

59324

T.C.

İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

PROSTAT KANSERİNDE
İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
PSA BOYA ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Enis Rauf Coşkuner



İstanbul - 1997

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Vural Solok olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına, dostluklarını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, uzmanlık tezimle ilgili çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve hazırlanmasında değerli destek ve katkılarından dolayı tez hocam Sayın Doç. Dr. N. Ahmet Erözenci'ye, tez hasta grubunun oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Veli Yalçın'a, patolojik incelemeleri yapan Sayın Doç. Dr. Nesrin Uygun ve As. Dr. Asuman Azimli'ye ve istatistiklerin yapılması konusundaki yardımlarından dolayı İ. Engin Baykal'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE METOD.....	44
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR.....	58

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, geçtiğimiz yıl içersinde ABD' de 340 000 yeni tanı konmuş ve 40 000 kişi de hastalığa bağlı nedenlerden ölmüştür. Hastalığa bağlı nedenlerle ölüm oranı son 30 yılda artmıştır ve günümüzde 50 yaşını geçkin erkeklerin %3'ünde prostat kanseri direkt ölüm nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (1). Uluslararası Sağlık Konseyi'ne göre 5 büyük Avrupa ülkesinde (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere) yılda yaklaşık 89 000 yeni prostat kanseri saptanmakta ve bu tüm erkeklerin %13'ünü oluşturmaktadır (2). İnsidanstaki bu artış eğiliminin daha ziyade son yıllarda hastalığın tanısının konmasında geliştirilen yöntemlerin ve yoğun çalışmaların neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gene de unutulmaması gereken noktalardan biri de prostat kanseri için en riskli yaş grubu popülasyonunun giderek artıyor olmasıdır.

Prostat kanseri histolojik olarak belirgin bir heterojen yapıya sahiptir. Bu yapının değerlendirilmesinde önerilen çok sayıda sistem mevcuttur. Glandüler konfigürasyonun üstünde durulduğu Gleason sistemi ise tüm dünyada yüksek oranda tercih edilen ve sıkça kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca bu sistemin tümör volümü, ekstraprostatik yayılım ve prognoz ile korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir. Serum PSA düzeyide tümör volümü ile korelasyon gösterirken, PSA grade ilişkisi ve grade'in serum PSA düzeyine etkisi tam olarak gösterilememiştir. PSA'nın izole edilmesini takiben spesifik antikor elde edilerek

histolojik diferansiyasyon ve PSA ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışmada immunohistokimyasal yöntemler kullanılmış ve bazı araştırmacılar olumlu sonuçlara varmışlardır (3, 4, 5). Bu çalışmada da lokalize prostat kanseri teşhisi konarak radikal prostatektomi operasyonu geçirmiş hasta grubunda, operasyon sonrası patoloji örneklerinde immunohistokimyasal olarak PSA'nın boyanma özellikleri ve örneğin grade'i ve hastanın operasyon öncesi serum PSA düzeyi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.



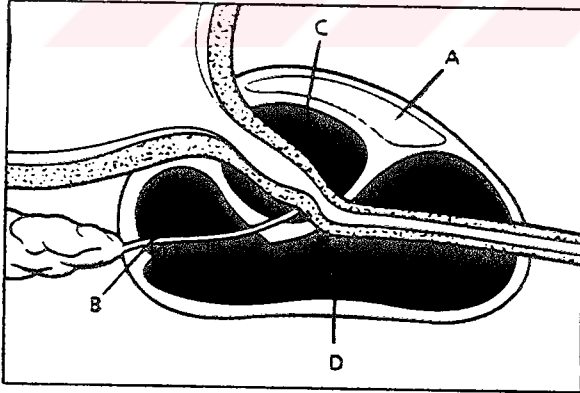
GENEL BİLGİLER

TARİHSEL BAKIŞ:

19. yüzyılın ilk dönemlerinde prostat hiperplazisinin ayrı bir hastalık olduğu tanımlanıncaya kadar geçen sürede prostatın büyümesi neoplastik bir değişiklik olarak kabul edilmiştir (6). Langstaff 1817 yılında " fungus heematodes" adını verdiği bir hastalıkta ilk prostat kanserli olguyu yayınlamış, 1844 'de Tanchou kanser nedeniyle ölmüş 1904 erkekte oluşan bir grupta yaptığı çalışmada yalnız beş ölüm sebebinin prostat kanserinden kaynaklandığını bildirmiştir (7). Von Recklinghausen 1891'de beş vakadan oluşan bildirisinde ilk kez kemikte tipik osteoplastik metastazları göstermiştir. Albarran ve Halle 1900'de BPH'lı 100 olgunun 14'ünün patolojilerinde prostat kanseri tesbit ederken, 1902 ve 1907 yılları arasında H.H.Young mesane boynu obstrüksiyonu bulunan 318 vakanın %21'inde malign değişimler gözlemiş ve 1920'de Freyer vakalarının %13.3'ünün kanser olduğunu bildirmiştir (6). 1935 yılında Rich otopsilerde yaptığı çalışmasında %14 olan prostat kanseri oranınının 70 yaş üzerinde %28 olduğunu gözlemiş ve bu çalışmalar önderliğinde prostat kanseri daha sık tanınan bir hastalık haline gelmiştir.

