastatik prostat kanserlerinde görülebilir. Bazen prostat kanserinin ilk bulgusu sıklıkla pelvik, nadiren supraklavikuler veya sol aksiller lenfadenopati olabilir.

### 2.7.6. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, semenin likefaksiyonundan sorumlu tek zincirli bir glikoprotein olup geni 19. kromozom üzerindedir. Prostatik duktus ve asinusları döşeyen epitel hücrelerinde üretilir. Ekzositoz yolu ile duktal sisteme salgılanır. Lüminal hücrelerin epiteliyal bazal membranından ve stromadan difüzyonla sistemik dolaşıma geçer. PSA serumda serbest,  $\alpha$ -2 makroglobuline bağlı ve  $\alpha$  antikimotripsine bağlı olarak üç farklı formda bulunur (25).

PSA en yoğun olarak prostatik lümende bulunur. İntersitisiyuma difüzyonunu sağlayan doku hasarı serum PSA değerini yükseltir. Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, prostatitis, biyopsi işlemi ve travma PSA yüksekliğinin ana sebepleridir. Serum total PSA seviyesi yaş ve buna paralel olarak artan prostat hacmi ile yükselir. 40-49 yaşındaki erkelerde 2,5 ng/ml, 50-59 yaşındakilerde 3,5 ng/ml, 60-69 yaşındakilerde 4,5 ng/ml ve 70-79 yaşındaki erkeklerde 6,5 ng/ml PSA değeri üst limit olarak ele alınmalıdır (15). Prostat kanserli birçok vakada PSA eşik değeri 4



ng/ml' nin üzerindeyken BPH' de de bu değerin üzerinde olabilir. Bazı kanserli vaklarda ise PSA 4 ng/ml' nin altında olabilir. Bu yüzden serum PSA değeri prostat kanseri için yüksek özgünlük ve duyarlılığa sahip değildir. Serumda PSA' nın %5 kadarı serbest olarak bulunur. Serbest PSA seviyesi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır. Prostat kanserli olgularda PSA ortalama değeri 7,8 ng/ml ve serbest/total PSA oranı %10,5 olarak ölçülmüştür. PSA velositesi belirli bir zaman aralığında PSA' nın yükselme hızıdır. PSA prostat kanserinde BPH' den daha hızlı yükselir (19). PSA dansitesi (PSAD) transrektal ultrason ile değerlendirilebilen prostat hacmi ile serum PSA seviyesinin oranıdır.  $0,05 \text{ ng/ml/cm}^3$  ün altındaki PSAD değeri normal kabul edilirken  $0,05-0,99 \text{ ng/ml/cm}^3$  orta derecede artmış ve  $0,1 \text{ ng/ml/cm}^3$  ün üzerindeki PSAD değeri patolojik olarak kabul edilir (19). Prostat hacmini ölçen cihaz ve değerlendiren kişiye bağlı farklılıklar ile bireyler arasındaki stroma/epitel oranı farklılıkları PSAD kullanımını sınırlamaktadır.

#### **2.7.7. Tanı Yöntemleri**

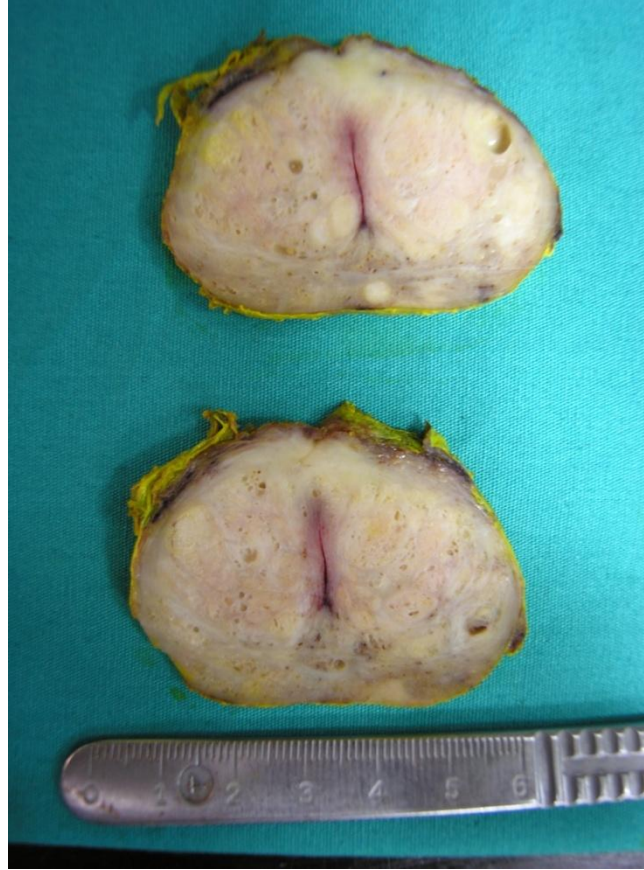
Transrektal ultrason eşliğinde yapılan iğne biyopsi işlemi prostat kanseri tanısında standart yöntemdir. İlk olarak Hodge tarafından 1989'da tanımlanmıştır. Apeks, orta zon ve tabandan bilateral olmak üzere 6 kadrandan yapılan biyopsi protokolünün kanser saptama oranı %23' dür (26). Daha sonra geliştirilen 12 ya da 13 kadrandan biyopsi protokolleri ile bu oran %35' e çıkmıştır. Prostat kanseri daha çok periferel zondan kaynaklandığı için periferel zonun lateralından daha fazla biyopsi alınmalıdır. Transizyonel zondan kaynaklanan tümörler yaklaşık %15-22 oranında olduğundan örnekleme yapılırken transizyonel zon unutulmamalıdır (19).

Trans-üretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) klinik olarak prostat kanseri şüphesi olmayan olgulara uygulanır. Transizyonel zon tümörlerinde veya büyük periferel zon tümörlerinde TUR-P ile kanser saptanabilir. Bu oran yaklaşık %8-10'dur.

#### **2.7.8. Makroskopi**

Prostat kanseri makroskopik olarak genellikle zor ayırt edilebilir lezyonlar halindedir. Prostektomi materyalinin kesitlerinde tümör dokusu homojen, solid özellikte, beyaz-gri renkte olup sitoplazmik yağ birikiminden dolayı sarı-turuncu

renkte de izlenebilir. Tümöre komşu benign parankim dokusu süngerimsi özelliktedir. Makroskopik olarak nekroz ve hemoraji nadirdir (19) (Resim 7).



**Resim 7.** Prostatektomi materyalinde posterior ve anterior lopların periferel zonlarda izlenen solid, gri-sarı renkli karsinoma odakları.

### 2.7.9. Histopatoloji

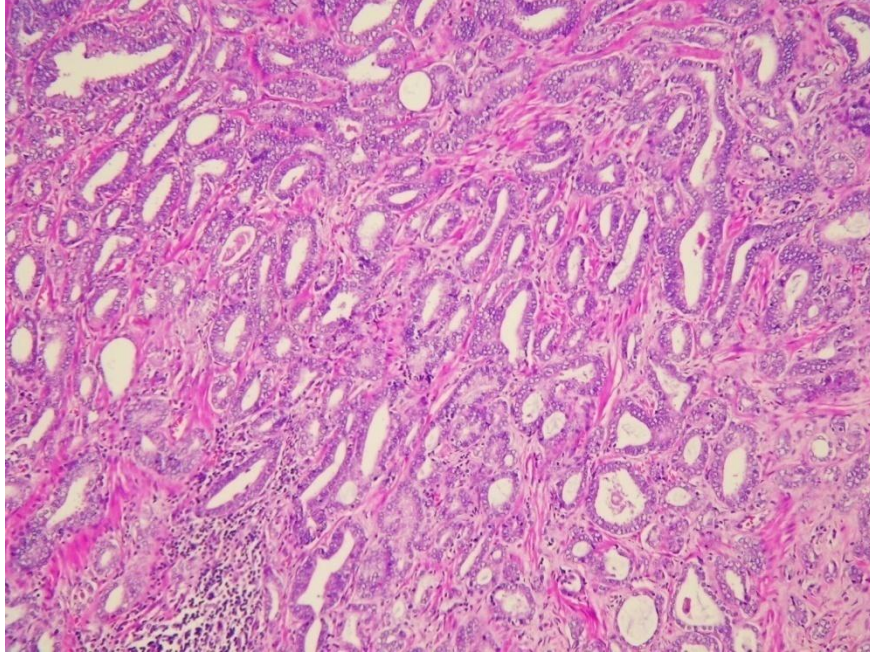
Prostat adenokarsinomaları geniş bir histolojik spektrumda karşımıza çıkar. Benign prostat glandlardan zor ayırt edilebilen iyi diferansiye tümörlerden, prostat kökenli olduğu seçilemeyen az diferansiye tümörlere kadar uzanır. Prostat adenokarsinomaları 2 ana histomorfolojik kategoriye ayrılır; 1-Periferel (sekonder) duktus ve asinüslerin adenokarsinomaları ve 2-Büyük (primer) duktusların adenokarsinomaları. Bu morfolojik ayırım adenokarsinomun kökenlendiği yere

göredir. Çoğu adenokarsinoma periferel duktus ve asinüs kökenlidir. Çoğu klinikopatolojik çalışmalar bu kategorideki prostat karsinoma olgu serilerinin analizlerine dayanmaktadır. Çoğunlukla bu histomorfolojik tiplerin pür formları ile karşılaşılırmaktaysa da aynı prostatta her iki tip adenokarsinomannın birlikteliği hatta aynı tümör içerisinde iki tipin kombinasyonu şeklinde histoloji ile de karşılaşılılabilmektedir (27).

Prostat adenokarsinomunun histopatolojik tanısında gland mimarisi, glandı döşeyen hücrelerin sitomorfolojik özellikleri ve bazal membran durumu başta olmak üzere parenkimal ve stromal değişiklikler dikkate alınır.

#### **2.7.9.1. Yapısal Özellikler**

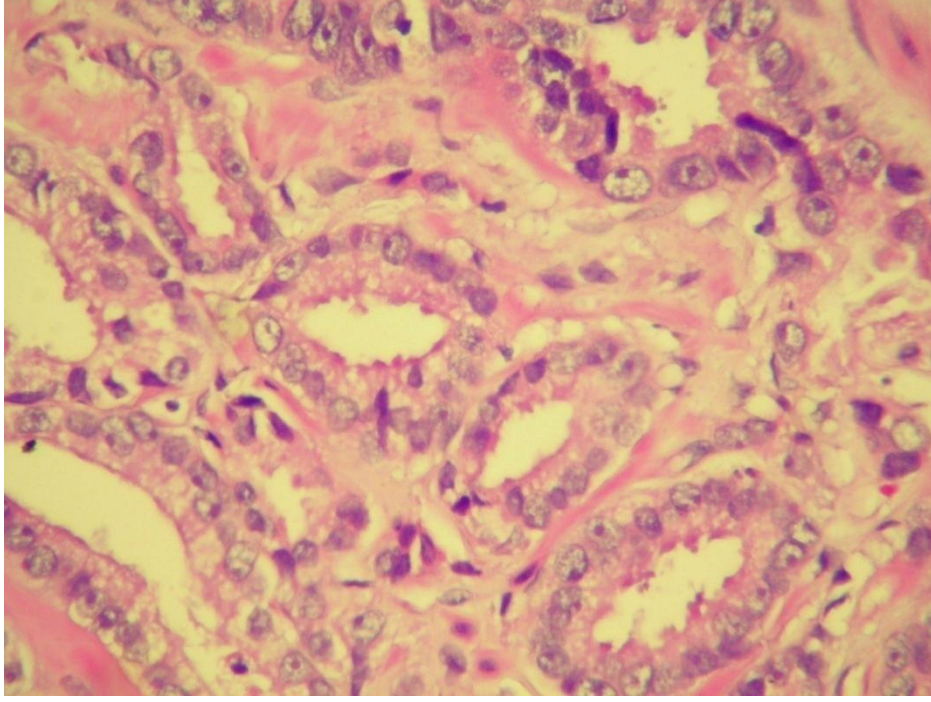
Benign prostat hiperplazisinde glandlar iyi sınırlı nodüller oluşturur. Karsinomda ise gelişigüzel, birbirine dik dizilim gösteren, düz kas lifleri arasına yerleşmiş, kalabalık gland toplulukları izlenir. İnfiltratif sürecin bir bulgusu da büyük benign glandlar arasında küçük atipik glandların yer almasıdır. Glandüler diferansiyon kaybı, kribriform, birleşmiş ve tam oluşmamış glandların varlığı mimari özelliklere dayanarak prostat adenokarsinomu tanısını kolaylaştırır (Resim 8). İndiferansiye tümörlerde ise solid gruplar, hücre kordonları veya izole tek tek hücreler görülebilir (19).



**Resim 8.** Prostat adenokarsinomunda küçük, boyutlarda, atipik mimaride asiner yapıların diffüz tarzda infiltrasyonu (HE, X10).

#### 2.7.9.2. Nükleer Özellikler

Malign glandlarda çevre benign glandlarla karşılaştırıldığında sitolojik olarak farklılıklar izlenir. Nükleol belirginliği, nükleer büyüme, düzensizlik ve hiperkromazi en sık izlenen bulgulardır. Ancak bu özellikler her karsinomada bulunmamakla birlikte tek başına karsinoma kriteri olarak kullanılamaz. Genellikle tek, merkezi yerleşimli, 1-1,5  $\mu\text{m}$  çapında nükleol bulunur (Resim 9). Multiple nükleol veya ekzantrik yerleşimli tek nükleol de görülebilir (28). Kromatinde kümelenme, nükleer membranda kalınlaşma, odaksal parakromatin soluklaşması ve nükleer membran düzensizliği izlenebilir. Mitoz yüksek dereceli tümörlerde düşük ve orta dereceli tümörlere göre daha sık görülür.



**Resim 9.** Prostat adenokarsinomu hücrelerinde makronükleoller (HE, X40).

### **2.7.9.3. Sitoplazmik Özellikler**

Sitoplazmaları soluk veya şeffaf boyanan benign glandların tersine neoplastik glandlar amfofilik sitoplazmalıdır. Sitoplazmik lüminal yüzlerin keskin sınırlı olması malignite kriteridir (Resim 8 ve 9). Veziküla seminalis ve benign glandlarda görülebilen lipofuskin pigmenti karsinomalarda ya çok nadirdir ya da hiç saptanmaz (19).

### **2.7.9.4. İntralüminal Özellikler**

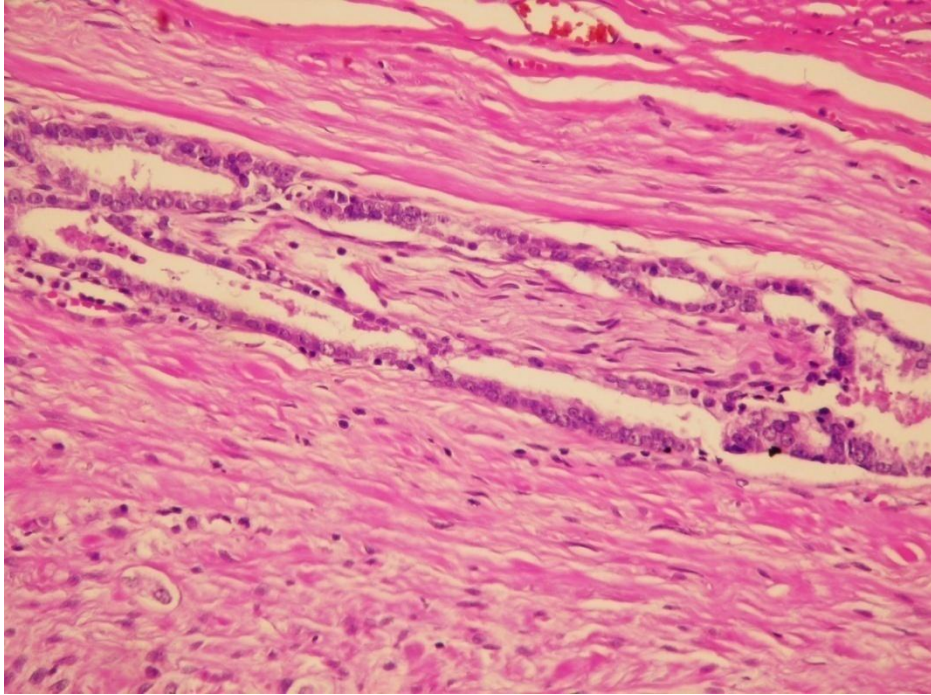
Prostat adenokarsinomlarında sıklığı az olmakla beraber mavimsi boyanan intralüminal müsinoz sekresyonlar ve pembe amorf aselüler sekresyonlar görülebilir. Ayrıca koyu eozinofilik boyanan, dikdörtgen, üçgen, çomak gibi farklı geometrik şekillerde kristal benzeri yapılar da lümende izlenebilir. Sekresyonların ve kristaloidlerin tanısal değeri olmasa da malign glandlarda benign glandlara göre daha sıklıkta saptanmaktadır (6).

### 2.7.9.5. Stromal Özellikler

Prostat adenokarsinomalarında diğer invaziv karsinomalarda görülen desmoplastik veya miksoid stromal yanıt görülmediği için stroma karsinoma tanısı vermek için yardımcı değildir (19).

### 2.7.9.6. Maligniteye Özgü Bulgular

Malignite için spesifik olan kollajenöz mikronodüller, glomerülasyon ve perinöral invazyon gibi üç tane kesin tanı kriteri vardır. Kollajenöz mikronodüller seyrek görülmekle beraber aşırı artmış intralüminal müsinoz sekresyonun organize olması ile oluşur. Glomerülizasyon ise translüminal olmayan intraglandüler uzantıların izlendiği, böbrek glomerüllerini anımsatan glandlara denir. Perinöral invazyon malign glandların sinirin çevresini çepeçevre sarmasıyla oluşur (29) (Resim 10).



**Resim 10.** Prostatik adenokarsinomada perinöral invazyon bulgusu (HE, X20).

### **2.7.9.7. İmmünohistokimyasal Profil**

#### **2.7.9.7.1. PSA**

Prostatik diferansiyasyonun immunohistokimyasal belirleyicisidir. Sadece prostat glandüler hücrelerinde lokalize olur. Prostat kanserinin diğer adenokarsinomlardan ve taklitçi benign olaylardan ayırımında PSA oldukça yararlıdır (30). Tümör derecesi arttıkça PSA ekspresyonu azalabilir. Yüksek dereceli prostat adenokarsinomalarının çok küçük bir grubu PSA negatiftir.

#### **2.7.9.7.2. Prostat Spesifik Asit Fosfataz (PAP)**

Prostat spesifik asit fosfatazın (PAP) tanısal değeri PSA ile benzer olup PSA negatif tümörlerde tanıyı kesinleştirmek için kullanılabilir (19).

#### **2.7.9.7.3. Yüksek molekül Ağırlıklı Sitokeratin (HMWCK, 34βE12)**

Bazal hücreleri boyayan, glandüler hücreleri boyamayan immünohistokimyasal bir belirleyicidir (24). İnvaziv karsinomalarda bazal hücrelerin yokluğu tanı kriterlerinden biri olduğundan benign lezyonlardan ayırımında HMWCK (34βE12) kullanılır. Benign glandlarda HMWCK (34βE12) ile tam boyanma olabileceği gibi parsiyel ya da hiç boyanmanın olmaması da söz konusu olabilir. Bunun yanında malign glandlar çok nadir de olsa HMWCK (34βE12) ile boyanabilir. Prostatta benign-malign lezyonların ayırımında karar verirken immünohistokimyasal bulgular morfolojik özelliklerle birlikte ele alınmalıdır.

#### **2.7.9.7.4. p63**

p53 homologu bir gen olup, nükleer bir proteindir (31). HMWCK (34βE12) gibi bazal hücreleri boyar ancak p63, p53' e göre daha özgündür.

#### **2.7.9.7.5. α-metil-CoA-Racemase (AMACR, p504s)**

AMACR yağ asitlerinin oksidasyonunda görevli, malign glandlarda oldukça yüksek oranda saptanan bir enzimdir. Sitoplazmik boyanma gösterir. HGPİN, atrofik glandlar ve benign prostat hiperplazisinde de az da olsa pozitiflik söz konusudur (14).

## 2.8. Gleason Dereceleme Sistemi

Glandüler diferansiyasyon temel alınarak yapılan Gleason derecelendirme sistemi ilk kez 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanmıştır. Prostat kanserinin derecelendirme sistemleri arasında en çok kullanılan ve kabul gören bu sistem günümüze kadar birkaç kez revize edilmiştir. Yapısal glandüler diferansiyasyona göre 5 paternde toplanmaktadır (14, 19, 32) (Şekil 3).

**Gleason patern 1:** İyi sınırlanmış nodül oluşturan, uniform, sırt sırta vermiş orta boy glandlardan oluşur. Komşu benign prostat dokusuna infiltrasyon göstermez. Oldukça nadirdir. Genellikle transizyonel zon kanserlerinde görülür.

**Gleason patern 2:** Patern 1'e kıyasla daha az üniform, orta boy, yuvarlak-oval şekilli glandların daha gevşek olarak bir araya gelmesiyle oluşur. Çevre prostat dokusuna minimal invazyon görülebilir.

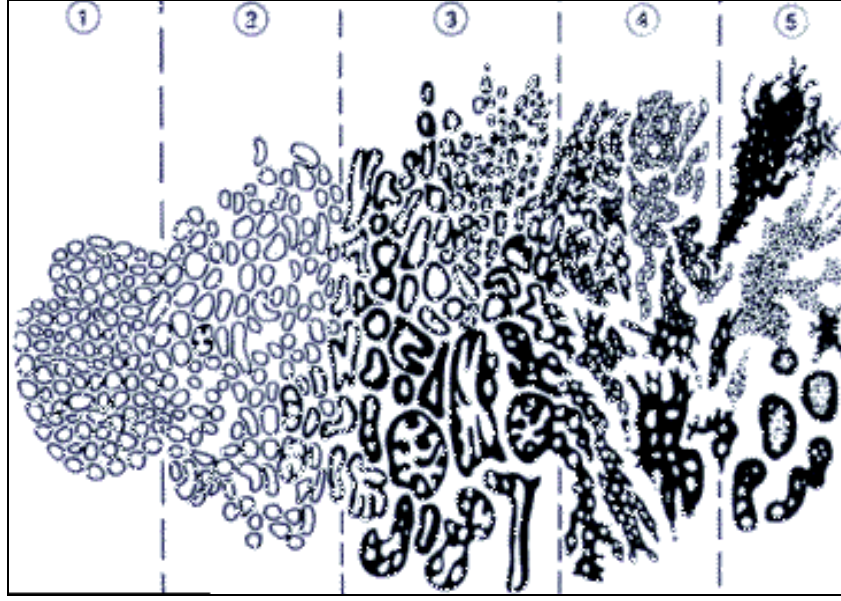
Her iki paternde de sitoplazma geniş ve soluk eozinofilik boyanma gösterir.

**Gleason patern 3:** Çevre prostat dokusuna infiltrasyon gösteren, şekil ve boyutları değişken küçük glandlardan oluşur. Glandların lümenleri açıktır ve her bir glandın çevresinde hayali bir çizgi ile sınırı çizilebilir. Düzgün sınırlı küçük kribriform glandlar bu patern içinde yer alır. En sık görülen paterndir.

**Gleason patern 4:** Birleşmiş, kribriform yapılar oluşturan, sınırları belirsiz glandlardan ibarettir. Kribriform yapılar patern 3'ün aksine büyük ve düzensiz sınırlıdır. Glandların lümenleri belirgin değildir. Şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşan hipernefroid patern olarak tanımlanan varyantı mevcuttur.

**Gleason patern 5:** Glandüler lümenin tamamen kaybolduğu, solid tabakalar, kordonlar veya tek tek hücrelerden oluşur. Komedo nekroz içeren solid tabakalar görülebilir.





**Şekil 3.** Prostat adenokarsinomunda Gleason derecelendirme şeması (21).

Prostat kanserinde belirgin morfolojik heterojenite ve genellikle birden fazla histolojik patern izlenir. Gleason skoru en fazla izlenen patern ile ikinci sık izlenen paternin toplanması ile elde edilir (15). Sadece tek patern görüldüğünde ise skor paternin kendisi ile toplanması ile sağlanır. Gleason skor 2 ve 3 çok nadiren görülür. Gleason skor 4'ün görülmesi patern 2'nin sıklıkla patern 3 ile birlikte görülmesinden dolayı oldukça zordur. Skor 2-4 transizyonel zondan örneklenen TUR materyallerinde görülebilir (14). En sık görülen Gleason skoru 6 ve 7'dir.

## 2.9. Prostat Karsinomalarının TNM Evrelendirme Sistemi (DSÖ 2004) (21).

**Tablo 1.** TNM evrelendirme sistemine göre göre pT kategorilerinin açıklaması

<b>T</b> <b>(primer tümör)</b>	<b>Açıklama</b>
<b>TX</b>	Primer tümör varlığı değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör yok
<b>T1</b>	Klinik olarak palpasyon ve görüntüleme ile tespit edilemeyen tümör
<b>T1a</b>	İnsidental olarak incelenen dokunun %5 veya daha azında tümör bulunması
<b>T1b</b>	İnsidental olarak incelenen dokunun %5'inden fazla olan tümör
<b>T1c</b>	Tümörün iğne biyopside tespit edilmesi
<b>T2</b>	Tümör prostat içinde sınırlı ve muayenede hissedilebiliyor
<b>T2a</b>	Tümörün prostat lobunun bir yarısı veya daha azında bulunması
<b>T2b</b>	Tümörün prostatın lobunun bir yarısından fazlasında bulunması
<b>T2c</b>	Tümörün prostatın her iki lobunda izlenmesi
<b>T3</b>	Tümörün prostat dışına yayılması
<b>T3a</b>	Ekstrakapsüler yayılım
<b>T3b</b>	Tümörün seminal veziküllere invazyonu
<b>T4</b>	Tümörün seminal veziküller dışında diğer komşu organlara (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kası veya pelvik duvar) invazyonu

Not:

1-Palpe edilemeyen veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan fakat iğne biyopsi ile bir veya her iki lobda tanımlanan tümör T1c olarak sınıflandırılır.

2-Prostat apeksine invazyonu prostat dışı olmadığından tümör T2 olarak gruplandırılır.

3-pT1 kategorisi yoktur çünkü en yüksek pT değerini belirlemek için yeterli doku yoktur.

4-Radikal prostatektomi materyalinde mikroskopik mesane boynu tutulumu T3a olarak sınıflandırılmalıdır.

**Tablo 2.** TNM evrelendirme sistemine göre N kategorilerinin açıklaması

<b>N (Bölgesel lenf düğümü)</b>	<b>Açıklama</b>
<b>NX</b>	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememektedir
<b>N0</b>	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
<b>N1</b>	Bölgesel lenf düğümü metastazı var
<b>Not:</b> Metastaz 0,2cm'den büyük değilse pN1mi olarak tanımlanır.	

**Tablo 3.** TNM evrelendirme sistemine göre M kategorilerinin açıklaması

<b>M (Uzak Metastaz)</b>	<b>Açıklama</b>
<b>MX</b>	Uzak organ metastazı değerlendirilemedi
<b>M0</b>	Uzak organ metastazı yok
<b>M1</b>	Uzak organ metastazı var
<b>M1a</b>	Bölgesel olmayan lenf düğümü(leri) metastazı
<b>M1b</b>	Kemik(ler) metastazı
<b>M1c</b>	Diğer bölge(ler) metastazı

**Tablo 4.** TNM evrelendirme sistemine göre histopatolojik derecelendirme şeması.

<b>G (grade) Histopatolojik derecelendirme</b>	<b>Açıklama</b>
<b>GX</b>	Grade değerlendirilemedi
<b>G1</b>	İyi diferansiye (Gleason skor 2-4)
<b>G2</b>	Orta diferansiye (Gleason skor 5-6)
<b>G3, G4</b>	Kötü diferansiye (Gleason skor 7-10)

**Tablo 5.** TNM sistemine göre prostat karsinomalarında evrelerin özellikleri.

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>
<b>Evre 1</b>	T1a	N0	M0	G1
<b>Evre 2</b>	T1a	N0	M0	G2,3-4
	T1b,c	N0	M0	Herhangi biri grade
	T1,2	N0	M0	Herhangi biri grade
<b>Evre 3</b>	T3	N0	M0	Herhangi biri grade
<b>Evre 4</b>	T4	N0	M0	Herhangi biri grade
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi biri grade
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi biri grade

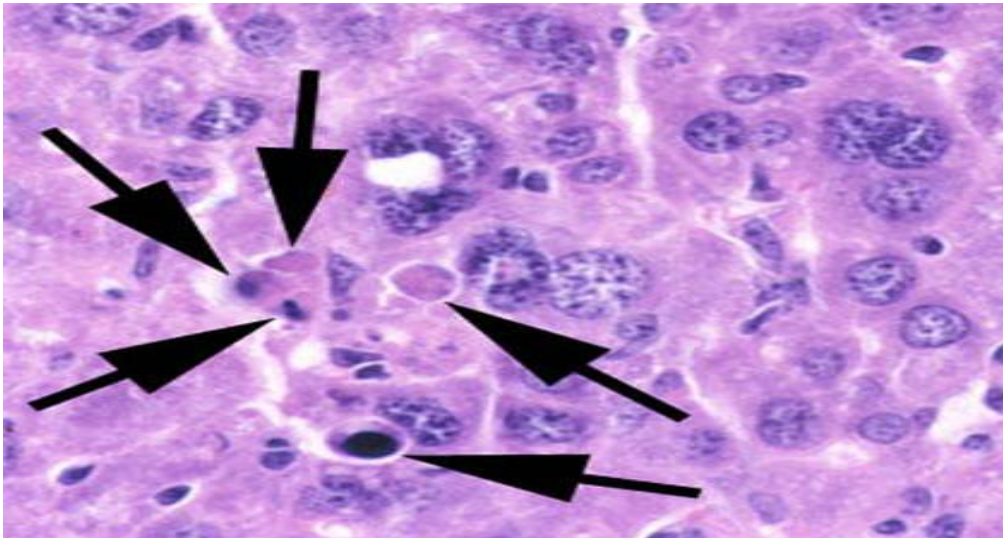
### **2.10. Apoptozis**

Apoptozis genetik olarak programlanmış enerji bağımlı hücre ölüm şeklidir. Organ ve dokularda eski, fonksiyonel olmayan hücreler ve yenilerinin oluşumu arasındaki denge için gereklidir. İlk kez 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie tarafından nekrozdan farklı morfolojik özellikler taşıyan bu hücre ölüm şekli tanımlanmış ve apoptozis olarak adlandırılmıştır. Apoptozda hücre membranı her zaman sağlam kalır. Hücre içeriği dışarı sızmadan temizlenir ve inflamasyon oluşmaz (33, 34, 35). Klasik hücre ölümü olan nekroz apoptozdan farklıdır. Genellikle gruplar halinde hücreleri etkiler. Endoplazmik retikulum ve mitokondri dilatasyonu, plazma membranının iyon transportunun bozulması, hücrelerin şişmesi ve lizisi ile karakterli morfolojik değişiklikler görülür (33). Hücre membranının parçalanmasıyla hücre içeriği ve lizozomal enzimler ekstrasellüler alana dökülür. Komşu hücre ve dokuları zedeleyerek inflamasyona neden olur (35). Apoptoz normal dokuların homeostazı açısından önemlidir. Embriyogenez sırasında programlı hücre kaybı, menstrual siklus sırasında endometriyumun involüsyonu, oto reaktif

lenfositlerin eliminasyonu, sitokinlerin azlığında immün hücrelerin ölümü, virüsle infekte hücrelerin eliminasyonu gibi fizyolojik olaylarda görülür.

Organizmada yapım (mitoz) ve yıkım (apoptoz) arasında kontrollü bir denge vardır. Dengenin apoptoz lehine veya aleyhine bozulması bazı hastalıkların temelini oluşturur. AIDS, nörodejeneratif hastalıklar, hepatit C infeksiyonu, otoimmün hastalıklar ve kanser örnek olarak verilebilir. İyonize radyasyon, kemoterapötikler ve toksik kimyasallar DNA hasarına neden olarak hücreyi apoptoza götürebilir (35)

Morfolojik olarak apoptozun ilk aşamasında apoptotik hücreyi normal hücreden ayırt etmek mümkün değildir. Yaklaşık iki saat sonra hücre kromatini yoğunlaşmaya başlar. Periferde, hücre membranı altında kitleler halinde toplanır. Sitoplazma yoğunlaşmaya, hücre boyutu küçülmeye başlar. Organeller sıkıca bir araya gelir. İki saatin sonunda hücre apoptotik cisimcikler denilen küçük parçalara bölünür (Resim 11) (36). Bu parçalar membranla çevrili olup fragmente haldeki nükleus, sitoplazma ve sıkıca paketlenmiş organelleri içerir. Apoptotik cisimciklerin yüzeyinde normalde membranın iç yüzünde bulunan fosfatidil serin vardır. Fibronektin ve lektin özelliğindeki reseptörleri bulunan fagositik hücreler fosfatidil serin ile bağlanarak apoptotik cisimleri tanıyarak fagosite ederler. Bu işlemler yaklaşık olarak 5 saat sürer.



**Resim 11.** Karaciğer parenkiminde viral hepatite bağlı apoptotik hücre ölümü. Hepatositin apoptoz süreciyle apoptotik cisimlere parçalanması (oklar) (36).

Apoptozu kontrol eden genler hakkında ilk ayrıntılı bilgiler, tekrarlanabilen programlı hücre büyümesi, ardından hücre ölümü ile devam eden *Caenorhabditis elegans* adlı nematodun incelenmesi sonucu elde edilmiştir. Bu nematod üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda her hücre ölümü, engelleyici ve ölümü başlatıcı mesajlar yollayabilir. Apoptotik mesaj hücrenin kendisinden gelebildiği gibi komşu hücreden de gelebilir. *C.elegans* ile yapılan yeni çalışmalar sonucu apoptozu kontrol eden 22 gen tanımlanmıştır (35). Apoptoz kaskatını başlatan ve devam ettiren en önemli gen ürünü kaspaz olarak adlandırılan kalsiyum bağımsız hücre içi sistein proteaz enzimleridir. Bu endoproteazlar inaktif prekürsör olarak hücre sitoplazmasında bulunur ve çoğu proapoptotiktir. Şu ana kadar çoğu apoptozda görev alan 14 tane kaspaz enzimi tanımlanmış olup biyolojik fonksiyonlarına göre üç ana grupta incelenmektedir (34).

1. Apoptozu başlatanlar: Kaspaz-2, 8, 9 ve 10.
2. Apoptozu yürütenler: Kaspaz-3, 6 ve 7.
3. Sitokin aktivasyonu yapanlar: Kaspaz-1, 4, 5, 11, 12, 13, 14.

İnaktif formdaki başlatıcı kaspazın aktif formunu oluşturmak için kırılması ile ölüm sinyali sıralı ve hızlı bir şekilde diğer kaspazlara iletilir. Etektör kaspazlar ilgili proteinleri parçalayarak apoptozdaki hücre morfolojisinin oluşmasını sağlarlar. IAP olarak bilinen selektif kaspaz inhibitörleri apoptotik mekanizmayı durdurur. Bu inhibitörler birçok malign hücre tarafından ekspresse edilmektedir. Bazı otoimmün hastalıklar, kanser ve nörolojik bozuklukların temelinde kaspazlardaki defektler yer almaktadır.

### **2.10.1 Apoptozis Yolakları**

#### **2.10.1.1. İntrensek ( mitokondri/sitokrom c aracılı apoptotik) yolak**

Bazı durumlarda apoptoz hücrel stresi takiben üretilen intrensek sinyallerle başlatılır. Hücrel stres radyasyon, kimyasal veya viral ajanlara, serbest radikallere maruziyet ile oluşabilir. Büyüme faktörleri, hormonların yoksunluğu sonucunda da hücrel, mitokondriyal stres meydana gelebilir. Mitokondride normal şartlarda ATP sentezi için bulunan sitokrom-c hücrel, mitokondriyal stres durumlarında

serbestleşir. Mitokondri iç membranında bulunan, elektron transport zincirinin bir proteini olan sitokrom-c apoptoz indükleyici faktör (AIF) ile birlikte sitoplazmaya salınır. Hücre böylece apoptotik süreçte geri dönüşümsüz yola girer. Sitokrom-c sitoplazmada bulunan APAF-1 (apoptotik proteaz aktive edici faktor-1) e bağlanır ve onu aktive eder. ATP' nin de eklenmesiyle “apoptozom” denen kompleks oluşur. İnaktif haldeki kaspaz-9’ a bağlanan apoptozom, aktif kaspaz-9 oluşumunu sağlar. Aktif kaspaz-9 prokaspaz-3’ ü aktive eder. Aktif kaspaz-3 deoksiribonükleaz inhibitörünü (ICAD) inaktifleştirerek kaspazla aktifleşen deoksiribonükleaza (CAD) dönüştürür (28). Bu da apoptozun klasik bulgularından olan kromatin yoğunlaşmasına ve DNA fragmentasyonuna neden olur. Mitokondriyal yolağın regülasyonunda en önemli faktör bcl-2 ailesidir. Pro ve antiapoptotik olmak üzere toplam 20 üyesi vardır (Tablo 6). Proapoptotik olanlar mitokondriden sitokrom-c salınmasını indükler. Antiapoptotikler ise sitokrom-c salınmasını engeller. Kendi aralarında homo ve heterodimerler oluşturabilir. Böylece proapoptotik üye antiapoptotik üye ile birleşip inhibitör etkiyi ortadan kaldıracaktır. Bcl-2 geninin kodladığı protein mitokondri dış zarında yer alır. Bu proteinler iyon alışverişini düzenler ve membranın parçalanmasına karşı koruyucu etki gösterir. Bax proteini sitoplazmada da bulunur. Apoptotik sinyalle mitokondri zarı “permeabilite geçiş poru” na yönelir ve buraya bağlanır. Sonrasında iyon geçirgenliğini azaltarak sitokrom-c ve AIF gibi faktörlerin sitoplazmaya geçişine neden olur (Şekil 4).