UYGULAMALI ANATOMİ :

Prostat dokusu fibromuskuler bağ dokusunun 30-40 kadar lobüle ayırdığı genital bir salgı bezidir. Değişik kanser insidansı açısından dört ayrı zonu mevcuttur. Şekil-1 ayrıntılı olarak bu anatomik yapıyı göstermektedir (8). *Anterior zon* (A) tamamen fibromuskuler bir yapıya sahip olup glanduler eleman içermez. *Santral zone* (B) ejakulatuar kanalları içermekte olup, kanserin bu bölgeden çıkma oranı %8'dir. *Transizyonel zon* (C) benign prostat hiperplazisinin kaynağı olup periüretal glandlar ile birlikte iki lateral lobdan oluşmuştur. Burası prostat kanserinin %25 oranında olduğu bölge olup transüretal prostat rezeksiyonu sırasında ortaya çıkan T0 leyonların büyük bir kısmını teşkil etmektedir. %67 oranı ile kanserin en sık ortaya çıktığı bölge olan *Periferik zon* (D) ise rektumun anterior yüzüne yakınlığı nedeniyle parmakla rektal muayene sırasında palpe edilen bölgeyi oluşturmaktadır.



Şekil-1 : Prostat glandının bölgesel anatomisi

MOLEKÜLER BİYOLOJİ :

Kanser, hücrelerin şekli, büyüklüğü ve çekirdeğinde önemli değişikliklere yol açan yapısal bir instabilite ile karakterizedir. Hücresel yapıdaki bu belirgin farklılaşma pleomorfizm olarak adlandırılır. Hücrelerin lipid yapıları ve eriyebilir özellikteki kısımları uzaklaştırıldıktan sonra geride kalan doku, matriks sistemi adını alır ve birbirine bir ağ şeklinde geçmiş olarak bulunan hücresel bir iskelet sistemidir. Pleomorfizmden bu yapıda ortaya çıkan değişiklikler sorumludur. Hücresel matriks sistemi oldukça dinamik bir yapıdır ve hücre içi kemo-mekanik hareketlerden olduğu kadar hücrenin tamamının motilitesinde sorumludur. Kanser hücreleri canlı iken izlendiklerinde, bunların oldukça dinamik oldukları ve hareket yeteneğine sahip buldukları görülür. Bu ise kanser hücrelerinin çevre dokuya invazyon veya uzak metastaz yapmalarına olanak sağlar. Bu nedenle hücre motilitesi kanser hücrelerinin önemli bir fenotipik özelliği olup, bu hücreleri normal hücrelerden ayırd eden ve ölümle sonuçlanan metastatik yeteneğin çıkmasına yol açar (9).

Kanser hücrelerinin diğer önemli fenotipik özelliği gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda, çoğu kez, aynı tümör içersindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite görülebilir. Genetik yapıda görülen bu olağanüstü karışıklığa "pleiotropizm" adı verilmektedir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok farklı yeteneklere sahip olmasını, en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar (9,10). Sonuç olarak, multisellüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan ve yukarıda belirtilen fenotipik özellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik

hasarlar ile bunların kombinasyonlarından dolayı ortaya çıkar. Karsinogenez olayı temel olarak 3 aşamada gerçekleşir; başlangıç, yerleşme ve ilerleme (progresyon).

Önemli olan sorulardan bir tanesi bu karsinojenik ajanlar tarafından oluşturulan değişikliklerden etkilenen hedef moleküler yapıların neler olduğudur. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, bu hedefin iki ana gen grubu olduğunu göstermektedir. Bunlar protoonkogen/onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genler normalde hücreler içinde zaten mevcuttur. Ancak karsinojenik süreç içinde bunların aktive (onkogen) ya da inaktive edilmeleri (tümör baskılayıcı gen) gerekmektedir.

Kanser gelişiminin ilk aşaması oldukça yaygın bir olay olup sıklıkla spontan olarak da ortaya çıkabilir. Hücrenin normal şartlarda DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan ve tamir sistemleri tarafından farkedilmeyen DNA yapım hataları (spontan mutasyon) vardır. Oldukça yüksek olan bu mutasyon oranına rağmen kanser gelişiminin nadir görülmesi neoplastik olayın pek çok aşamaya gereksinim göstermesidir (11,12). Tümör gelişiminde ikinci aşama olan yerleşme safhasında ise daha ziyade gen ekspresyon anormallikleri dikkati çekmektedir.

Onkogenler, geniş tanımı ile, hücrede eksprese edildiğinde dominant biçimde malign fenotipin ortaya çıkmasına yol açan genlerdir. Yani onkogenler hücrelerin çoğalması yönünde uyarıcı etkiye sahiptirler. Tümör baskılayıcı genler ise tam tersine çoğalmayı inhibe edici etkiye sahiptirler.

Bugünkü bilgilerimizin ışığı altında kanser hücresinde birden fazla ve birbirini izleyen mutasyonların ortaya çıkışının tümör oluşumunun esasını teşkil ettiği düşünülmektedir (13).