**Tablo 6.** Apoptozu uyaran ve baskılayan genler.

<b>Apoptozu baskılayan genler</b>	<b>Apoptozu uyaran genler</b>
Bcl-2	Bax
Bcl-xL	Bak
Bcl-W	Bok
Mcl-1	Bcl-xs
A1	Bad
Nr-13	Bik
Ced-9	Bid
	Bim
	Noxa

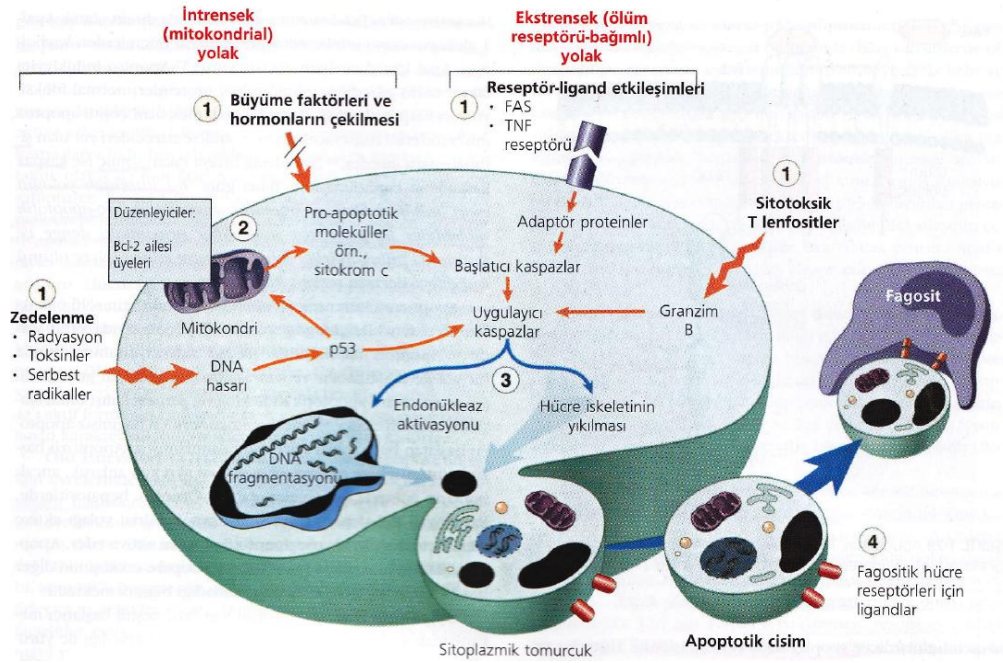
### 2.10.1.2. Ekstresek (ölüm reseptörü ile başlayan) yolak

Klasik olarak apoptoz ölüm reseptörlerinin ilgili ligandları ile etkileşime girmesi sonucu indüklenir. Bu reseptörler TNF (tümör nekrozis faktör) reseptör gen ailesinin üyeleridir. Ölüm bölgesi adı verilen polipeptid sitoplazmik bölümleri bir dizi aminoasit içerir ve adaptör proteinlere bağlanır. Ölüm reseptörleri arasında Fas (CD95, APO-1), TNF reseptörü ile ilişkili apoptozu uyaran ligand reseptörü-1 (TRAIL-R1), TRAIL-R2, TNFR1, DR3, DR6 yer alır. Birçok hücre tipinde bulunan Fas reseptörünün ligandına Fas ligandı (FasL) denir. FasL, TNF ailesinin üyesi olup sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler üzerinde bulunur. Kimyasal, fiziksel veya viral ajanlarla hasarlanan hücrelerde, proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle hücre yüzey Fas reseptör ekspresyonu başlar. Aynı zamanda sitotoksik T hücreleri de FasL yapımı için uyarılır. Fas-FasL bağlanmasıyla apoptotik süreç başlar. Fas-FasL birleştiğinde üç veya daha fazla Fas molekülü bir araya gelir. Sitoplazmik ölüm bölgeleri FADD (Fas ilişkili ölüm bölgesi) denilen adaptör protein için bağlanma alanı oluşturur. FADD prokaspaz-8 ile etkileşip aktifleştirir. Aktive olan kaspaz-8 diğer kaspazları aktive eder (Şekil 4). TNF ve TNFR1 bağlanmasında da benzer olaylar gelişir (34). Hücre içerisinde bu ölüm bölgelerini inhibe eden proteinler bulunmaktadır. Örneğin enzimatik aktivitesi olmadığı için prokaspaz-8 (FLICE)'e bağlandığında bu enzimi inhibe eden FLIP (FLICE inhibe eden protein) denilen protein tanımlanmıştır (35).

Sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler ekstresek yolaktaki sıralı sinyal iletimini atlayarak granzim veya perforin sistemiyle direkt apoptozun efektör fazına geçebilirler. Bu yol infekte hücrelerin veya tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında etkilidir. Doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerinin sitoplazmik salgı granülleri içerisinde perforin ve granzim B (serin proteaz) denilen proteinler bulunur. Sitotoksik T lenfositler hedef hücreye bağlandığında perforin salgılar ve membranda porlar oluşturur. Perforin porlar, hücre içinde kalsiyum artışına neden olur. Hücre içine giren perforin, granzim B' nin serbest kalmasını sağlar. Böylece kaspaz-8' in aktivasyonu ile kaspaz kaskadı başlatılır (35). Kaspazların uyarılması ile hücrede proteoliz başlatılır. Kaspazlar poli-ADP-riboz polimeraz (PARP), laminler, DFF45, DNA-PK (DNA bağımlı protein kinaz),



endonükleazlar gibi enzimleri hedef alırlar. PARP DNA hasarı tamirinde rol alan bir enzimdir. Poli-ADP-riboz sentezlenmesini katalizleme ve DNA zincir kırıklarına bağlanıp nükleer proteinleri modifiye etme görevi vardır. Apoptoz başladığında kaspazların etkisiyle parçalanan bu enzim DNA tamir görevini yapamaz (37). Nükleus şeklini koruyan laminler nükleer membran ve kromatin arasındaki ilişkiyi de sağlamaktadır. Kaspazlar tarafından laminlerin parçalanmasının ardından nükleusta apoptoza özgü morfolojik değişiklikler görülür. Kaspazlar doğrudan DNA'yı parçalamazlar. DNA'yı parçalayan nükleazları inhibe eden DDF45 adlı inhibitör proteini parçalayarak hücrenin kendi nükleazları ile DNA'yı parçalamasına neden olur. Ayrıca endonükleaz ve DNA çift iplikçiklerindeki kırılmaların tamirinde rol alan DNA-PK enzimini aktive ederek DNA zincirinin dağılması ve kromatinin kondensasyonuna neden olurlar (37). Membrana bağlı iskelet proteinlerinden olan  $\alpha$ -fodrin kaspazların bir diğer hedef noktasıdır.  $\alpha$ -fodrinin parçalanmasıyla membran ve hücre iskeleti arasındaki bağlantı ortadan kalkar ve küçük veziküller oluşur (37).



Şekil 4. Hücrede ekstrinsek ve intrinsek apoptoz yolları (38).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanısı konmuş benign prostat hiperplazili (BPH) 20 olgu, LGPİN içeren 20 olgu, HGPİN odakları içeren 8 olgu ile prostatik adenokarsinoma (PCa) tanısı konmuş 82 olgu olmak üzere toplamda 130 olgu dâhil edildi. Çalışmaya alınan olgular 2007 ila 2011 yılları arasında tanısı konmuş olgulardı. BPH olgularının tamamı açık prostatektomi materyali üzerinde tanısı konmuş olgular iken prostatik adenokarsinoma olgularının 12'si radikal prostatektomi, 2'si transüretal rezeksiyon ve 68'i kesici (tru-cut) iğne biyopsi materyali üzerinde tanısı konmuş olgulardı. PİN olgularının tamamı ise iğne biyopsi materyallerinde değerlendirilmiş olgulardı. Çalışmaya dâhil edilen olguların hematoksil-eozin boyalı kesitleri tekrar gözden geçirilerek histopatolojik tanıları teyit edildi ve immünohistokimyasal analizler için uygun parafin bloklar seçilerek arşivden elde edildi. Prostatik adenokarsinoma olgularında tümör histolojik diferansiyasyonu için Gleason derecelendirme sistemi ile en yaygın ve ikinci en yaygın olan mimari paternleri tayin edilerek Gleason total skoru her bir olgu için belirlendi. Total skora göre olgular; iyi, orta, orta-kötü ve kötü diferansiye gruplara ayrıldı. Tablo 7'de Gleason total skoruna göre diferansiyasyon grupları verilmektedir.

**Tablo 7.** Gleason total skoruna göre diferansiyasyon grupları

Gleason total skoru	Diferansiyasyon grubu	Grade
2-4	İyi diferansiye	I
5-6	Orta diferansiye	II
7	Orta-kötü diferansiye	III
8-10	Kötü diferansiye	IV

82 prostatik adenokarsinoma olgusu diferansiyasyon gruplarına göre; 26 olgu grade II, 24 olgu grade III ve 32 olgu grade IV kategorisinde yer alacak şekilde dağıldı. Grade I kategorisine giren olgu mevcut değildi.

### 3.1. İmmünohistokimyasal boyama

İmmünohistokimyasal analiz için parafin bloklardan alınan 4 mikrometre kalınlığında kesitler bir gece 37 santigrad derecede etüvde bekletildi. Ardından 60 santigrad derecede 1 saat sıcak etüvde deparafinizasyon işlemine başlandı. Takiben ksilen ve derecelendirilmiş alkol serisinden geçirilerek deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Antijen geri kazanma işlemi tüm antikorlar için pH' sı 6 olan sitrat solüsyonu içerisinde mikrodalga fırında 20 dakika kaynatma işlemi ile gerçekleştirildi. Endojen peroksit kaynaklı özgül olmayan zemin boyanmasını azaltmak amacıyla kesitlere hidrojen peroksit uygulandı. Takiben boyanma ve sinyal kalitesini artırmak ve özgül olmayan boyanmayı önlemek için protein blokajı yapıldı. Bu işlem sonrası primer inkübasyon işlemine geçildi.

Primer inkübasyonda kullanılan antikorların dilüsyon, klon ve markaları ile inkübasyon süreleri aşağıda tablo 8' de gösterilmiştir;

**Tablo 8.** Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Dilüsyon	Klon	Marka	İnkübasyon süresi
Fas (CD95) Ab-3	1/15	GM30 Mouse monoklonal	ThermoScientific	60 dakika (37°C)
FasL (N-20)	1/50	Rabbit Poliklonal	Santa Cruz	Gece boyu (4°C)
Anti-CASP8 (FLIP)	1/50	Rabbit Poliklonal	antibodies-online Inc.	Gece boyu (4°C)
DcR1 (L19)	1/50	Mouse Monoklonal	Santa Cruz	Gece boyu (4°C)

FasL, FLIP ve DcR1 antikorları ile primer inkübasyon +4 santigrad derecede bir gece boyunca gerçekleştirildi. Primer inkübasyon işlemi sonrası biotinle konjuge edilmiş keçi kaynaklı serum (sekonder antikor) ile sekonder inkübasyon işlemine geçildi. Ardından sinyalleri görünür hale getirmek için streptavidin-peroksidaz ve amino-etil-karbazol (AEK) kesitlere uygulandı. Son aşamada Mayer hematoksilen ile

kesitler boyandı ve aköz hümör ile kapatıldı. Her bir antikör için uygun negatif ve pozitif kontroller kullanılarak sonuçların güvenilirliği test edildi.

İmmünohistokimyasal boyama işlemi basamaklar halinde aşağıdaki gibi uygulandı;

1. 4 mikrometre kalınlığında hazırlanmış parafin kesitler 60 °C sıcaklığa sahip etüvde 80 dakika bekletildi.
2. Takiben kesitler, ksilen içeren 3 ayrı şalede her bir şalede 5' er dakika olacak şekilde deparafinizasyon işlemine devam edildi.
3. Kesitler azalan alkol serisinden, sırasıyla % 100, %95 ve %80' lik etanol içeren şalelerin her birinde 5' er dakika bekletilerek geçirildi.
4. Kesitler distile suda yıkandı.
5. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra "antijen kazanma" işlemine tabi tutuldu. Antijen kazanma işlemi için deparafinize kesitler, sitrat tampon solüsyonu içeren kap içerisine alındı ve mikrodalga fırında 4 kez farklı güçlerde (sırasıyla  $\approx$  750W, 500W, 350W, 350W olacak şekilde) 5' er dakika kaynatıldı.
6. Kaynatma işleminden sonra kesitleri içeren kap oda sıcaklığında 20 dakika süre ile soğumaya bırakıldı.
7. Takiben kesitler distile su ile yıkandı.
8. Kesitler kurulandıktan sonra hidrofobik kalem ile dokuların etrafı çizildi.
9. Kesitler fosfat tampon solüsyonu (FTS) içerisine alındı.
10. Endojen peroksit kaynaklı özgül olmayan zemin boyanmasını azaltmak amacıyla kesitlere 10 dakika süreyle hidrojen peroksit uygulandı.
11. Kesitler FTS içeren 3 ayrı şalede 3 kez yıkandı.
12. Kesitlere özgül olmayan zemin boyanmasını önlemek amacıyla 10 dakika süreyle oda ısında **ultra V blok** ( protein blokajı ) uygulaması yapıldı.
13. Takiben kesitlere yıkama yapılmadan sadece lam üzerindeki **ultra V blok** akıtıldı.
14. Kesitlere primer antikör damlatıldı. Primer antikör dokuyu kaplayacak şekilde uygulandı ve primer antikörlerin prospektüsünde belirtildiği şekilde

[Fas(CD95) için 37°C' de 60 dakika, diğerleri için +4 °C' de gece boyu) inkübasyona bırakıldı.]

15. İnkübasyondan sonra kesitler FTS ile 3 kez yıkandı.
16. Yıkama sonrası kesitlere **biotinlenmiş keçi kaynaklı polivalan antiserum** damlatılıp 15 dakika 37 °C' de inkübasyona bırakıldı.
17. Kesitler FTS ile 3 kez yıkandı.
18. Kesitlere **streptavidin peroxidase solüsyonu** damlatılıp 37 °C' de 15 dakika inkübe edildi.
19. Kesitler FTS ile 3 kez yıkandı.
20. **AEK kromojen** kesitlerin üzerine damlatılıp 37 °C' de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. AEK kromojen, kullanımdan 10 dakika önce karanlık ortamda hazırlandı ve uygulama da karanlık ya da loş ışık ortamında gerçekleştirildi.
21. Kesitler distile su ile yıkandı.
22. Kesitlere zemin boyanması için **Mayer hematoksilen** uygulandı. Mayer hematoksilen 1 dakika uygulandı.
23. Kesitler çeşme altında bol su ile yıkandı.
24. Kesitler aköz kapama maddesi ile kapatıldı.

### **3.2. İmmünohistokimyasal boyaların değerlendirilmesi;**

Işık mikroskobu ile incelemede tüm antikorlar için geçerli olmak üzere boyanmanın en optimum olduğu alanlar seçildi ve değerlendirmeler bu alanlarda yapıldı. Tüm antikorlar için glandüler epitelyal hücrelerde membranöz ve sitoplazmik boyanma anlamlı kabul edilip, nükleer boyanmanın olduğu olgularda da nükleer pozitiflik kaydedildi. İncelenen alandaki toplam nükleus sayısının %10 ve üzeri nükleer boyanmalar, nükleer pozitiflik olarak kabul edildi. Fas ve FasL için boyanma yaygınlığı ve şiddeti ayrı ayrı yarı kantitatif olarak derecelendirilip çıkan skorlar toplanarak total skorun 4 ve üzeri olduğu olgular pozitif olarak kabul edildi. Bu skrolama, hem glandüler alanlar hem de stromal alanlar için ayrı ayrı uygulandı (Resim 12-18). Stromal alanlarda da stromal iğsi hücrelerin sitoplazmik boyanması

değerlendirme için anlamlı kabul edildi. Fas ve FasL analizinde boyanma yaygınlığı ve şiddetini skorlamak için kullanılan şema aşağıda tablo 9’ da gösterilmiştir;

**Tablo 9.** Fas ve FasL boyanma yaygınlığı ve şiddetini değerlendirmek için kullanılan semikantitatif derecelendirme şeması

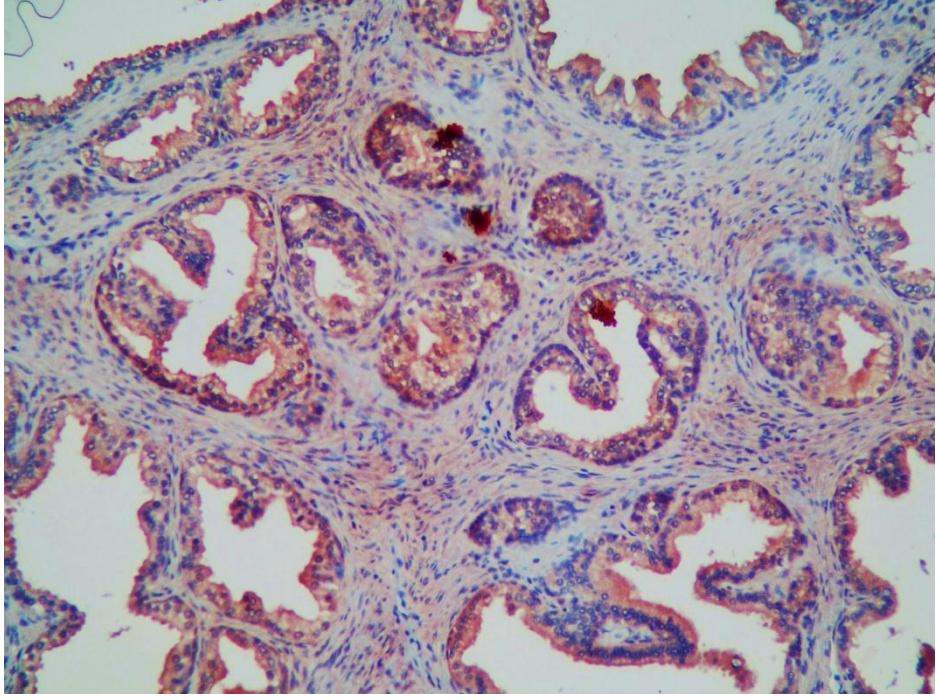
Boyanma yaygınlığı	Skor	Boyanma şiddeti	Skor
Boyanma yok veya < %10	0	Yok	0
%10-%50	1	Zayıf	1
%50-%75	2	Orta	2
>%75	3	Şiddetli	3

FLIP ve TRAIL-R3 (DcR1) için glandüler epitelyal hücrelerin boyanması anlamlı kabul edildi. İncelenen optimum glandüler alanların %5 ve üzerinin boyanmış olduğu olgular pozitif olarak dikkate alındı (Resim 19-21).