Mutasyon sonucu normal reseptöre göre bir bölümü eksik bir reseptör sentez edilmekte ve reseptöre bu bağlanacak büyüme faktörü olmasa bile reseptör devamlı aktif halde bulunmatadır. Büyüme faktörü reseptörlerinin devamlı olarak dışarıdan (ekstrasellüler ortamda bulunan büyüme faktörleri ile) yada mutasyon sonucu ortaya çıkan değişiklikler ile otonomik olarak uyarılması sonucunda, hücre içi ikincil haberci sistemleri çekirdeğe sürekli uyarılar taşıyarak, hücreyi devamlı olarak çoğalma yönünde aktive ederler. Bu türden bir otokrin uyarı sistemi (autocrin stimulatory loop) ürogenital sistem tümörlerinde kontrol dışı çoğalmadan sorumlu mekanizma olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır (15.16.17).

Bu otokrin mekanizma ile prostat kanseri hücreleri, androjenlerin yokluğunda bile çoğalmaya devam edebilirler. Onkogenlerin reseptör dışı hücrel mekanizmalar ile malign transformatiyon oluşturmasının en iyi örneklerinden bir tanesi Ras onkogendir.

Ras ailesine üye hücrel onkogenler (H-ras, K-ras, N-ras) aşırı eksprese edildiklerinde ya da mutasyona uğradıklarında hücrel transformatiyona yol açarlar ve pek çok malign olaydan sorumlu tutulmuşlardır (18). Ras p21 onkoproteininin özellikle ileri evre prostat kanserinde aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu protein intrasellüler uyarı iletim sisteminin bir parçasıdır. Malign dokunun aksine normal prostat dokusunda yada benign prostat hiperplazisinde bu onkoproteine rastlanılmamıştır (18). Ayrıca H-ras onkogeninin varlığının prostat kanserinde genetik instabiliteyi ve metastatik potansiyeli önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Yani bu onkogen ve protein ürünü, tümör davranışı açısından büyük önem taşımaktadır. c-myc protoonkogeni kısa ömürlü transkripsiyon faktörünün yapımından sorumludur. Bu protein hücre bölünmesini uyarırken diğer genetik bölgeleri de kontrol ederek hücrenin büyümesinin durdurulmasına

engel olur. Bu proteinin genetik mutasyon sonucu aşırı yapımı yada yapısal değişiklikler nedeniyle aktif hale gelmesi ile hücreler kontrol dışı çoğalmaya başlar. İnsan prostat kanserinin yaklaşık %67'sinde c-myc protoonkogeni aşırı ekspresyonu saptanmıştır (20). Ayrıca prostat kanserinin de içinde bulunduğu çok sayıda kanser türünde uyarıcı özellikte bir peptid büyüme faktörü olan TGF'nin (Transforming Growth Factor) aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Normal hücrelerde büyümeyi ters yönde etkileyen bu proteine karşı kanser hücreleri dirençli hale gelmişlerdir. Ayrıca bu faktör anjiogenezi uyarır ve kuvvetli bir immün baskılayıcı olarak tümör hücrelerinin vücudun immün mekanizmalarından daha az etkilenmesini sağlar (21,22).

Sonuç olarak, kanser pek çok genetik değişikliğin bir arada yada birbirini izleyen biçimde hücre siklusunda ortaya çıkması ile kendini gösteren ve kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve nihayet metastaz ile karakterize bir süreç olarak gelişmektedir.

ETYOLOJİ ve EPİDEMİYOLOJİ :

Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık tümörlerden biri olup giderek büyüyen bir sağlık sorunu haline almaktadır. Amerikan toplumu üzerinde yapılan istatistiksel çalışmalarda tüm kanserler içersinde %32'lik oranıyla akciğer ve kolon kanserini geçerek ilk sıraya yerleşmiştir (23). Hastalığın prevalansı tüm dünyada 1993 yılı için yaklaşık 942 000'dir ve bu rakamın 2007 yılında yılda %3.8'lik artışla 1.6 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (24). Klinik insidansı yüksek olmakla birlikte kişinin hayat süresince ortaya çıkmadan gizli olarak kalan pek çok prostat kanseri varlığında göz ardı edilmemelidir. Hatta klinik olarak tanınır hale gelen şekilde bile biyolojik davranış ve metastatik potansiyel açısından değişkenlikler bulunmaktadır. Hastalığın daha karşımıza gelirken böyle heterojen bir karakter göstermesi ve klinik değişkenliği yapısının bir parçası olması, tedavi prensiplerinde de pek çok karmaşanın doğmasına neden olmaktadır.

Hastalığın insidansındaki bu artış eğiliminin daha çok son yıllarda tanı konarken geliştirilen yöntemlerin ve yoğun çalışmaların sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gene de unutulmaması gereken noktalardan biri de prostat kanseri için riskli yaş grubunun giderek artıyor olmasıdır. Bilindiği gibi prostat kanserinin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Elli yaşındaki erkeklerin üçte birinde prostat kanseri mevcutken bu 80 yaşta %80'lere varmaktadır. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda hastalık mikroskopik odaklar halinde olup, klinik belirti vermemektedir (25,26).

İnsidental veya klinik prostat kanserinin ortaya çıkmasında hormonal, çevresel ve genetik faktörlerin etkileri olduğu biliniyorsa da, henüz spesifik epidemiyolojik etkenler

belirlenememiştir. Epidemiyolojik çalışmalar neticesinde açığa çıkacak bilgiler hastalığın gelişmesinde rol oynayan faktörlerin tanımlanmasına dolayısıyla tarama testlerinin yapılması gerekli bazı risk gruplarının belirlenebilmesine ve potansiyel koruyucu önlemlerin alınabilmesin imkan sağlayacaktır.

RİSK FAKTÖRLERİ

YAŞ

Prostat kanseri gelişiminde en önemli risk faktörünü oluşturur. Elli yaş üzerinde prostat kanseri insidansı ve ölüm hızı eksponansiyel olarak artar. Prostat kanserlerinin %95'i 45-89 yaşlar arasında görülür. Tanı sırasında medyan yaş 72 olarak belirlenmiştir (27). Prostat kanseri genç yaşlarda görüldüğünde daha hızlı progresyon gösterdiği ise bilinen başka bir gerçektir.

IRK

Yapılan otopsi çalışmaları sonunda okült prostat kanseri prevalansında ülkeler ve ırklar arası belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Ancak klinik olarak belirgin prostat kanserinde insidans ve ölüm hızlarında önemli farklılıklar mevcuttur.

Prostat kanseri en sık olarak ABD' deki zencilerde gözlenmektedir. Amerika'lı beyazlar ve İskandinav ülkeleri daha sonraki sıraları alırlar. En düşük insidans ise Japonya, Singapur, Çin ve diğer Güney Asya ülkelerinde bildirilmiştir.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Göçler çevresel faktörlerin prostat kanser patogeneğinde önemli rol oynadığının kanıtlarıdır. Amerika'ya göç etmiş Japonların ilk jenerasyonunda prostat kanseri insidansı düşükken, özellikle ikinci jenerasyondan sonra hızlı bir artış olduğu gözlenmektedir.

Göçün prostat kanseri insidansı ve ölüm hızına olan etkisi çevresel faktörlerin prostat kanserinin ilerlemesine çok önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir.

GENETİK FAKTÖRLER

Çalışmalar bazı ailelerde prostat kanseri vakalarının yoğunlaştığını ortaya koymuştur. Birinci dereceden akrabasında prostat kanseri gelişen bir erkekte bu hastalığın gelişme riski 3-4 kez artmaktadır. Eğer birinci dereceden iki akrabasında prostat kanseri mevcutsa risk 5-6 kat artmaktadır (28). Ailede meme ve kolon kanseri bulunmasının da prostat kanseri açısından bir risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Thiessen, meme kanseri olan kadınların akrabalarında prostat kanseri insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (29). Prostat kanserli hastaların %21'inde aile öyküsü mevcuttur. Prostat kanserli hastaların ailelerinde sık olarak p53 ve RB tümör süressör genlerinde kayıp izlenmektedir. Ayrıca onkogenlerin de klinik olarak belirgin bir şekilde prostat kanserinin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. RAS aktivasyonu veya c-myc onkogen ekspresyonu prostat kanserlerinde görülebilmektedir.

Prostat karsinomlularda yapılan sitogenetik incelemelerde 1, 7, 8, 10, 16 ve Y kromozomlarında yapısal ve sayısal anormalliklerin olduğu saptanmıştır (30). Trisomi 7 ve Y kromozom kaybının en sık rastlanılan anomali olduğu belirtilmiştir.

DİYET

Diyet ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kişi başına et, süt ve yağ tüketimiyle prostat kanserine bağlı ölüm hızı arasında yüksek bir korelasyon katsayısı olduğu bildirilmiştir (31). Yine bazı çalışmalarda yüksek yağ tüketimiyle prostat kanseri arasında ilişki olduğu iddia edilirken (32), bazılarında ise bu ilişkiyi destekleyecek bulgu saptanamamıştır (33).

Vitamin A ve prostat kanseri ilişkisi ile ilgili literatürde oldukça farklı neticeler bildirilmiştir. Graham (34), vitamin A tüketimi ile 70 yaş üzerindeki erkeklerde prostat kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş, ancak bu durum daha genç erkekler için gösterilememiştir. Diğer bazı çakışmalarda ise vitamin A ile prostat kanseri riski arasında negatif ilişki belirlenmiştir. Reichmann (35), prospektif bir çalışma ile düşük serum vitamin A düzeyinin yaştan bağımsız olarak prostat kanseri riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Mettlin (32) ise yüksek beta-karoten düzeyinin 68 yaş ve altı erkeklerde koruyucu etkisi olduğunu öne sürmüştür.

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile prostat kanseri arasında anatomik ve morfolojik özellikler bazında kesin bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Bununla birlikte atipik adenomatöz hiperplazi ve prostatik intraepitelyal neoplazi gibi preneoplastik olduğu düşünülen lezyonların, BPH ile prostat kanseri arasında bir bağ olabileceğine dair görüşler de mevcuttur (36).