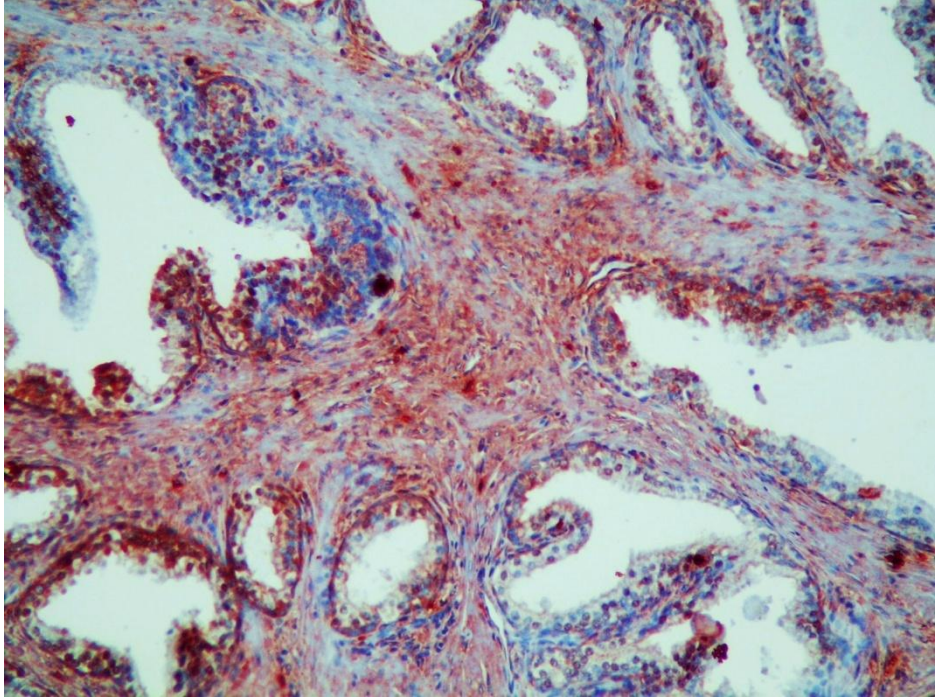
Tüm antikolar için pozitif kontrol olarak tonsil ve incebarsak dokusu kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikor yerine PBS ile dokular inkübe edildi.

### 3.3. İstatistiksel Yöntemler

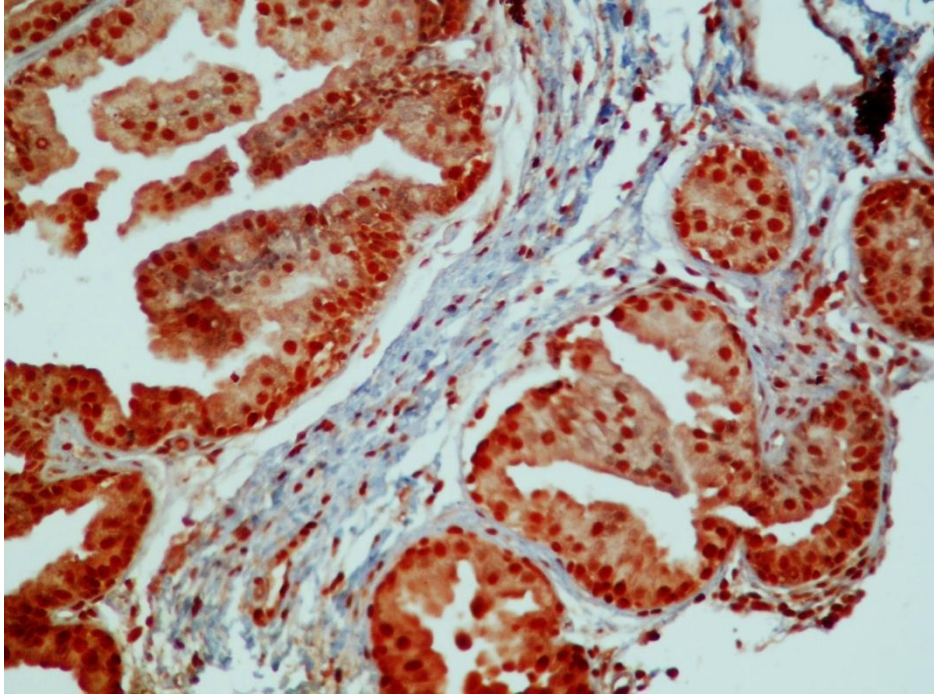
Verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve Ki-kare testleri kullanıldı. Kategorize edilebilir değişkenleri karşılaştırmak Ki-kare testi, devamlı değişkenleri karşılaştırmak için “one-way ANOVA” testi kullanıldı. İstatistiksel anlam,  $p < 0.05$  için kabul edildi.



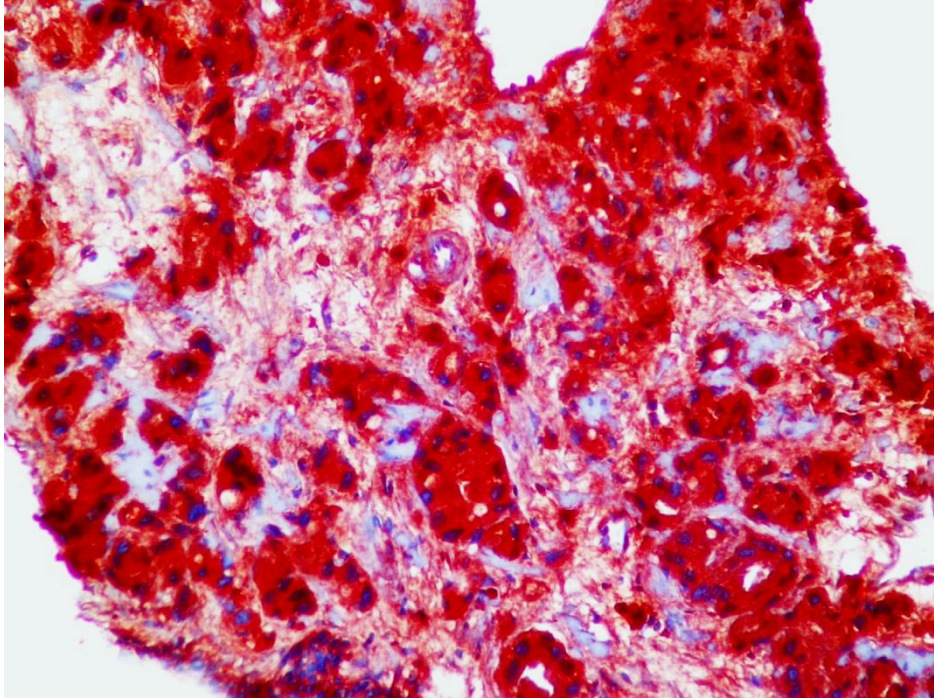
**Resim 12.** BPH' de glandüler ve stromal Fas ekspresyonu (AEC, X10)



**Resim 13.** BPH' de glandüler ve stromal FasL ekspresyonu (AEC, X15)

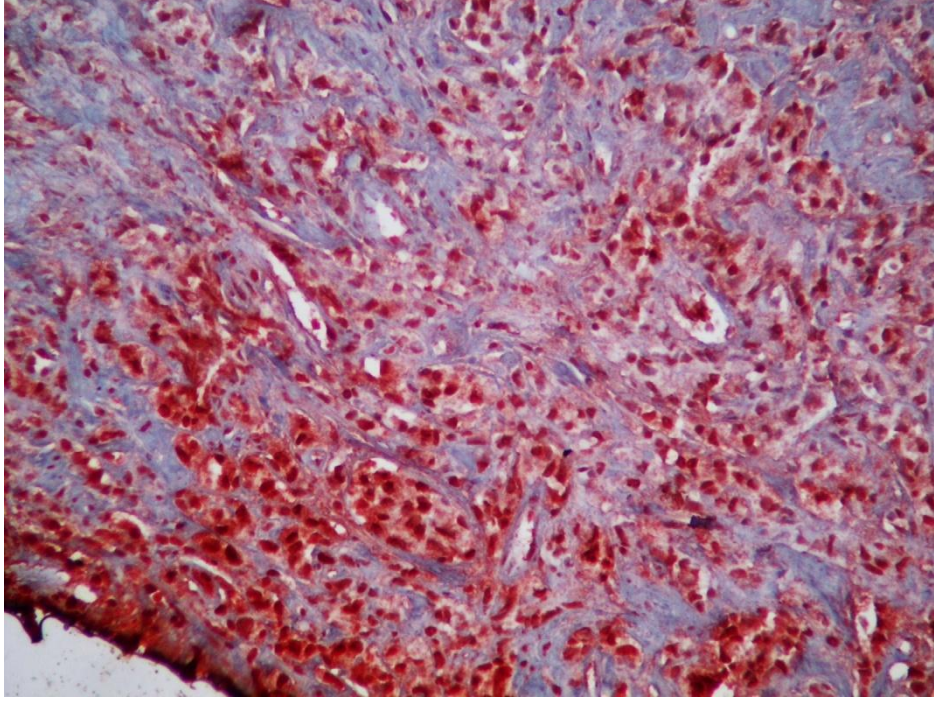


**Resim 14.** BPH' de glandüler ve nükleer Fas ekspresyonu (AEC, X20).

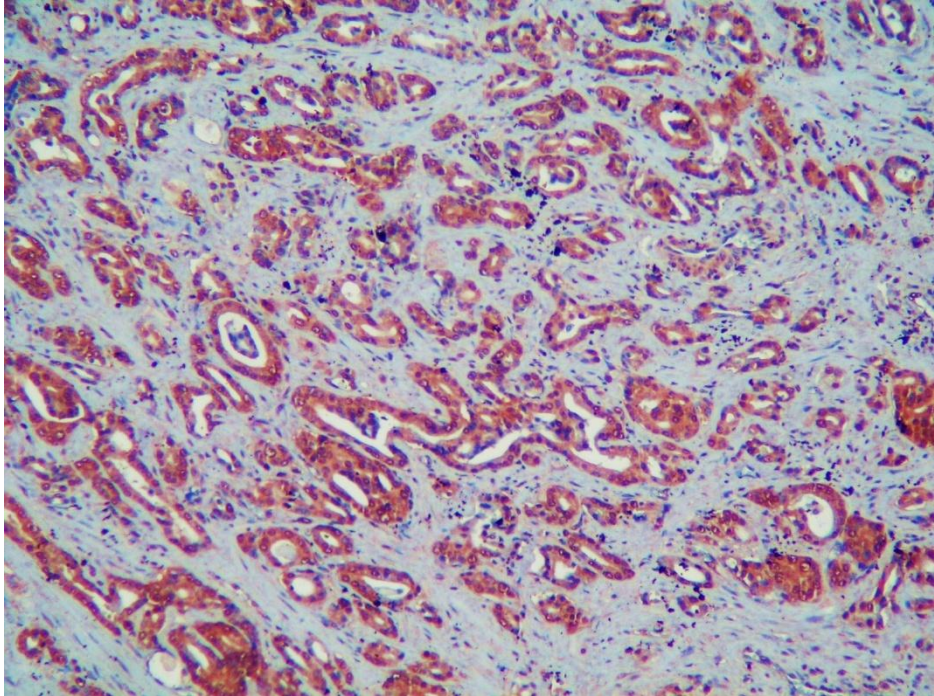


**Resim 15.** PCa' da glandüler ve stromal Fas ekspresyonu (AEC, X20).

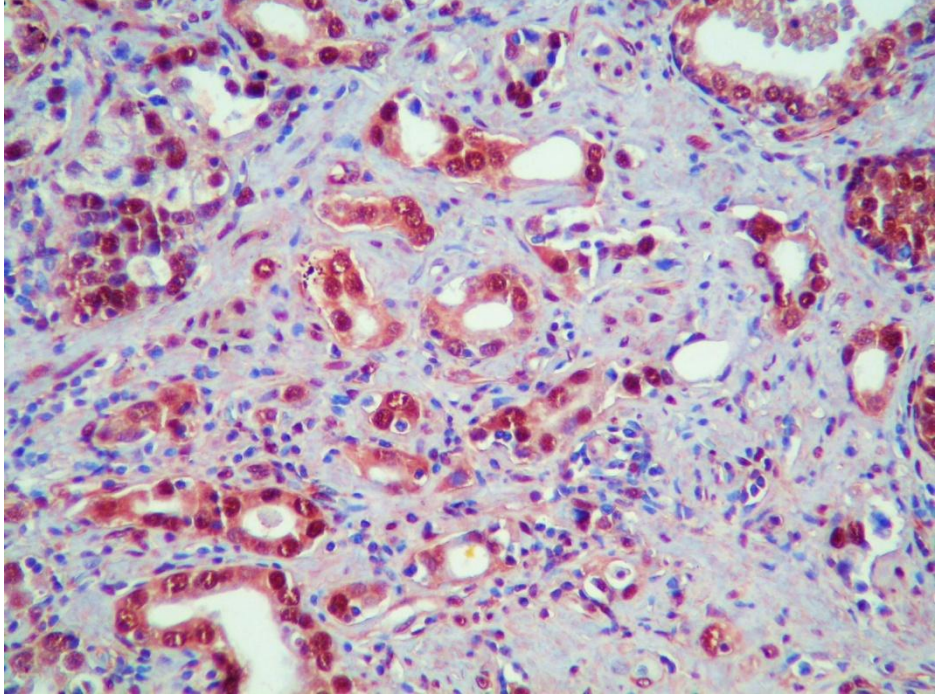




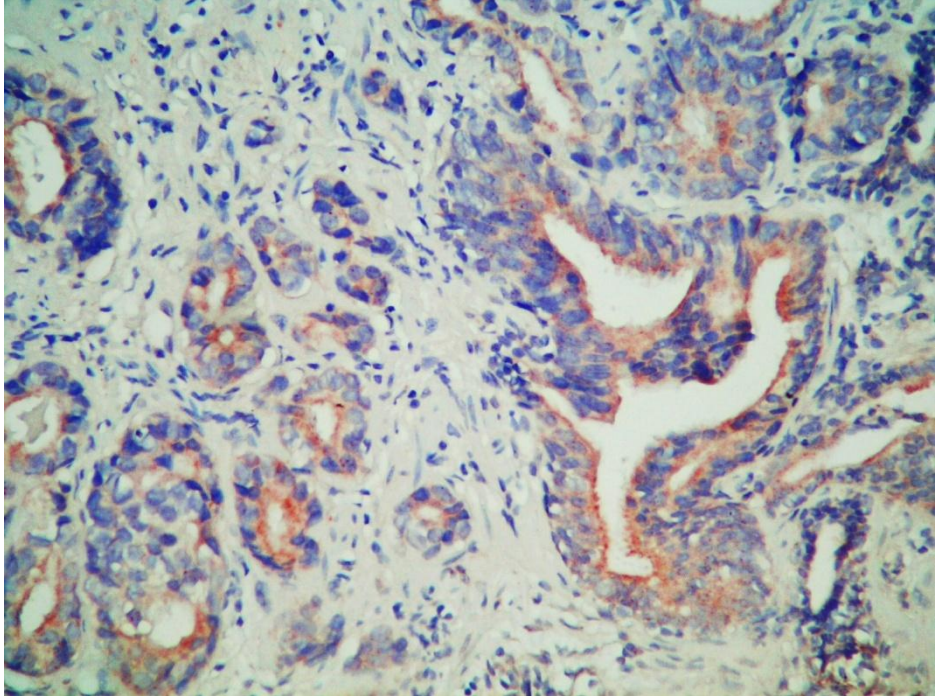
**Resim 16.** PCa' da nukleer ve stromal Fas ekspresyonu (AEC, X10).



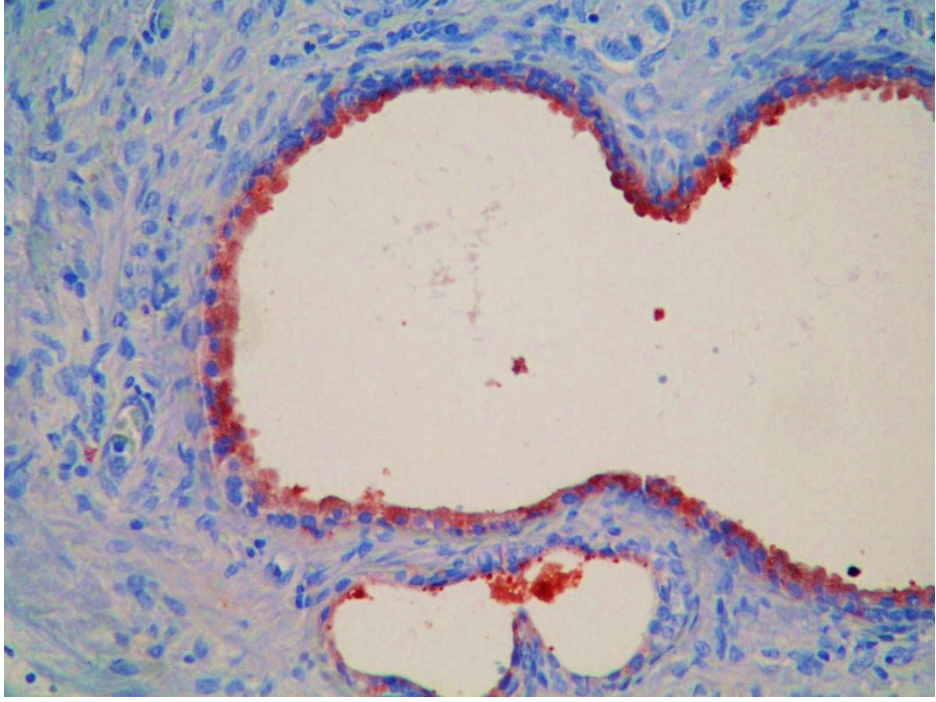
**Resim 17.** PCa' da glandüler FasL ekspresyonu (AEC, X7).