ENFEKSİYÖZ AJANLAR

Prostat kanserli hastaların eşlerinde serviks kanseri insidansının arttığı öne sürülmüş, ancak bu daha sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir. Cinsel yolla bulaşan gonore gibi hastalıklarla prostat kanseri arasındaki ilişki de spekülatifdir. Prostat kanser spesimenlerinde virüslere ve virüs partiküllerine rastlanmıştır ve bazı virüslerin in vitro koşullarda prostat doku kültürlerini transforme edebildiği gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar enfeksiyöz ajanlarla prostat kanseri arasında kuvvetli bir bağın varlığını ortaya koyamamıştır.

HORMONAL ETKİLER

Endokrin faktörler normal prostat gelişiminde olduğu kadar BPH ve prostat kanseri oluşumunda da etkilidir. Huggins ve Hodges'in (37) 1941'de metastatik prostat kanserli hastalarda kastrasyonun veya östrojen uygulamasının kanserde regresyona yol açtığını ortaya koymalarını takiben yapılan bir çok gözlem, androjenlerin prostat kanseri gelişimine etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Östrojenlerin prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olmadığı, prostat kanseri tedavisinde de östrojenin etkisini LH supresyonu üzerinden yaptığı bilinmektedir. Serum testosteron düzeylerinin belirlendiği kontrollü çalışmalarda, prostat kanseri ile seks steroidleri arasında belirgin bir ilişki gösterilememiştir.

Eldeki epidemiyolojik bilgiler henüz prostat kanserinde tarama testlerinin uygulanması veya erken tanı programlarının uygulanması gereken spesifik toplulukların tanımlanmasında yetersiz kalmaktadır. Her ne kadar yaş, ırk, ülke gibi çeşitli faktörlerin prostat kanseriyle kuvvetli ilişkileri olduğu düşünülmekteyse de, bunların hiç biri yüksek risk gruplarını tam olarak ortaya koyamamaktadırlar. Toplumun prostat kanserine bakış açısındaki değişiklikler, gelişen tanı yöntemleri, yaşlı nüfusun artıyor olması gibi çeşitli nedenler bu kanser türünü günümüzün en önemli sağlık problemi haline getirmiştir. Prostat kanseri epidemiyolojisi ile ilgili olarak halen bilinmeyen soruların cevaplandırılması, prostat kanserinin önlenmesi veya erken tanısının konabilmesi için uygun programların geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

PATOLOJİ

Prostat dokusu; kan damarları, lenfatikler, ve sinir içeren bir fibromuskuler stroma içinde yerleşimli asiner bezler ve duktuslardan oluşur. Prostatik sinuslar ve üretraya yakın ana duktusların gerisindeki prostatik duktuslar tek sıralı uzun kolumnar sekretuar hücrelerle örtülüdür. Transizyonel zonda ve glanduler prostatın %70'ini oluşturan periferal zonda duktus-asinus mimarisi yalındır. Hücre sitoplazmaları şeffaf ve soluk, nükleuslar bazal yerleşimli olarak düzenli bir epitelyal patern oluştururlar. Santral zonda ise duktus asinus mimarisi kompleks bir yapı gösterir. Hücre sitoplazmaları periferik zona oranla daha az soluktur ve yoğunluğundaki artışa bağlı olarak hücre çekirdeklerinde değişik derecelerde yer değişikliği sonucu asinus ve duktusları örten epitel düzensiz bir görünüm oluşturur.

Glanduler prostatın her alanında duktusları örten epitel sekretuar olup, histolojik olarak asinusları örten epitelle benzerdir. Tüm duktus ve asinularda hücrelerin soluk gözlenmesi sitoplazmadaki küçük, berrak vakuollere bağlıdır. Tüm duktus ve asinus hücreleri immunohistokimyasal yöntemlerle prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz (PAP) ile aynı nitelikte boyanma özelliği gösterirler.

1912'de Lowsley, o zamana kadar homojen bir histolojik yapısı olduğu düşünülen prostat bezinin prostat kanseri gelişimi açısından büyük farklılıklar gösteren alanlar içerdiğini ve prostat kanserinin seçici olarak posterior lobdan köken aldığını öne sürmesini takiben bu konuyla ilgili yoğun çalışmalar başlamıştır. 1954'de Franks prostatın iç ve dış zonlardan oluştuğunu ve prostat kanserinin esas olarak dış zondan kaynaklandığını savunmuştur. 1970'lerde Mc Neal'in anatomik ve histolojik çalışmalar neticesinde ortaya koyduğu zonal anatomi teorisi bugün prostatik neoplasmların orijininin

belirlenmesinde baz olarak alınmaktadır. Bu görüŖe göre prostatın glanduler kısmı büyük bir periferik zon ve daha ufak santral bir zondan oluşur. Bu iki zon prostat bezinin yaklaşık %95'ini oluştururken diğeri %5'lik bölümü verumontanum düzeyinde hemen üretranın dışında yer alan transizyonel zonu oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin tümü transizyonel zondan kaynaklanırken, prostat kanserinin %60-70'i periferik zondan, %10-20'si transizyonel zondan, %5-10'u da santral zondan gelişmektedir (39).