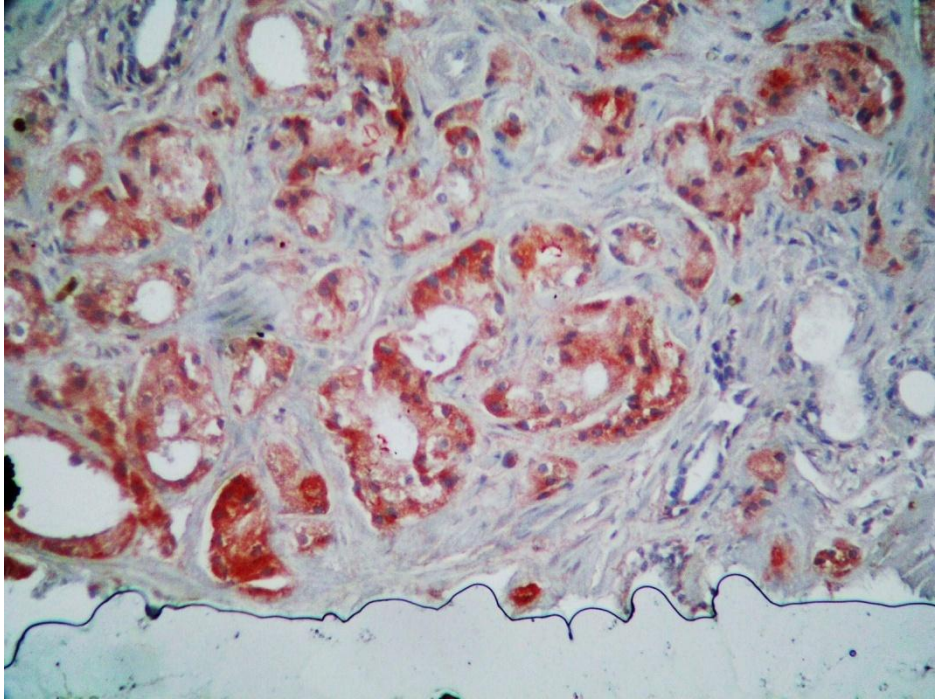
**Resim 18.** PCa' da nukleer FasL ekspresyonu (AEC, X20).



**Resim 19.** PCa' da DcR1 ekspresyonu (AEC, X15).



**Resim 20.** BPH' de FLIP ekspresyonu (AEC, X20).



**Resim 21.** PCa' da FLIP ekspresyonu (AEC, X20).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 130 olgunun ortalama yaşı 68,47 olup olguların yaşları 47-81 arasındaydı. Tüm grupların (BPH, LGPİN, HGPİN ve PCa) ortalama yaşları birbirine çok yakın olup (sırasıyla 67,3; 68,7; 66; 69) istatistiksel fark mevcut değildi ( $F=0,723$ ,  $P=0,540$ ). PCa grubunda olgular Gleason total skoruna göre grade II, III ve IV kategorilerine, sırasıyla; 26 (%31,7), 24 (%29,3) ve 32 (%39) olgu olacak şekilde dağıldılar.

Fas analizinde nükleer ve stromal Fas ekspresyonları gruplar arasında anlamlı fark gösterdi. Nükleer Fas ekspresyonu BPH olgularının %85' inde ortaya çıkarken, LGPİN' lerin %5' i, HGPİN' lerin %12,5' i ve PCa' larının %8,5' inde nükleer Fas ekspresyonu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $\chi^2=62,641$ ,  $P=0,0001$ ). Stromal Fas ekspresyonu 1 olguda teknik nedenlerden dolayı optimum olarak değerlendirilemedi. Stromal Fas analizi PCa grubunda 81 olgu üzerinden gerçekleştirildi. Stromal Fas ekspresyonunda da gruplar arasındaki belirgin fark dikkati çekmekteydi. BPH olgularının %45' i stromal Fas ekspresyonu gösterirken, PİN olgularında ekspresyon hiçbir olguda görülmedi, PCa olgularının ise ancak %1,2' sinde stromal Fas ekspresyonu mevcuttu ( $\chi^2=45,968$ ,  $P=0,0001$ ). Glandüler Fas ekspresyonu, PİN olgularının hiçbirinde görülmedi. PCa olgularının ise ancak %9,8' inde mevcuttu. BPH olgularının ise %20' sinde glandüler Fas ekspresyonu saptandı. BPH olgularında glandüler Fas ekspresyonu diğer gruplara göre daha fazla olmasına rağmen fark, istatistiksel anlama sahip değildi ( $\chi^2=5,643$ ,  $P=0,130$ ) (Tablo 10).

FasL ekspresyonu PCa grubunda 2 olguda teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemedi. FasL analizi, PCa grubunda 80 olgu üzerinden gerçekleştirildi. Glandüler FasL ekspresyonunun gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. BPH olgularının %80' ininde glandüler FasL ekspresyonu görülmezken LGPİN olgularının %75' i, HGPİN' lerin %62,5' i ve PCa' ların %63,8' inde glandüler FasL ekspresyonu saptandı. BPH olguları ile LGPİN, HGPİN ve PCa olguları arasındaki glandüler FasL ekspresyonu arasındaki fark istatistiksel anlama sahipti ( $\chi^2=15,424$ ,  $P=0,001$ ). Nükleer FasL ekspresyonu da gruplar arasında fark göstermekteydi. Ancak burada glandüler FasL ekspresyonunun tersine bir durum

mevcuttu. BPH olgularının %60' ında nükleer FasL mevcut iken LGPİN, HGPİN ve PCa olgularının sırasıyla %75, %100 ve %76,3' ünde ekspresyon saptanmadı ( $\chi^2=14,037$ ,  $P=0,003$ ). Stromal FasL ekspresyonunda ise gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ( $\chi^2=5,782$ ,  $P=0,123$ ). Bununla beraber BPH, LGPİN ve HGPİN olgularında stromal FasL ekspresyonu yaklaşık yarı yarıya görülürken PCa olgularının ancak %28,8' inde stromal FasL ekspresyonu saptandı (Tablo 11).

TRAIL-R3 (DcR1) ekspresyonu gruplar arasında anlamlı fark göstermedi ( $\chi^2=0,869$ ,  $P=0,833$ ). Tüm gruplarda olguların %90 ve üzeri DcR1 için negatifti. DcR1 ile hiçbir olguda stromal ve nükleer ekspresyon görülmedi (Tablo 12).

FLIP ekspresyonu PCa olgularının 80' inde değerlendirilebildi. İki olgu, teknik nedenlerden dolayı FLIP ekspresyonu değerlendirmesinde analiz dışı tutuldu. BPH ve LGPİN gruplarında olguların ancak %5' inde FLIP pozitifliği saptanırken HGPİN grubunda FLIP pozitifliği %37,5, PCa grubunda ise %18,8 idi. Fark istatistiksel olarak anlamsız olmakla beraber eşik değere yakındı ( $\chi^2=6,921$ ,  $P=0,074$ ). FLIP ile hiçbir olguda stromal ve nükleer ekspresyon görülmedi (Tablo 12).

### **PCa grubu Gleason total skoru esas alınarak apoptoz belirleyicileri açısından kendi içinde analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı;**

Glandüler Fas ekspresyonu PCa grubunda sadece 8 olguda (%9,8) gözlemlendi. Grade II, III ve IV' de glandüler Fas ekspresyonu birbirine yakın değerlerdeydi (sırasıyla; %11,5, %8,3 ve %9,4). Fark anlamlı değildi ( $\chi^2=0,154$ ,  $P=0,926$ ) (Tablo 13).

Nükleer Fas ekspresyonu PCa olgularının sadece 7' sinde (%8,5) saptandı. Grade IV PCa olgularında %3,1 oranında iken grade II olgularda %15,4 oranında gözlemlendi. Fark anlamlı değildi ( $\chi^2=2,763$ ,  $P=0,251$ ) (Tablo 13).

Stromal Fas ekspresyonu ise PCa grubunda sadece 1 (%1,2) olguda izlendi ( $\chi^2=2,405$ ,  $P=0,300$ ) (Tablo 13).

Glandüler FasL ekspresyonu PCa grubunda 80 olgunun 51' inde (%63,8) mevcut idi. Glandüler FasL ekspresyonu açısından Gleason gradeleri arasında anlamlı fark görülmedi ( $\chi^2=1,156$ ,  $P=0,561$ ). Grade II (total skor 5-6) olguların %60' ı, grade III (total skor 7) olguların %58,3' ü glandüler FasL ekspresyonu

gösterirken grade IV (total skor 8-10) olguların %71' inde glandüler FasL ekspresyonu saptandı (Tablo 14).

Nükleer FasL ekspresyonu PCa grubunda 19 olguda (%23,8) saptandı. Nükleer FasL ekspresyonu Gleason grade gruplarına göre sınırda anlamsızdı ( $\chi^2=5,802$ ,  $P=0,055$ ). Grade II olguların %8' i, grade III olguların %25' i nükleer FasL ekspresyonu gösterirken, grade IV olgularda pozitiflik oranı %35,5' e ulaşmaktaydı (Tablo 14).

Stromal FasL pozitifliği PCa grubunda 23 olguda (%28,8) mevcut olup stromal FasL ekspresyonu açısından Gleason grade grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $\chi^2=1,049$ ,  $P=0,592$ ). Tüm Gleason grade gruplarında birbirine yakın oranlarda stromal FasL ekspresyonu saptandı (Tablo 14).

DcR1 pozitifliği PCa grubunda 8 olguda (%9,8) saptandı. Grade II olguların %3,8' i DcR1 pozitif iken grade IV olguların %15,6' sı DcR1 için pozitifliği ( $\chi^2=2,339$ ,  $P=0,311$ ) (Tablo 15).

FLIP pozitifliği PCa grubunda 15 olguda (%18,8) saptandı. Gleason grade grubuna göre FLIP pozitifliği açısından anlamlı fark mevcut değildi ( $\chi^2=3,006$ ,  $P=0,222$ ) (Tablo 15).

**Tablo 10.** Gruplara göre Fas pozitifliklerinin dağılımı

Gruplar	Glandüler Fas (+/-)	Toplam	İstatistik	Nükleer Fas (+/-)	Toplam	İstatistik	Stromal Fas (+/-)	Toplam	İstatistik
<b>PCa</b>	8 (%9,8) / 74 (%90,2)	82 (%100)	$\chi^2=5,643$ P=0,130	7 (%8,5) / 75 (%91,5)	82 (%100)	$\chi^2=62,641$ P=0,0001	1 (%1,2) / 80 (%98,8)	81 (%100)	$\chi^2=45,968$ P=0,0001
<b>HGPİN</b>	0 / 8 (%100)	20 (%100)		1 (%12,5) / 7 (%87,5)	8 (%100)		0 / 8 (%100)	8 (%100)	
<b>LGPİN</b>	0 / 20 (%100)	20 (%100)		1 (%5) / 19 (%95)	20 (%100)		0 / 20 (%100)	20 (%100)	
<b>BPH</b>	4 (%20) / 16 (%80)	8 (%100)		17 (%85) / 3 (%15)	20 (%100)		9 (%45) / 11(%55)	20 (%100)	
<b>Toplam</b>	12 (%9,2) / 118 (%90,8)	130 (%100)		26 (%20) / 104 (%80)	130 (%100)		10 (%7,8) / 119 (%92,2)	129 (%100)	

**Tablo 11.** Gruplara göre FasL pozitifliklerinin dağılımı

Gruplar	Glandüler FasL (+/-)	Toplam	İstatistik	Nükleer FasL (+/-)	Toplam	İstatistik	Stromal FasL (+/-)	Toplam	İstatistik
<b>PCa</b>	51 (%63,8) / 29 (%36,3)	80 (%100)	x <sup>2</sup> =15,424 P=0,001	19 (%23,8) / 61 (%76,3)	80 (%100)	x <sup>2</sup> =14,037 P=0,003	23 (%28,8) / 57 (%71,3)	80 (%100)	x <sup>2</sup> =5,782 P=0,123
<b>HGPİN</b>	5 (%62,5) / 3 (%37,5)	8 (%100)		0 / 8 (%100)	8 (%100)		4 (%50) / 4 (%50)	8 (%100)	
<b>LGPİN</b>	15 (%75) / 5 (%25)	20 (%100)		5 (%25) / 15 (%75)	20 (%100)		11 (%55) / 9 (%45)	20 (%100)	
<b>BPH</b>	4 (%20) / 16 (%80)	20 (%100)		12 (%60) / 8 (%40)	20 (%100)		8 (%40) / 12 (%60)	20 (%100)	
<b>Toplam</b>	75 (%58,6) / 53(%41,4)	128 (%100)		36 (%28,1) / 92 (%71,9)	128 (%100)		46 (%35,9) / 82 (%64,1)	128 (%100)	



**Tablo 12.** Gruplara göre FLIP ve DcR1 pozitifliği dağılımı

<b>Gruplar</b>	<b>FLIP (+ / -)</b>	<b>Toplam</b>	<b>İstatistik</b>	<b>DcR1 (TRAIL-R3) (+ / -)</b>	<b>Toplam</b>	<b>İstatistik</b>
<b>PCa</b>	15 (%18,8) / 65 (%81,3)	80 (%100)	$\chi^2=6,921$ P=0,0074	8 (%9,8) / 74 (%90,2)	82 (%100)	$\chi^2=0,869$ P=0,833
<b>HGPİN</b>	3 (%37,5) / 5 (%62,5)	8 (%100)		0 / 8 (%100)	8 (%100)	
<b>LGPİN</b>	1 (%5) / 19 (%95)	20 (%100)		2 (10) / 18 (%90)	20 (%100)	
<b>BPH</b>	1 (%5) / 19 (%95)	20 (%100)		2 (10) / 18 (%90)	20 (%100)	
<b>Toplam</b>	20 (%15,6) / 108 (%84,4)	128 (%100)		12 (%9,2) / 118 (%90,8)	130 (%100)	

**Tablo 13.** PCa grubunda diferansiyasyon derecelerine göre Fas pozitifliklerinin dağılımı

PCa	Glandüler Fas (+/-)	Toplam	İstatistik	Nükleer Fas (+/-)	Toplam	İstatistik	Stromal Fas (+/-)	Toplam	İstatistik
<b>Grade II</b> (Total skor 5-6)	3 (%11,5) / 23 (%88,5)	26 (%100)	$\chi^2=0,154$ P=0,926	4 (%15,4) / 22 (%84,6)	26 (%100)	$\chi^2=2,763$ P=0,251	0 / 26 (%100)	26 (%100)	$\chi^2=2,405$ P=0,300
<b>Grade III</b> (Total skor 7)	2 (%8,3) / 22(%91,7)	24 (%100)		2 (%8,3) / 22 (%91,7)	24 (%100)		1 (%4,2) / 23 (%95,8)	24 (%100)	
<b>Grade IV</b> (Total skor 8-10)	3 (%9,4) / 29 (%90,6)	32 (%100)		1 (%3,1) / 31 (%96,9)	32 (%100)		0 / 31 (%100)	31 (%100)	
<b>Toplam</b>	8 (%9,8) / 74 (%90,2)	82 (%100)		7 (%8,5) / 75 (%91,5)	82 (%100)		1 (%1,2) / 80 (%98,8)	81 (%100)	

**Tablo 14.** PCa grubunda diferansiyasyon derecelerine göre FasL pozitifliklerinin dağılımı

PCa	Glandüler FasL (+/-)	Toplam	İstatistik	Nükleer FasL (+/-)	Toplam	İstatistik	Stromal FasL (+/-)	Toplam	İstatistik
<b>Grade II (Total skor 5-6)</b>	15 (%60) / 10 (%40)	25 (%100)	x <sup>2</sup> =1,156 P=0,561	2 (%8) / 23 (%92)	25 (%100)	x <sup>2</sup> =5,802 P=0,055	8 (%32) / 17(%68)	25 (%100)	x <sup>2</sup> =1,049 P=0,592
<b>Grade III (Total skor 7)</b>	14 (%58,3) / 10 (%41,7)	24 (%100)		6 (%25) / 18 (%75)	24 (%100)		5 (%20,8) / 19 (%79,2)	24 (%100)	
<b>Grade IV (Total skor 8-10)</b>	22 (%71) / 9 (%29)	31 (%100)		11 (%35,5) / 20 (%64,5)	31 (%100)		10 (%32,3) / 21 (%67,7)	31 (%100)	
<b>Toplam</b>	51 (%63,8) / 29 (%36,3)	80 (%100)		19 (%23,8) / 61 (%76,3)	80 (%100)		23 (%28,8) / 57 (%71,3)	80 (%100)	

**Tablo 15.** PCa grubunda diferansiyasyon derecelerine göre FLIP ve DcR1 pozitifliği dağılımı

<b>PCa</b>	<b>FLIP (+/-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>İstatistik</b>	<b>DcR1 (TRAIL-R3) (+/-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Grade II</b> <b>(total skor 5-6)</b>	4 (%16) / 21 (%84)	25 (%100)	$\chi^2=3,006$ P=0,222	1 (%3,8) / 25 (%96,2)	26 (%100)	$\chi^2=2,339$ P=0,311
<b>Grade III</b> <b>(Total skor 7)</b>	7 (%30,4) / 16 (%69,6)	23 (%100)		2 (%8,3) / 22 (%91,7)	24 (%100)	
<b>Grade IV</b> <b>(Total skor 8-10)</b>	4 (%12,5) / 28 (%87,5)	32 (%100)		5 (%15,6) / 27 (%84,4)	32 (%100)	
<b>Toplam</b>	15 (%18,8) / 65 (%81,3)	80 (%100)		8 (%9,8) / 74 (%90,2)	82 (%100)	

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri batıda erkeklerde en sık tanı alan kanser türüdür. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2005 yılı verilerine göre de ülkemizde erkeklerde görülen ikinci en sık kanserdir (Grafik 1). İnsidansı 24,33/100.000' dür. Toplum geneli temel alındığında da akciğer kanserinden sonra aynı insidans değeri ile ikinci sırada gelmektedir (Grafik 2) (39). Prostat kanseri prostat parankimi epitelinden köken alan malign epitelyal bir neoplazmdır. Epitelyal atrofi ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPİN) prostat kanseri için preneoplastik lezyonlardır. Prostat kanseri için iyi tanımlanmış, prognozu belirlemede önemli etkisi olan faktörler şunlardır; Klinik evre, patolojik evre, mikroskopik grade, cerrahi sınır, tümör hacmi, yaş, ırk, aile hikayesi, ilk tanı metodu, serum PSA seviyesi, PSA ve PAP immünoreaktivitesi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, neovaskülarite, nöroendokrin diferansiyasyon, hormonal durum, androjen reseptör durumu, DNA ploidi, proliferasyon indeksi, kromozomal anomaliler, p53, ras, bcl-2 mutasyonları. Genetik ve epigenetik değişimler malign transformasyondan ve kanserin progresyonundan sorumludur. p53 ve androjen reseptör genlerinde mutasyonlar prostat kanseri olgularının çoğunda mevcuttur (40). Bunların dışında birçok hücre fonksiyonunu etkileyen genetik ve moleküler değişimler de tanımlanmıştır (41).