Bugün erkeklerde en sık gözlenen tümörlerin arasında ilk sıraya yerleşen prostat kanserlerinin hemen tümünü prostatik asiner hücrelerden gelişen adenokarsinomlar oluşturur. Diğeri histolojik tiplerin ise %2'den daha az görüldüğü bilinmektedir. Detaylı bir patolojik klasifikasyon Tablo-I'de sunulmuştur. Bunlara ilişkin açıklamalara geçmeden önce prostat adenokarsinomunun bazı prekürsör değişikliklerini değerlendirmenin yararlı olacağı düşüncesindeyim.

ADENOKARSİNOMA: PREKÜRSÖR DEĞİŞİKLİKLER

Prostat gibi solid bir organda premalign fazda bir tümörü tanımlayıp invaziv kansere dönüşüp dönüşmediğini belirlemek oldukça zordur. Zira ardarda alınacak biyopsilerde şüpheli bir lezyonun takibi hem güvenilir değildir, hem de uygulanabilirliği azdır.

Prostatın premalign değişiklikleri ile ilgili çalışmalar uzun yıllar devam etmiştir. 1935 yılında Moore prostatta yaşlanma ile birlikte, küçük odaklar halinde ortaya çıkan atrofinin sıklıkla invaziv kanserlere eşlik ettiğini gözlemleyerek bunun premalign bir değişiklik olduğunu öne sürmesini takiben pek çok araştırmacı bu tip değişiklikler ile prostat kanseri arasında benzerlikler ortaya koymuştur.

Prostat Neoplasmlarının Patolojik Klasifikasyonu

I) Epitelyal

- Adenokarsinom

- * Saf duktal
- * Müsinöz

- Değişici Epitel Hücreli Karsinom

- * İntraduktal Değişici Epitel Hücreli Karsinom
- * İnvaziv Değişici Epitel Hücreli Karsinom
- * Skuamöz Hücreli Karsinom

- Nöroendokrin Karsinom

- * Nöroendokrin Peptid İçeren Adenokarsinom
- * Karsinoid Tümör
- * Küçük Hücreli Karsinom

II) Stromal

- * Rabdomyosarkom
- * Leiomyosarkom

III) Sekonder Tümörler

- * Mesane Değişici Epitel Hücreli Karsinomunun İnvazyonu
- * Kolon Adenokarsinomu İnvazyonu
- * Metastaz
- * Lenfoma

TABLO-1

Prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünölen proliferatif lezyonlar iki grupta sınıflandırılabilir:

1) Atipik Adenomatöz Hiperplazi (Adenosis)

Glanduler BPH nodüllerine benzeyen bu lezyon BPH'den ströktürel yapı olarak farklıdır. Bez yapıları sıklıkla çok küçük ve sıkışık yerleşimli olup düzgün, yuvarlak-oval konturludur. İyi diferansiye prostat kanserinden nükleer anaplazi olmaması ve lümen etrafında nükleusların düzenli yerleşim göstermesi özellikleri ile ayrılır. Karsinomlara sitolojik benzerliği ve sıklıkla karsinomlarla bir arada izlenmesi bu lezyonların malign potansiyeli olduğunu düşöndüren esas faktörlerdir.

2) Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

Bugün invaziv kanserin prekürsörü olduğuna dair bulguların en yoğunlaştığı lezyondur. Duktus-asiner hücre proliferasyonu ile karakterize bu lezyonun en belirgin özelliği hücrelerin anaplastik nükleus içermeleridir. Hücre yoğunluğunda artış, psödostratifikasyon ve sitoplazmik boyanma farklılıkları görölen diğer sitolojik değişikliklerdir. Sıklıkla çevredeki normal bezlerden belirgin olarak ayırt edilebilen, kalınlaşmış ve koyu boyanan epitel içeren fokal alanlar şeklinde izlenir. Multifokalite özellikle kanserle birlikte olduğu durumlarda gözlenir.

PIN nükleer anaplazi esas kriter olarak alınarak derecelendirilmiştir. PIN-I'de anizokaryozis yanında kısmi polarite kaybı, nükleusların hücre tabanına farklı uzaklıklarda yer alması gibi değişiklikler izlenir. PIN-II'de bu düzensizlikler daha şiddetlidir ve buna hiperkromasi, yer yer belirgin nükleoluslar ilave olur. PIN-III'de ise hemen tüm hücrelerde belirgin nükleoluslar izlenir. PIN-III çekirdek özellikleri yönüyle intraduktal karsinomdan ayrılması çok güçtür.

Yüksek dereceli PIN dört değişik patern gösterebilir. Mikropapiller, püsküllü, düz veya kribriform olabilen bu paternlerin sitolojik özellikleri benzerdir ve biyolojik davranışları açısından fark bildirilmemiştir. PIN-III'ün tümör olmayan prostatlarda bulunması çok nadirdir. Bundan dolayı prostat iğne biopsilerinde izole PIN-III saptanması biyopsi tekrarını gerektirir. PIN-II ve III'ün PIN-I'den daha farklı biyolojik davranış gösterdiğinin düşünülmesi nedeniyle 1989 yılında Uluslararası Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Uzlaşma Toplantısı'nda düşük dereceli PIN ve yüksek dereceli PIN olarak sınıflandırılması kararlaştırılmıştır (40).