Zamanında ve uygun olarak yapılan tedavilere rağmen prostat kanseri hastalarının %30-40'ında nüks geliştiği bildirilmektedir (42). Anti-androjenik tedavilerin bir hayli etkin olduğu görülmekle beraber zamanla tümörün androjen bağımsız hale gelerek kemoterapötiklerin tedavide kullanılması zorunlu hale gelmektedir. Bununla beraber, özellikle ileri evre hastalarda kemoterapötiklere direnç gelişmesi de söz konusudur ve bu durumda tedavi daha da zorlaşır (43).

Karsinogenezde, genetik materyalde meydana gelen hasarın tamir edilememesi ve buna rağmen uzamış hücre yaşamı kritik olaylardır. Normalde genetik materyali onarılamayacak derecede hasarlanmış hücrelerin apoptoz mekanizmaları ile ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu mekanizmaların yeterince işlememesi karsinogenezde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda çeşitli organ ve dokuların malign neoplazmlarında yoğun bir araştırma konusu haline gelen

apoptozis ile ilişkili gen ve gen ürünlerinin analizi, kanser tedavisinde umut vaat eden gelişmelere yol açmıştır. Apoptozis süreci, ortadan kaldırılması gereken hücrelerde iki farklı yolak ile hücre ölümüne yol açarak etkinlik göstermektedir. Bunlar; ekstrinsek (dıştan gelen uyarım) ve intrinsek (hücre içinden gelen uyarım) yolaklardır. Ekstrinsek yolak, tümör nekrozis faktör/sinir büyüme faktörü reseptör süper ailesine mensup tip 1 membran reseptörü olan Fas(CD95, Apo-1) reseptörüne, ligandı FasL' nin bağlanması ile tetiklenir. Fas ligand (FasL), Fas reseptörünün doğal ligandı olup bir tip II transmembran proteindir. Fas-FasL kompleksi hedef hücrede apoptozu indükler. (44, 45). Fas ekspresyonu organizmada, lenfosit ve doğal öldürücü hücreler gibi özellikle bazı hücrelerde devamlı eksprese edilmektedir (46-48). FasL ekspresyonu da organizmada bir kısım hücreler tarafından eksprese edilerek immün sistemin olası saldırılarından normal hücrelerin kendilerini koruma mekanizması olarak karşımıza çıkmakta ve "self-tolerans" denen durumun idamesinde önemli bir rol oynamaktadır. FasL ekspresyonunun normalde görüldüğü yerler, testis, göz, akciğer, uterus, barsak ve dalaktır (49). Fas aracılı apoptozun immünolojik toleransın sürdürülmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (50,51). Organizmanın infeksiyonlara ve tümör gelişimine karşı savunulmasında ve ayrıca immüntoleransın sürdürülmesinde önemli rol oynayan Fas/FasL sisteminin, malign neoplazmların gelişiminde de rolü üzerinde son zamanlarda yoğun araştırmalar yapılmıştır. Fas ve/veya FasL ekspresyonu melanoma, kolon karsinomu, renal hücreli karsinoma, astrositoma, özofagus karsinomu ve meme karsinomlarında rapor edilmiştir (52-57). Tümör hücresinde FasL aşırı ekspresyonu, aktive lenfosit ve doğal öldürücü hücrede apoptozun indüklenmesini sağlayarak tümör hücresinin immün yanıtta kurtulmasına olanak sağlar (44-48, 52-54).

Prostat karsinomu patogenezi diğer birçok malign neoplazmda olduğu gibi tam anlaşılabilmiş değildir. Apoptoz mekanizmalarındaki değişimlerin prostat karsinogenezinde de rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Prostat karsinomu hücrelerinden FasL' nin sekrete edildiği bir in vitro çalışmada gösterilmiştir (58). Prostat kanserinde Fas ve FasL durumu immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Leithauser ve ark' nın çalışmasında Fas ekspresyonunun prostatik glandların bazal hücre tabakasına sınırlı olduğu, kolumnar sekretuar hücrelerde görülmediğini ayrıca Fas ekspresyonunun normal prostat dokusuna göre tümöral prostat dokusunda daha

az oranlarda eksprese edildiğini rapor ettiler (46). Bir başka çalışmada ise Fas ekspresyonunun hem bazal hem de sekretuar hücrelerde görüldüğü ve malign ve benign prostat dokusu arasında Fas ekspresyonu açısından bir farkın bulunmadığı rapor edildi (59). Kim ve ark' nın çalışmasında (60), normal prostat olguları ile PİN olgularının hepsi Fas ekspresyonu için kuvvetli pozitif idi ve immünreaktivite lokasyon farkı gözetmeksizin hem bazal hem de sekretuar hücrelerde gözlemlendi. Boyanma paterni ise hem membranöz hem de sitoplazmik idi. Kanser olgularında ise kuvvetli immünreaktivite olguların %56' sında saptanırken %37 olgu zayıf Fas pozitifliği göstermekte ve %7 olgu Fas için negatifti. Fas ekspresyonunun prostat kanserinde azalması ve PİN olgularının tümünde kuvvetli Fas ekspresyonu varlığına dayanarak Kim ve ark Fas aracılı apoptozun sekteye uğramasının prostat karsinogenezinde geç bir bulgu olabileceğini ileri sürdüler (60). Fas ekspresyonu farklı serilerde benign ve malign prostat doku örnekleri arasında fark olup olmamasına göre heterojen sonuçlar vermektedir. Jiang ve ark' nın çalışmasında Fas ekspresyonu benign prostat doku örneklerinde %14, HGPİN örneklerinde %36, malign örneklerde ise %50 oranında saptandı (61). Jiang ve ark' nın sonuçlarına göre Fas ekspresyonu malign prostat doku örneklerinde daha yüksek idi. Sasaki ve ark' nın çalışmasında ise benign ve malign prostat dokuları arasında anlamlı bir fark görünmüyordu (59). Tüm malign prostat doku örneklerinde Fas ekspresyonu mevcuttu (59). Kim ve ark' nın raporunda ise bunların tersine prostatik adenokarsinoma örneklerinin %44' ünde Fas kaybı mevcuttu (60). Fas ekspresyon kaybı, farklı prostat kanser serilerinde devamlılık göstermeyen değişken bir orana sahipti. Bunun bir açıklaması, genlerin promoter bölgelerinin hipermetilasyon yoluyla sessizleşmelerine bağlanabilir. Gerçektende, prostat kanserlerinde Fas geni promoter bölge hipermetilasyonunun, bir çalışmada %12,5 oranında olduğu bildirilmiştir (62). Bizim Fas boyanma sonuçlarımız da literatürdeki heterojeniteye katkı sağlar niteliktedir. BPH olgularının %20' si Fas pozitif sonuç verirken PİN olgularının hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştır. PCa olgularının ise %9,8' inde pozitif Fas sonucu elde edilmiştir. Malign grupta benign gruba göre daha az bir ekspresyonun olduğu görülmekle beraber fark istatistiksel anlama sahip değildir ( $\chi^2=5,643$ ,  $P=0,130$ ). PİN olgularında pozitifliğin görülmemesi ve malign grupta pozitiflik oranında azalmanın olması prostat karsinogenezinde Fas kaybının daha çok

geç bir bulgu olarak değerlendirilebileceğini düşündürtebilir. Bununla beraber genel Fas pozitiflik oranımız (%20) literatüre göre düşük kalmaktadır. Literatürde özellikle benign prostat doku örneklerinde Fas ekspresyonun yüksek oranlarda görüldüğü rapor edilmektedir. Sadece Jiang ve ark' nın benign prostat doku örneklerinde elde ettiği sonuç (%14) bizimkine yakındı (61). Ancak Jiang ve ark' nın serisinde prostat adenokarsinomunda Fas ekspresyonu benign olgulara göre daha yüksek bir oranda saptanmıştı. Burada sorulması gereken bir soru malign hücrelerin Fas ekspresyonunun benign karşılıklarına göre artış göstermesine ya da değişmemesi veya anlamlı derecede azalmamasına rağmen nasıl apoptoza direnç kazandıklarıdır. Jiang ve ark da bu soruya dikkat çekmektedirler. Onların çalışmasında da malign ve HGPİN içeren prostat doku örnekleri artmış Fas ekspresyonuna sahipti. Jiang ve ark burada ilginç bir gözleme dikkat çekmekteydiler. Onların prostat adenokarsinomu ve HGPİN örneklerinde Fas pozitifliği membranöz olmaktan ziyade sitoplazmik bir pozitiflikti (61). Gerçekten de Fas ekspresyonunun membranöz olması gerektiğine, sitoplazmik Fas pozitifliğinin bozulmuş apoptoz mekanizmasına işaret ettiğine dikkat çekilmektedir (63-65). Bizim çalışmamızda da Fas pozitifliği, ağırlıklı olarak sitoplazmik idi. Sadece membranöz boyanma Fas pozitifliği açısından dikkate alınır, sitoplazmik boyanmanın bozulmuş Fas apoptoz yolağını temsil ettiği düşünülür ise bizim olgularımızda ağırlıklı olarak Fas kaybının olduğunu, pozitif olarak değerlendirilen olguların da bozulmuş Fas yolağına sahip olgular olduğunu düşünmek gerekir. Bu durumda çalışmaya dâhil edilen benign, malign tüm olgularda Fas yolağında kayıp ya da bozulmanın olduğunu düşünmek gerekmektedir. Serimizdeki tüm olgularda Fas kaybının olduğunu ya da Fas yolağının bozulmuş olduğunu ileri sürmek mümkün görünmemektedir. Burada sonuç üzerine etki edebilecek bir faktör olarak immünohistokimyasal boyama işlemini de sorgulamak gerekebilir. Olgularımızın tamamı arşiv materyali olup dokuların tespiti, arşiv materyali olarak geçen süre, immünohistokimyasal boyama prosedürü, kullanılan antikoron klonu ve dilüsyonu gibi faktörlerin de sonuçlar üzerinde etkisi olabilir.

Çalışmamızda nükleer Fas ekspresyonu dikkatimizi çeken bir bulgu olarak analizlere dâhil edildi. Analizlerde nükleer Fas ekspresyonunun benign ve malign prostat dokuları arasında kuvvetli istatistiksel anlama sahip bir farklılık gösterdiği saptandı ( $\chi^2=62,641$ ,  $P=0,0001$ ). BPH olgularının %85' inde nükleer Fas



ekspresyonu saptanırken PCa grubunda bu oran %8,5 idi. LGPİN ve HGPİN olgularında ise sırasıyla %5 ve %12,5 oranlarında nükleer Fas ekspresyonu mevcuttu. Nükleer Fas ekspresyonunun BPH olgularında çok yüksek bir oranda izlenip, PİN ve PCa olgularında çok düşük bir düzeye inmesi prostat karsinogenezinde erken bir bulgu olarak yorumlanabilir. Ancak literatürü taradığımızda Fas ekspresyonunun nükleer lokalizasyonu ile ilgili herhangi bir veri elde edemediğimiz için istatistiksel kuvvetli ilişkiye rağmen nükleer Fas ekspresyonunun anlamı konusunda daha fazla iddiada bulunamamaktayız. Çalışmamızda gözlemediğimiz nükleer Fas ekspresyonu prostat karsinogenezi açısından değerli bir bulguya işaret edebileceği gibi aberan bir ekspresyon da olabilir.

Fas ekspresyonu çalışmamızda stromal hücrelerde de dikkati çekti. Analizde BPH olgularında %45, PCa grubunda ise %1,2 oranında stromal Fas ekspresyonu saptandı. PİN olgularında ekspresyon görülmedi. Kuvvetli istatistiksel anlamı olan farklılık ( $\chi^2=45,968$ ,  $P=0,0001$ ), prostat karsinogenezinde epitelyal hücrelerin yanında stromal hücrelerin de rolü olduğunu düşündüren bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, prostat karsinogenezinde stromal hücrelerin de etkili olduğu, özellikle tümörün invaziv hale gelmesinin hızlanmasında oynadıkları role dikkat çekilmektedir (66). Stromal hücrelerin yıkıma duyarlıklarının artması ile tümör hücreleri daha kolay invazyon yapabilir. Stromal hücrelerdeki Fas ekspresyonu artışı, bu hücrelerde yıkıma duyarlılığı arttırarak invazyonun kolaylaşmasının önünü açabilir. Bizim sonuçlarımız ise bu durumla çelişir görünmektedir. Stromal Fas ekspresyonunun benign prostat dokularında daha yüksek oranda görüldüğü, karsinoma grubunda ise belirgin derecede daha düşük stromal Fas ekspresyonunun bulunduğu dikkati çekmektedir. Yaşlı prostat bezi stromal doku örneklerinin mikroarray profilleri bazı stromal hücre kaynaklı faktörler ile ilgili disregülasyonların olduğunu ortaya koymuştur (67,68). Stromal hücrelerin yüzey molekülleri, sekrete ettikleri eriyebilir moleküller ile matriks proteinlerindeki değişimler, prostat parankimindeki malign transformasyon üzerinde önemli etkilere sahip olabilir (67,68). Daha sonra da bahsedilecek olan stromal hücrelerdeki TRAIL ekspresyonunun stromal kökenli bir tümör baskılayıcı faktör olarak görev yaptığı ve stromal TRAIL kaybının prognozu da olumsuz etkileyecek şekilde karsinogenezde

rol aldığı ileri sürülmüştür (43). Stromal hücrelerde Fas kaybı, stromal hücrelerin en azından belli bir süre için apoptoza karşı direnç kazanmasına neden olarak tümörün progresyonuna katkı sağlayacak bazı fonksiyonları bu süre içerisinde sürdürmelerine olanak verebilir.

Tümörde Fas ekspresyonu artışına karşın apoptoza direnç kazanılması ile ilgili diğer muhtemel mekanizmalar ise şunlardır; FasL' yi nötralize eden solubl Fas üretimi, bcl-2 aşırı ekspresyonu, Fas' ın baskılayıcı komponenti ile etkileşime giren Fas ilişkili fosfataz-1 aşırı ekspresyonu, Fas aracılı apoptozu inhibe edebilen FLIP aşırı ekspresyonu, Fas, kaspaz-8 ve kaspaz-10 primer yapısında mutasyonlar (46,69-78).

Bu sonuçlardan, benign ve malign prostat lezyonlarında Fas ekspresyon durumunun daha net olarak ortaya konması için daha geniş serilerde analizlere ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Jiang ve ark' nın çalışmasında Fas ekspresyonu yanında FasL ekspresyonu da analiz edilmişti. FasL benign, PİN ve malign prostat doku örneklerinde Fas' a göre belirgin artış göstermekle birlikte, HGPIN ve malign prostat dokularındaki FasL ekspresyon oranları (sırasıyla %92 ve %97), benign prostat doku örneklerine (%49) göre belirgin derecede yüksekti (61). Tümör hücresinde FasL aşırı ekspresyonu, tümör hücresine karşı reaktif olabilen aktive T-lenfosit ve doğal öldürücü hücreleri apoptoza uğratarak, tümör hücresini immün yanıtı koruyabilir. İn vitro hücre kültürü çalışmalarında gözlemlenen bazı bulgular bunu desteklemektedir. Mullauer ve ark bir meme kanseri hücre soyu ile birlikte kültüre ettikleri Fas' a duyarlı Jurkat hücre soyunda apoptoz bulgusu olan DNA fragmentasyonu bulgusunu rapor ettiler (57). Hahne ve ark ise FasL eksprese eden melanoma hücrelerine yakın infiltrasyon gösteren T-lenfositlerin apoptoza uğradıklarını, buna karşın uzak olan T-lenfositlerinde apoptoz bulgusu görülmediğini bildirdiler (52). Liu ve ark ise prostatik karsinoma hücrelerinin sekrete ettiği solubl FasL' nin Fas pozitif hücrelerde apoptozu indüklemek için biyolojik olarak aktif olduğunu gösterdiler (58). Çalışmamızda glandüler FasL ekspresyonu malign ve benign olgular arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $\chi^2=15,424$ ,  $P=0,001$ ). BPH olgularının %20' inde glandüler FasL ekspresyonu görülürken LGPIN, HGPIN ve PCa olgularında sırasıyla

%75, %62,5 ve %63,8 oranlarında pozitiflik saptandı. bu durum literatür verileri ile uyumlu görünmektedir. FasL ekspresyon artışı prostat karsinogenezinde LGPİN düzeyinden itibaren artış göstererek erken evrede ortaya çıkan bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Transformasyondaki hücrede FasL ekspresyonu artışının immün yanıtta korunmada önemli role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Fas ekspresyonunda olduğu gibi FasL analizimizde de nükleer ekspresyon dikkatimizi çekti. Analizde nükleer FasL' nin de gruplar arasında istatistiksel anlam taşıyacak şekilde farklılık gösterdiği saptandı ( $\chi^2=14,037$ ,  $P=0,003$ ). Ancak glandüler FasL ekspresyonunun aksine burada gruplar arası ilişki ters yönde idi. BPH olgularında %60 oranında nükleer FasL ekspresyonu görülürken, LGPİN' de %25, PCa' da %23,7 oranında nükleer FasL ekspresyonu görüldü. HGPİN olgularında ise nükleer FasL ekspresyonuna rastlanmadı. Literatürde nükleer FasL ekspresyonu konusunda herhangi bir bilgi saptayamadığımız için bu ekspresyon konusunda da ihtiyatlı olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu ekspresyon da aberan bir ekspresyon şeklinde yorumlanabileceği gibi şimdiye kadar tanımlanmamış bir veri de olabilir. Glandüler FasL ekspresyonunun aksine benign prostat dokularında daha yüksek oranda görülmesi posttranskripsiyonel bir düzenlenme mekanizmasının, malign prostat dokularında FasL pozitifliğinde rol alabileceğine işaret edebilir.

Stromal FasL ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamakla beraber PCa grubunda BPH ve PİN gruplarına göre daha yüksek bir oranda stromal FasL kaybı, invazyon/infiltrasyonun kolaylaşması için stromal hücrelerin yıkıma uğramaya daha duyarlı hale gelmesi açısından anlam taşıyabilir. Gerçektende PCa grubunda glandüler FasL ekspresyonunun yüksek bir oranda olması buna karşı stromal FasL' nin kaybı bu görüşü destekler niteliktedir. Glandüler FasL, PİN lezyonlarında da yüksek oranda eksprese edildiği için prostat karsinogenezinde erken bir bulgu olarak yorumlanabileceği ifade edilmişti. Stromal FasL ekspresyonu ise BPH ve PİN lezyonlarında yaklaşık aynı düzeylerde (%50' ye yakın) iken PCa grubunda stromal FasL ekspresyonunun %28,8'e gerilemesi invazyon/infiltrasyon açısından dikkat çekicidir ve prostat karsinogenezinde stromal FasL kaybı geç bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu bulgular, karsinogenezde mutasyonların birikmesi ile tümör dokusunda en ileri malign biyolojik fenotipik

özelliklerden biri olan infiltrasyon/invazyon özelliğinin genelde daha geç kazanılan bir özellik olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

PCa grubu kendi içinde Fas ve FasL için Gleason gradeleri arasında farklılık açısından analiz edildiğinde her iki parametrenin tüm lokalizasyonlardaki (glandüler, stromal ve nükleer) ekspresyonlar için anlamlı herhangi bir ilişki göstermediği görüldü. Bu durum PCa grubunun diferansiyasyon açısından heterojenliğine rağmen Fas ve FasL ekspresyonları açısından homojen olduğuna işaret etmektedir.

Ekstresek apoptoz yolağında tanımlanmış olan reseptörler; Fas (CD95), tümör nekrozis faktör alfa reseptör-1 (TNFR-1), tümör nekrozis faktör alfa ilişkili apoptozis indükleyici ligand reseptörleri (TRAIL reseptörleri) ve bunlara bağlanan ligandlar sırasıyla; FasL, TNF- $\alpha$  ve TRAIL' dir. TRAIL, APO-2 ligand olarak da tanımlanmaktadır ve FasL' ye analogdur. TRAIL birçok normal hücrenin yüzeyinde eksprese edilmektedir. TNF- $\alpha$  reseptör süper ailesine ait 5 TRAIL reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan ikisi TRAIL-R1 (DR4) ve TRAIL-R2 (DR5) sitoplazmik ölüm bölgesi içerir ve TRAIL' in reseptörüne bağlanmasına yanıt olarak apoptotik sinyali iletir. Diğer 2 TRAIL reseptörü TRAIL-R3 (DcR1) ve TRAIL-R4(DcR2)' dir. DcR1 ve DcR2 apoptoz sinyallerinin hücre içine iletilmesini engeller özelliğindedir. Bu nedenle bu iki reseptör "tuzak reseptör-decoy reseptör" olarak da adlandırılır. DcR1, intrasellüler ölüm bölgesi içermeyen bir glikozilfosfatidilinositol (GPI) bağlı proteindir (79). DcR2 ise antiapoptotik sinyal iletir. Prostat kanseri hücre soylarında in vitro olarak araştırılan ve varlıkları gösterilen bu reseptörler üzerinden apoptozun aktivasyonu ile tedavi fikri, cazip bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmiştir (80-82). Ancak TNF- $\alpha$  ve FasL' nin TRAIL ile karşılaştırıldığında toksik yan etkilere sahip olmaları nedeniyle terapötik bir ajan olarak TRAIL' in daha güvenilir olabileceği düşüncesi belirmiştir (83). Bununla birlikte insan tümörlerinin %60 gibi oldukça büyük bir kısmının TRAIL' e dirençli oldukları gösterilmiştir ve bu direncin mekanizması tam anlaşılabilmiş değildir (84,85). Bu direnci açıklamak için iki hipotez ileri sürülmüştür. İlk hipotez normal hücrelerin tuzak reseptörler (TRAIL-R3 ve TRAIL-R4) taşıdıkları ve bunların ölüm reseptörleri olan TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 ile yarışma içerisinde olduklarıdır (86). Diğer hipotez FLIP (FLICE inhibitör protein) gibi apoptozu inhibe eden

moleküllerin varlığıdır (74,87). Kanser hücrelerinde TRAIL reseptör gen ekspresyon profili ve TRAIL direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik akım sitometri analizleri çeşitli prostat ve meme kanser hücre soylarında güçlü ilişkiler olduğuna işaret etmektedir (88,89). Bu çalışmaların sonuçlarına göre TRAIL-R4 (DcR2) reseptör gen ekspresyonu, ölüm reseptörlerinin (TRAIL-R1 ve TRAIL-R2) varlığına rağmen TRAIL direncine kesin olarak işaret etmekteydi. Bunun tersine kanser hücrelerinde tuzak reseptör (DcR1 ve DcR2) gen ekspresyonunun yokluğu bir hayli TRAIL duyarlılığı ile ilişkiliydi. Şanlıoğlu ve ark' nın çalışmasında ölüm ve tuzak reseptörler hem malign hem de benign prostat dokularında gösterilmişti (90). Bu reseptörler epitelyal hücrelere özgüydü ve stromal hücrelerde bu reseptörlerin ekspresyonu hiçbir olguda görülmemişti. DcR2 reseptörü malign, benign tüm gruplarda, diğer reseptörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranlarda eksprese edilmekteydi. Ancak hem TRAIL hem de reseptörlerinin gen ekspresyonları özellikle malign prostat tümörlerinde belirgin derecede artış göstermekteydi. TRAIL ve TRAIL reseptör ekspresyon profilleri benign prostat olgularını malign olgulardan ayırt etmede yararlı olabilir ve bunun da ötesinde TRAIL aracılı gen tedavisi yaklaşımında kritik değerde olabilir (90). Yüksek TRAIL-R4 (DcR2) reseptör ekspresyonu bu tedavi yaklaşımını komplike edebilir. Bu durum in vitro çalışmaların sonuçlarında da ortaya konmuştur (88,89). İlginç bir durum olarak iyonize edici radyasyon ve klasik kemoterapötiklerin, TRAIL aracılı apoptozu kanser hücrelerinde güçlendirdiği gösterilmiştir (91-93). Dolayısıyla yüksek DcR2 reseptörü düzeyi olan prostat kanseri olgularında TRAIL direncinin kırılması için iyonize edici radyasyon ve kemoterapötikler gibi tamamlayıcı tedavi yöntemleri faydalı olabilir (90). Anees ve ark, prostat kanseri olgularındaki çalışmalarında epitelyal TRAIL ekspresyonunda artış ve tümör mikroçevresinde TRAIL ekspresyonu kaybı olduğunu rapor ettiler (43). Prostat kanserinde önemli derecede stromal TRAIL ekspresyon kaybının yaşam beklentisi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Prostat kanseri stroması özellikle fibroblast ve miyofibroblastlardan oluşmaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde bu hücrelerin oranı daha da artış göstermektedir. (94). Stromadaki bu hücresel kompozisyonun değişimi stroma-epitel etkileşiminin de değiştiğinin bir göstergesi olabilir. Anees ve ark prostat kanserinde hastaliksız yaşam beklentisi üzerinde stromal TRAIL etkisinin diğer prognostik faktörlerden bağımsız olduğunu

bildirmişlerdir (43). Stromal mikro çevrede ilerlemiş yaşla meydana gelen değişiklikler prostat karsinogenezini hızlandırıcı etkiye sahiptir (95,96). Androjene duyarlı stromal fibroblastların in vivo ortamda prostat kanseri invazyonunu hızlandırabildikleri ve epitelyal hücrelerden bağımsız olarak hormonal yolla gelişen karsinogenezde rol aldıkları gösterilmiştir (66). Prostat karsinogenezinde, stromal TRAIL' in stromal kökenli bir tümör baskılayıcı faktör olarak rol oynadığı Anees ve ark tarafından ileri sürülmüştür (43). Anees ve ark' na göre bunun göstergesi, malign transformasyonun seyirinde stromal TRAIL seviyesinin azalması ve prostat kanserinde stromal TRAIL ekspresyonunun hastalıksız yaşam süresi ile doğrudan ilişkili olduğu bulguları ile açıklanmaktadır (43).

Anees ve ark' nın çalışmasında, prostat kanseri olgularında daha yüksek epitelyal ölüm reseptörü, tuzak reseptör ve TRAIL düzeyleri elde edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada FLIP ekspresyonunun da prostat kanseri olgularında daha yüksek olduğu ve yüksek ölüm reseptörü ve TRAIL düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. FLIP aşırı ekspresyonunun, yüksek ölüm reseptörü ve TRAIL düzeylerine rağmen prostat kanserinde apoptozun inhibisyonu yönünde net etkiye yol açabileceği speküle edilmektedir. Tersine ölüm reseptörü ekspresyonunun azalması, düşük FLIP düzeylerinden etkilenmeksizin, apoptozun net azalması ile sonuçlanmaktadır (43).

Anees ve ark' nın çalışmasında ölüm reseptörü ekspresyonu kaybının daha yüksek Gleason skoru ve daha ileri yaşla (60 ve üzeri) ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştı. Azalan apoptozun daha agresif ve indifferansiye prostat kanseri ile ilişkili olduğu Anees ve ark tarafından ileri sürülmüştür. İleri yaşla ve artan Gleason skoru ile TRAIL aracılı apoptoz komponentlerinin azalmasına FLIP ekspresyonundaki azalma da eşlik etmesine rağmen bu durum azalmış apoptoz üzerinde herhangi bir etki göstermez. Burada belirleyici olan ölüm reseptörlerindeki azalma olup net apoptozun azalması yönünde bir etkinin ortaya çıkmasıdır. TRAIL yolu prostat kanseri patogenezinde önemli bir role sahip olup, TRAIL ekspresyonu yüksek bir prognostik değer göstermektedir. Stromal TRAIL ekspresyonu kaybının malign transformasyonda meydana geldiği ve bu kaybın olumsuz prognozla daha kuvvetli bir ilişkiye sahip olduğu Anees ve ark tarafından ileri sürülmüştür (43).

Çalışmamızda, DcR1 HGPİN grubunda tüm olgularda negatifti. BPH ve LGPİN olgularının %10' nunda, PCa olgularının ise %9,8' inde pozitiflik mevcut idi. İstatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi. Bir tuzak reseptör olan ve hücrenin apoptozdan korunma yolu olarak fonksiyon gören DcR1' in, serimizde malign fenotipin kazanılmasında anlamlı bir role sahip olmadığı görülmektedir. PCa grubunun kendi içerisinde de anlamlı bir fark ortaya çıkmamakla beraber grade IV olguların %15,6' sında DcR1 pozitifliği mevcut iken grade II olgularda DcR1 pozitifliği %3,8 olarak saptanmıştır ( $x^2=2,339$  P=0,311). Fark anlamlı olmamakla beraber, prostat adenokarsinomunda diferansiyasyon azaldıkça tuzak reseptör DcR1 pozitifliğinde bir artışın olduğu görülmektedir. Bu sonuç, DcR1' in prostat kanseri progresyonunda kısmen de olsa etkili olabileceğine işaret edebilir. Çalışmamızda DcR1 ile hiçbir olguda stromal ve nükleer ekspresyon görülmemiştir.

FLIP (FLICE inhibitör protein), kaspaz-8 ve kaspaz-10 ile oldukça benzer amino asit dizilerine sahip bir proteindir. FLIP kaspaz-8 ve kaspaz-10 ile FADD' ye (Fas ilişkili ölüm bölgesi-Fas associated death domain) bağlanmak için yarışır. Dolayısıyla Fas aracılı apoptozu reseptör altı düzeyde inhibe eder (97). Prostat kanserlerinde FLIP ekspresyonunu rapor eden yayınlar mevcuttur (75,98). Metastatik prostat kanseri odaklarında primer odaklara göre FLIP ekspresyonu oranının yükseldiği bildirilmiştir (99). Diğer malign neoplazm türlerinde de normal doku karşılıklarına göre kıyaslandığında FLIP ekspresyonu artışı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (71-74). Buna karşın Kim ve ark, benign ve malign prostat doku örneklerinde hem sitoplazmik hem de nükleer lokalizasyonda kuvvetli FLIP ekspresyonu saptadılar. Onların çalışmalarında benign ve malign prostat doku örnekleri arasında FLIP ekspresyonu açısından fark yoktu. Benign olguların tamamı, malign olguların da tama yakını kuvvetli FLIP ekspresyonu göstermekteydi (60). Çalışmamızda FLIP ekspresyonu BPH ve LGPİN olgularında %5 düzeyinde saptanırken HGPİN grubunda %37,5 ve PCa grubunda %18,8 idi. HGPİN ve PCa grubundaki FLIP pozitifliğinin BPH' ye göre daha yüksek oluşu dikkat çekiciydi. Fark istatistiksel açıdan eşik değere yakındı ( $x^2=6,921$ , P=0,074). Bu bulgumuz da yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi ve karsinoma spektrumunda apoptoz inhibisyonunun malign transformasyondaki rolüne işaret eder niteliktedir. PCa grubunda ise FLIP ekspresyonu açısından diferansiyasyon grupları arası fark

saptamadık. En yüksek FLIP pozitifliği grade III PCa olgularında (%30,4) izlendi. Grade IV PCa olgularında bu oran %12,5' e gerilemekteydi. Serimizde FLIP ekspresyonu açısından PCa grubunun kendi içerisinde farklılık göstermediği, Fas ve FasL ekspresyonlarında olduğu gibi FLIP ekspresyonu için de homojen özellikte olduğu söylenebilir.



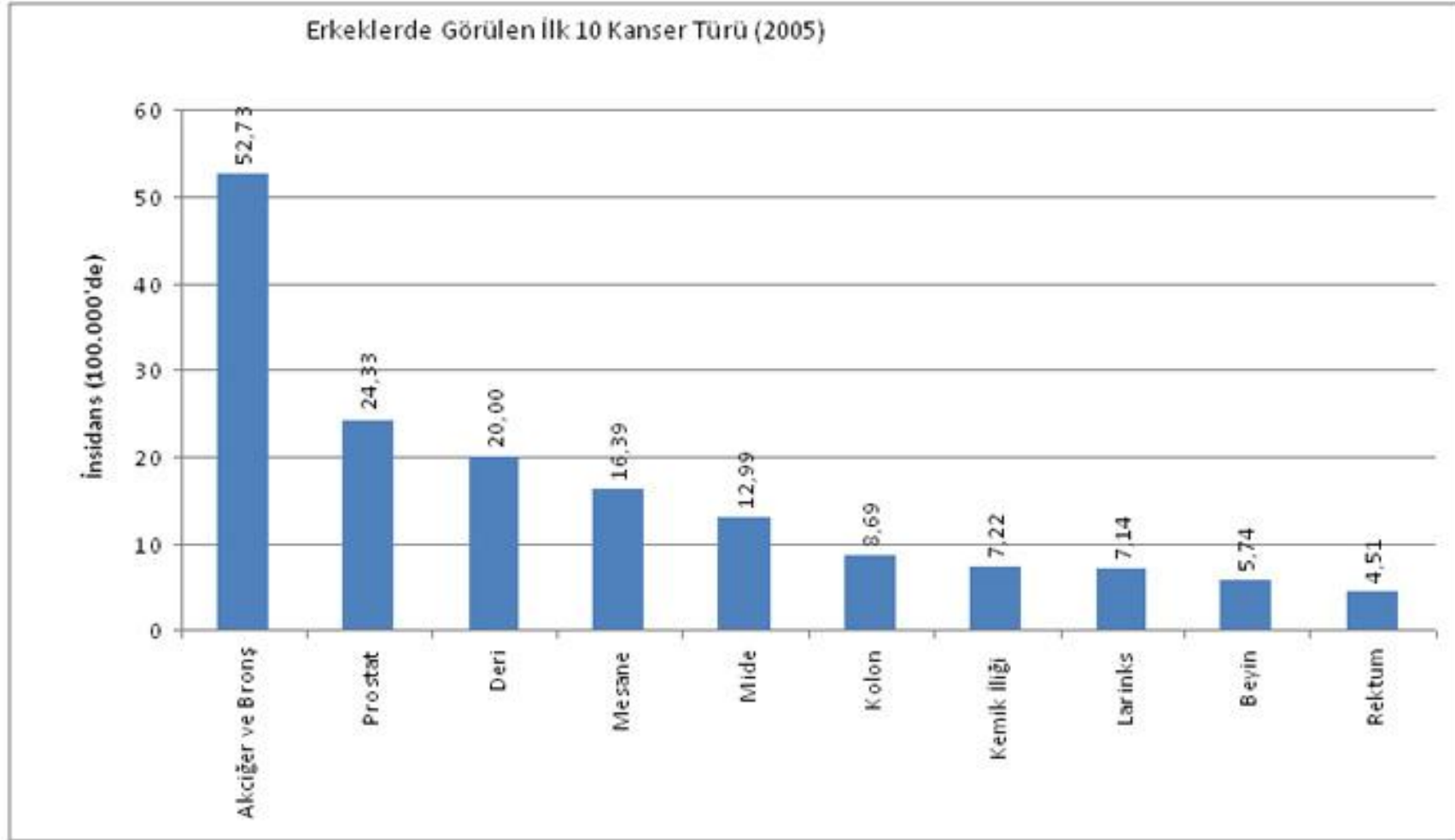
## 6. SONUÇ

Prostat parankiminin benign ve malign lezyonları spektrumunda apoptoz sürecinde değişikliklerin meydana geldiği, bu çalışmanın sonuçlarından da anlaşılmaktadır. Süreçteki bazı değişiklikler çok daha net olarak gözlemlenirken, kimi bulgular beklenin tersi yöndedir. Ancak son derece kompleks bir süreç olan apoptoz mekanizmaları bütünüyle ele alındığında en azından kısmen de olsa beklenenin tersi yönde elde edilen verilere de bir açıklık getirmek mümkün olabilmektedir. Kanser, organın sadece parankim hücrelerindeki genetik ve moleküler düzeylerdeki değişimleri sonucu değil, mikroçevreyi oluşturan hücresel elemanlarda da meydana gelen bir dizi benzer düzeylerdeki değişimlerle de yakından ilişkilidir.