PIN-I'e kanser olmayan dokularda sıklıkla rastlanmaktadır. PIN-I'nin kanser olmayan dokularda görülmesi %68'e varan oranlarda bildirilmektedir. PIN-III ise kanser olmayan dokularda %15-18 arasında izlenirken , kanserli prostatlarda %33-100 arasında görülebilmektedir.

Her ne kadar prostat kanserlerinin bir kısmı muhtemelen yüksek dereceli PIN'den kaynaklanıyorsa da, eldeki bilgiler PIN'in her prostat kanseri için prekürsör olmadığını göstermektedir.

I) EPİTELYAL NEOPLASMLAR

Prostatın epitelyal neoplasmları ışık mikroskopundaki histolojik görünümüne göre sınıflandırılır. Tümörlerin hemen tümü adenokarsinomlardır ve nadiren diğer alt tipler izlenebilir.

- ADENOKARSİNOM

Asiner ve duktal dokunun bulunduğu herhangi bir yerden köken alabilirler. Ufak lezyonlar çoğu kez iyi diferansiye tümörlerdir. Oysa büyük tümörler sıklıkla kötü diferansiye tümörler olup, şiddetli sitolojik anaplazi gösterirler.

Prostat adenokarsinomu gros olarak sarı-gri renkte, sınırları net belli olmayan kitlelerdir. Çok iyi korunmuş doku örneklerinde bile prostat kanserinin gros olarak BPH'den ayırımı güvenilir değildir.

Histolojik olarak prostat adenokarsinomlarının en belirgin özelliklerinden biri heterojenitedir. Hemen tüm lezyonlar küçük de olsa asiner terminal duktus diferansiyasyonu gösteren alanlar içerirler. Neoplasmların çoğunluğu periferik zonda multifokal olarak ortaya çıkarlar. Yaklaşık %10'u oluşturan iyi diferansiye tümörler yanında prostat adenokarsinomlarının büyük kısmını normal lobuler konfigürasyonunu kaybetmiş, düzlemler, kordonlar, ya da izole sıkışmış bezler şeklinde büyüme gösteren infiltran neoplasmlar oluşturur. Perinöral alan invazyonu sıklıkla gözlenir. Ancak bu fenomenin en belirgin olarak kapsüler sınırlar civarında izlenmesinden dolayı, transüretal rezeksiyon ile alınan örneklerde sıklıkla bu tip invazyon izlenmez. Adenokarsinomların hemen tümünde sitolojik atipi, çekirdekte büyüme, hiperkromazi ve belirgin nükleoluslar kuraldır. Kötü diferansiye tümörlerde hücrelerin ufak ve uniform oldukları, belirginleşmiş nükleolus dışında nükleolusların düzgün yuvarlak konturlu olup ince granüler kromatin içerdiği izlenir. Büyük prostat kanserlerinde duktuslar sıklıkla tutulmuştur. Neoplastik bezlerde izlenen en önemli özelliklerden biri de bazal hücre tabakasının kaybıdır.

Prostat kanserlerinin çoğunda mimari diferansiyasyon geniş bir yelpazede farklılıklar gösterir. Hücre sitoplazmaları geniştir ve glanduler sekretuar epitelyal diferansiyasyon özellikleri gösterebilirler. Daha gelişmiş immunohistokimyasal yöntemlerle PAP ve PSA'nın sitoplazmik diferansiyasyon belirleyicileri olarak gösterilmesi iyi, orta, kötü diferansiye tümörlerin ayırımının yapılmasında yardımcı

olabilir. Özellikle iyi diferansiye tümörlerde dengeli bir boyanma gözlenirken, kötü diferansiye tümörlerde boyanma oranında değişiklikler gözlendiğine dair çalışmalar vardır.

Prostat adenokarsinomlarının değerlendirilmesinde önerilen çok sayıda sistem mevcuttur. Gacta, Böcking, Broders, M.D. Anderson Hospital ve Mostofi bunlardan bazılarıyken, Gleason sistemi giderek tüm dünyada daha fazla oranda kabul görmektedir (41).

Gleason sistemi esas olarak tümörün glandüler konfigürasyonu üzerine kuruludur ve sitolojik özelliklerin bu derecelendirmede rolü olmamakla birlikte vakaların çoğunda da glandüler diferansiyasyonla hücre çekirdek özelliklerinin korelasyon gösterdiği izlenir. Gleason sisteminde glandüler yapıların diferansiyasyonuna göre 1 ile 5 arasında dercelendirme yapılır. En iyi diferansiyasyon gösteren derece 1'de tümör çevresi sınırlı, uniform, sıkışık ve ayırık yerleşimli bez yapılarından oluşur. Derece 2'de genel olarak tümör çevresi sınırlıyken yer yer çevredeki non-neoplastik dokuya uzanımlar mevcuttur. Bez yapıları tekli veya ayrı ayırıcıdır, ancak derece 1'deki kadar uniform olmayıp daha gevşek yerleşimlidirler. Derece 3'de tümör non-neoplastik prostat dokusuna infiltre olmuştur. Bez yapılarının şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar izlenir ve derece 1 ve 2'ye oranla daha ufak oldukları gözlenir. Derece 4'de bez yapılarının birleşik olduğu ve tümör kenarlarının düzensiz infiltran karakteri tesbit edilirken, derece 5'de glandüler diferansiyasyon tamamiyle ortadan kalkmıştır ve ortası nekroze tümör sahaları görülür.