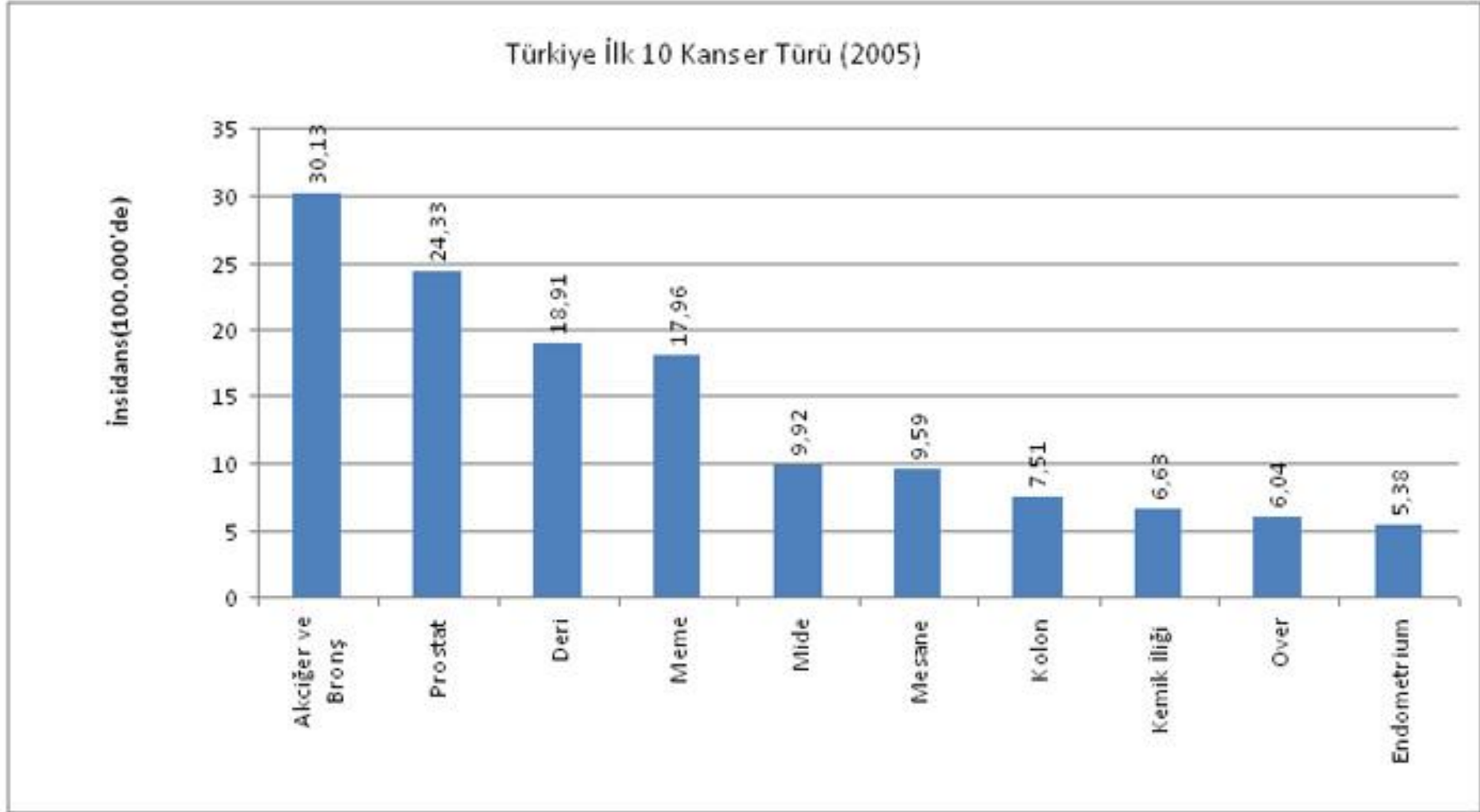
Çalışmamızda FasL ekspresyonunun prostat kanserinde ve PİN' de benign prostat parankimine göre belirgin yüksekliği, malign transformasyona uğrayan hücrede immün sistemden korunma mekanizmalarının, transformasyonun daha erken evrelerinde kazanılan bir özellik olduğuna işaret etmektedir. Stromal Fas ekspresyonunun benign prostatta malign olanlara göre daha yüksek olması, stromal mikroçevrenin de apoptoza direnç kazanarak malign transformasyona katkı sağlamada rolünü düşündürmektedir. Buna karşın tümörün invazyon yapabilme yeteneğinin artması için stromal hücrelerin yıkıma duyarlı hale gelmesi gerektiği düşüncesi ile bu bulgu çelişir gibi görünmektedir. HGPİN ve karsinoma grubunda FLIP ekspresyonunun daha yüksek oranlarda görülmesi, bu yolla apoptoza direnç gelişiminin malign transformasyonda geç ortaya çıkan bir bulgu olduğuna işaret ediyor olabilir. Tuzak reseptör DcR1' in prostat karsinomunda diferansiyasyonun azalması ile bir ekspresyon artışı gösterme eğiliminde olduğu dikkati çeken bir diğer apoptoza direnç gelişim mekanizması olarak kaşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda gözlemlediğimiz nükleer Fas ve FasL ekspresyonları, benign-malign prostat parankim lezyonları spektrumunda anlamlı farklar göstermiştir. Ancak literatürde Fas ve FasL' nin nükleer ekspresyonları hakkında bir veri bulunmamaktadır.

Sonuçlarımız, prostat karsinogenezinin erken ve geç evrelerinde apoptoza direnç mekanizmalarının kazanıldığına işaret etmektedir.

Grafik 1. Türkiye’ de erkeklerde en sık görülen 10 kanser türü ve insidansları (2005 yılı verilerine göre) (39).



Grafik 2. Türkiye’ de en sık görülen 10 kanser türü ve insidansları (2005 yılı verilerine göre) (39).



## 7. KAYNAKLAR

1. McNeal JE. Normal Histology of prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633.
2. Kayalı H. Ürogenital sistem gelişimi. İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Renk Ofset Matbaacılık, 1987: 236.
3. Arıncı K, Elhan E. Prostat, İç Organlar, Cilt 1. Anatomi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1997: 423-425.
4. [http://www.aboutcancer.com/prostate\\_anatomy.htm](http://www.aboutcancer.com/prostate_anatomy.htm)
5. Rosai J. Male Reproductive System; Prostate, Volume 1. 10.Edt. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Mosby, Elsevier: 2011; 1287-1314.
6. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urology 1981; 17: 11-16.
7. [http://www.aboutcancer.com/prostate\\_anatomy.htm](http://www.aboutcancer.com/prostate_anatomy.htm)
8. Young RH, Srigler JR, Amin MB et al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. Atlas of Tumor pathology, Third series, Fascicle 28 Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology, 2000: 1-24.
9. Epstein JI, Yang XJ. Gross anatomy and normal histology. 3. Edt, Prostate biopsy interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 11-18.
10. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Prostat. Temel Histoloji. Ayteki Y (Çeviren). İstanbul: Barış Kitabevi, 1998: 418-420.
11. <http://www.webpathology.com/image>.
12. Guyton AC. Erkeklerde üreme ve hormonal fonksiyonlar. Tıbbi Fizyoloji. Gökhan N (Çeviren) 7. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1986: 1385.
13. Gartner LP, Hiatt JL. Male reproductive system. Chapter 21. 2. Edt. Color Textbook of Histology, W.B Saunders Company, 2001: 487-508.
14. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4. Edt. Philadelphia: Lippincott and Wilkins, 2004: 2083-2132.

15. Kumar V, Abbas AK, Fauston N. Alt üriner sistem ve erkek genital sistem. Hastalığın Patolojik Temeli, Sav A, Özdamar ŞO (Çeviren) 7. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 1023-1059.
16. Botswick DG, Brawer MK. Prostatik intraepitelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; 58: 788.
17. McNeal JE, Botswick DG, Kindrachuk RA. Paterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; 1: 60-63.
18. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biyopsy. *Modern Pathology* 2004; 307-315.
19. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI et al. Tumours of the prostate. Worl Health Organization Classifications of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of The Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004: 160-215.
20. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA et al. Predicting cancer following a diagnosis high grade PIN on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1079-1085
21. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. Tumours of the prostate. Worl Health Organization Classifications of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of The Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004: 160.
22. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2008*. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
23. Grönberg H. Prostate Cancer Epidemiology. *The Lancet* 2003; 361: 859-864.
24. DeMarzo A, Meeker AK, Shan Z et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003; 62: 55-62.
25. McCormark RT, Rittenhouse HG, Finlay JA et al. Molecular forms of prostate spesific antigen and the human kallikrein gene family, a new area, *Urology* 1999; 45: 729.
26. Hodge KK, McNeal JE, Starney TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urology* 1989; 142(1): 66-70.

27. Rosai J. Tumorlike conditions of prostate and prostatic urethra. Rosai and Ackerman' s Surgical Pathology. 9. ed. Volume 1, Mosby, Elsevier Inc, 2004; 1369
28. Helpap B. Observation on the number, size and location of nucleoli in hiperplastik and neoplastik prostatic diseases. Histopathology 1988; 13: 203-211.
29. Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT et al. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion prostate needle biopsy tissue in predilection of pathologic stage in screening population. Am J Surg Pathol 2005;18: 36-39.
30. Eichelberg LE, Koch MO, Eble JN et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate spesifik antigen recurrence in prostate cancer. Modern Pathol. 2005; 18: 886-890.
31. Kurita T, Mediana RT, Mills AA et al. Role of p63 and basal cells in the prostate. Development. 2004;131: 4955-4964.
32. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer. Human Pathol 1992; 23(3): 273-279.
33. Yurdakul T, Güven S, Benign prostat hiperplazisi ve apopitozis. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006; 59: 132-136.
34. Kosova F, Arı Z. Prostat kanseri ve apopitoz ilişkisi. Klinik ve Deneysel Araştırması Dergisi 2011; 2(1):124-131.
35. Kumar V, Abbas AK, Fauston N. Hüresel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü. Apoptoz. Hastalığın Patolojik Temeli, Sav A, Özdamar ŞO (Çeviren) 7. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 26-32.
36. [http://www6.ufrgs.br/favet/immunovet/molecular\\_immunology/pathohomoprocess\\_regressive.html](http://www6.ufrgs.br/favet/immunovet/molecular_immunology/pathohomoprocess_regressive.html)
37. Gültekin N, Karaoğlu K, Küçükateş E. Hücrede apopitoz ve sağkalım mekanizmalarının keşfedilmesi ve yeni potansiyel tedavi stratejileri. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları 2008; 36: 120-130.
38. Kumar V, Abbas AK, Fauston N. Hüresel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü; Apoptoz. Hastalığın Patolojik Temeli, Sav A, Özdamar ŞO (Çeviren), 7. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 29

39. KETEM (Kanser Erken Teşhis ve Tedavi Merkezi) 2005 yılı Türkiye Kanser İstatistik Verileri.
40. Foley R, Hollywood D, Lawler M. Molecular pathology of prostate cancer: the key to identifying new biomarkers of disease. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 477-488.
41. Rosai J. Carcinoma, Prostate, Male Reproductive System. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9. ed, Volume 1, Mosby-Elsevier Inc: 2004; 1385-1387.
42. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517-523.
43. Anees M, Horak P, El-Gazzar A et al. Recurrence-free survival in prostate cancer is related to increased stromal TRAIL expression. *Cancer* 2011; 117(6): 1172-82.
44. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355–365.
45. Suda T, Takahashi T, Golstein O et al. Molecular cloning and expression of Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75: 1169–1178.
46. Leithauser F, Dhein J, Mechtersheimer G et al. Constitutive and induced expression of APO-1, a new member of the NGF/TNF receptor superfamily, in normal and neoplastic cells. *Lab Invest* 1993; 69: 415–429.
47. Bellgrau D, Fold D, Selawry H et al. A role of CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature* 1995; 377: 630–632.
48. van Parijs L, Abbas AK. Role of Fas-mediated cell death in the regulation of immune response. *Curr Opin Immunol* 1996;8: 355–361.
49. French, LE, Hahne M, Viard I et al. Fas and Fas ligand in embryos and adult mice: ligand expression in several immune-privileged tissues and coexpression in adult tissues characterized by apoptotic cell turnover. *J Cell Biol* 1996; 133: 335–43.
50. Nagata S. and Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449–1456.

51. Griffith TS and Ferguson TA. The role of Fas ligand induced apoptosis in immune privilege. *Immunol Today* 1997; 18: 2240–2244.
52. Hahne M, Rimoldi D, Schroter M et al. Melanoma cell expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand: implications for tumor immune escape. *Science* 1996; 274: 1363–1366.
53. O’Connell J, O’Sullivan GC, Collins JK et al. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. *J Exp Med* 1996;184:1075–1082.
54. Nonomura N, Mili T, Yokoyama M. Fas/APO-1 mediated apoptosis of human renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 945–951.
55. Saas P, Walker PR, Hahne M et al. Fas ligand expression by astrocytoma in vivo: maintaining immune privilege in the brain? *J Clin Invest* 1997; 99: 1173–1178.
56. Gratas C, Tohma Y, Barnas C et al. Up-regulation of Fas (APO-1/CD95) ligand and downregulation of Fas expression in human esophageal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 2057–2062.
57. Mullauer L, Mosberger I, Grusch M et al. Fas ligand is expressed in normal breast epithelial cells and is frequently up-regulated in breast cancer. *J Pathol* 2000; 190: 20–30.
58. Liu Q, Rubin MA, Omene C et al. Fas ligand is constitutively secreted by prostate cancer cells in vitro. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1803–1811.
59. Sasaki Y, Ahmed H, Takeuchi T et al. Immunohistochemical study of Fas, Fas ligand and interleukin-1 beta converting enzyme expression in human prostatic cancer. *Br J Urol* 1998; 81: 852–855.
60. Kim SY, Song SY, Kim MS et al. Immunohistochemical analysis of Fas and FLIP in prostate cancers. *APMIS* 2009; 117(1): 28-33.
61. Jiang J, Ulbright TM, Zhang S et al. Fas and Fas ligand expression is elevated in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 296-300.
62. Santourlidis S, Warskulat U, Florl AR et al. Hypermethylation of the tumor necrosis factor receptor superfamily 6 (APT1, Fas, CD95/Apo-1) gene



- promoter at rel/nuclear factor kB sites in prostatic carcinoma. *Mol Carcinog* 2001; 32: 36–43.
63. Hughes SJ, Nabu Y, Soldes OS et al. Fas/APO-1 (CD95) is not translocated to the cell membrane in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 5571–8.
64. Nambu Y, Hughes SJ, Rehemtulla AA et al. Lack of cell surface Fas/APO-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest* 1998; 101: 1102–10.
65. Higaki K, Yano H, Kojiro M. Fas antigen expression and its relationship with apoptosis in human hepatocellular carcinoma and noncancerous tissues. *Am J Pathol* 1996; 149: 429–37.
66. Cunha GR, Hayward SW, Wang YZ et al. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer* 2003; 107: 1-10.
67. Bavik C, Coleman I, Dean JP et al. The gene expression program of prostate fibroblast senescence modulates neoplastic epithelial cell proliferation through paracrine mechanisms. *Cancer Res* 2006; 66: 794-802.
68. Begley L, Keeney D, Beheshti B et al. Concordant copy number and transcriptional activity of genes mapping to derivative chromosomes 8 during cellular immortalization in vitro. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 136-146.
69. Lee SH, Shin MS, Lee JY et al. In vivo expression of soluble Fas and FAP-1: possible mechanisms of Fas resistance in human hepatoblastomas. *J Pathol* 1999; 188:207–212.
70. Sato T, Irie S, Kitada S et al. FAP-1: a protein tyrosine phosphatase that associates with Fas. *Science* 1995; 268: 411–5.
71. Thomas RK, Kallenborn A, Wickenhauser C et al. Constitutive expression of c-FLIP in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 2002; 160: 1521–8.
72. Ryu BK, Lee MG, Chi SG et al. Increased expression of cFLIP(L) in colonic adenocarcinoma. *J Pathol* 2001; 194: 15–9.

73. Griffith TS, Chin WA, Jackson GC et al. Intracellular regulation of TRAIL-induced apoptosis in human melanoma cells. *J Immunol* 1998; 161: 2833–40.
74. Lee SH, Kim HS, Kim SY et al. Increased expression of FLIP, an inhibitor of Fas-mediated apoptosis, in stomach cancer. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2003; 111: 309–14.
75. Zhang X, Jin TG, Yang H et al. Persistent c-FLIP(L) expression is necessary and sufficient to maintain resistance to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 7086–91.
76. Shin MS, Park WS, Kim SY et al. Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous malignant melanoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 1785–91.
77. Kim HS, Lee JW, Soung YH et al. Inactivating mutations of caspase-8 gene in colorectal carcinomas. *Gastroenterology* 2003; 125: 708–15.
78. Shin MS, Kim HS, Kang CS et al. Inactivating mutations of CASP10 gene in non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002; 99: 4094–9.
79. Vindrieux D, Devonec M, Benahmed M et al. Identification of tumor necrosis factor-alpha-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and its receptors in adult rat ventral prostate. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198(1-2): 115-21.
80. Kimura K, Gelmann EP. Tumor necrosis factor-alpha and Fas activate complementary Fas-associated death domain-dependent pathways that enhance apoptosis induced by gamma-irradiation. *J Biol Chem* 2000; 275: 8610-8617.
81. Munshi A, Pappas G, Honda T et al. TRAIL (APO-2L) induces apoptosis in human prostate cancer cells inhibitable by Bcl-2. *Oncogene* 2001; 20: 3757-3765.
82. Nimmanapalli R, Perkins CL, Marianagelli O et al. Pretreatment with paclitaxel enhances Apo-2 ligand/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis of prostate cancer cells by inducing death receptors 4 and 5 protein levels. *Cancer Res* 2001; 61: 759-763.

83. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-1308.
84. Griffith TS, Lynch DH. TRAIL: a molecule with multiple receptors and control mechanisms. *Curr Opin Immunol* 1998; 10(5): 559-63.
85. Nesterov A, Lu X, Johnson M et al. Elevated AKT activity protects the prostate cancer cell line LNCaP from TRAIL-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276(14): 10767-74.
86. Sheridan JP, Marsters SA, Pitti RM et al. A. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors. *Science* 1997; 277(5327): 818-21.
87. French LE, Tschopp J. The TRAIL to selective tumor death. *Nat Med* 1999; 5(2): 146-7.
88. Sanlioglu AD, Koksall IT, Karacay B et al. Adenovirus-mediated IKKbeta expression sensitizes prostate carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Cancer Gene Ther* 2006; 13(1): 21-31.
89. Sanlioglu AD, Dirice E, Aydin C et al. Surface TRAIL decoy receptor-4 expression is correlated with TRAIL resistance in MCF7 breast cancer cells. *BMC Cancer* 2005; 25; 5(1): 54.
90. Sanlioglu AD, Koksall IT, Ciftcioglu A et al. Differential expression of TRAIL and its receptors in benign and malignant prostate tissues. *J Urol* 2007; 177(1): 359-64.
91. Shankar S, Chen X, Srivastava RK. Effects of sequential treatments with chemotherapeutic drugs followed by TRAIL on prostate cancer in vitro and in vivo. *Prostate* 2005; 62(2): 165-86.
92. Sridhar S, Ali AA, Liang Y et al. Differential expression of members of the tumor necrosis factor alpha-related apoptosis-inducing ligand pathway in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61(19): 7179-83.
93. Shankar S, Singh TR, Srivastava RK. Ionizing radiation enhances the therapeutic potential of TRAIL in prostate cancer in vitro and in vivo: Intracellular mechanisms. *Prostate* 2004; 61(1): 35-49.

94. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ et al. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2912-2923.
95. Dean JP, Nelson PS. Profiling influences of senescent and aged fibroblasts on prostate carcinogenesis. *Br J Cancer* 2008; 98: 245-249.
96. Risbridger GP, Taylor RA. Minireview: regulation of prostatic stem cells by stromal niche in health and disease. *Endocrinology* 2008; 149: 4303-4306.
97. Irmeler M, Thome M, Hahne M et al. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997; 388: 190-5.
98. Mawji IA, Simpson CD, Hurren R et al. Critical role for Fas-associated death domain-like interleukin-1-converting enzyme-like inhibitory protein in anoikis resistance and distant tumor formation. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 811-22.
99. Shimada K, Nakamura M, Matsuyoshi S et al. Specific positive and negative effects of FLIP on cell survival in human prostate cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1349-57.