Gleason sisteminde alınan doku örneklerinde en sıklıkta (primer patern) ve ikinci en sıklıkta (sekonder patern) gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinin de prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden Gleason skoru her iki

paternin derecesinin toplanması ile elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skoru 2-4 iyi diferansiye, 5-7 orta derecede diferansiye ve 8-10 kötü diferansiye tümörü gösterir.

İMMÜNOLOJİK BELİRLEYİCİLER

Prostat dokusunun belirlenmesinde PSA ve PAP saptanmasına yönelik yapılan immünohistokimyasal çalışmalar çok değerlidir. PSA'nın daha özgül PAP'ın biraz daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Her ikisinin birlikte uygulanması ile tanısal açıdan daha değerli sonuçlar alınmaktadır. PAP ve PSA'ya yönelik hazır antikorlar hem dondurulmuş hem de formalinde fikse edilmiş dokularda uygulanabilmektedir. PAP ve PSA'ya yönelik immunohistokimyasal reaksiyonların dereceleri ve boyutları değişebilmektedir. Her normal veya neoplastik dokunun antijen oluşturmadığı, aynı doku içinde antijen pozitif sahalar yanında antijen negatif sahalarında bulunabildiği gösterilmiştir. Genellikle neoplasmların normal dokulara oranla daha az antijen oluşturdukları bilinmektedir. PAP ve PSA'nın immunohistokimyasal olarak lokalizasyonu bir kaç istisna hariç dokunun prostatik orijinini ortaya koyar. Bu durum özellikle hem prostat, hem mesaneğe yayılmış kötü diferansiye tümörlerin kaynağının belirlenmesinde, metastatik kanserlerde prostatik orijinin ortaya konmasında, multipl organ tutulumuyla giden büyük kitlelerin natürünün ortaya konmasında çok geçerlidir.

PAP ve PSA, adenokarsinomlarının tüm varyantlarınca oluşturulur. Ancak hücrelerin kribriiform-papiller patern gösterdiği tümörlerde daha az oluşturulurken, bazı indiferansiye tümörlerde de bu proteinlerin belirlenebilecek düzeylerin altında oluşturulduğu bilinmektedir. PSA prostatik doku için oldukça güvenilir bir belirleyicidir ve prostat dışı dokularda çok nadir olarak bildirilmiştir. Diğer taraftan PAP'ın rektal

karsinoidler ve nadiren bazı mesane adenokarsinomlarında görülebileceği rapor edilmiştir. Ancak nonprostatik PAP pozitifliği tek tük hücrede izlenir ve hemen daima PSA negatifliği ile birlikte.

- DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOM

Bu tümörler periferik zondan çok periüretral duktuslardan gelişirler. Üretrada neoplastik diferansiyasyona yol açtığı düşünülen çevresel faktörlerin bu tümörlerin gelişimin de rol oynadığı düşünülmektedir. Periüretral duktus değişici epitel hücreli kanserleri erken dönemde obstrüktif üropati bulguları verir. Prostatik duktuslar boyunca ilerleyen tümör. sıklıkla mesane kanserleri ile bir arada görülür ve erken dönemde metastaz yapabilirler. Prostatın değici epitel hücreli karsinomu %25 prostat adenokarsinomlarıyla birlikte olabilir. Erkeklerde prostatik üretrayı örten değişici epitel, mesanedekinden farklı olarak şemsiye hücreleri yerine kolumnar sekretuar hücrelerden oluşur. Bu özel transizyonel epitel ana duktuslar boyunca ilerler, ayrıca submukozal periüretral bezleri kısmen veya tamamen kaplar. Bunun dışında glandüler parankim içinde de inflamasyona bağlı olarak gelişen ayrı mikroskopik değişici hücre metaplazileri izlenebilir. Üretrada veya duktus asinus sisteminin herhangi bir yerinde gelişmiş olan değişici epitel hücre metaplazisi de siddetli veya uzamış inflamasyon neticesinde skuamöz fenotipe dönüşüm gösterebilir. Normal epitel içinde bu farklı fenotiplerin izleniyor olması, değişici epitel hücreli kanserin prostatta adenokarsinomlardan sonra en sık izlenen ikinci tümör olmasını ve skuamöz hücreli kanserlerin nadir olmakla birlikte görülebilmesini izah eder.

- NÖROENDOKRİN KARSİNOM

Bu tümörlerin büyük bir kısmı orijinini duktus ve asinusların serotonin salgılayan hücrelerinden alır. Bu lezyonlar özel histolojik görünümleri dışında herhangi bir ayırd edici klinik bulgu ve semptom oluşturmazlar.

II) STROMAL TÜMÖRLER

Prostatın çok nadir olarak izlenen iyi huylu tümörleri arasında leiomyom, kondrom, hemanjiom ve atipik fibromiksoid tümör sayılabilir.

Kötü huylu tümörler sıklıkla çevre yapılara yayılmış büyük tümörler olarak ortaya çıkarlar. Etyoloji ve patogenezi bilinmeyen bu tümörler prostat kanserlerinin %0.3'den az bir kısmını oluştururlar ve çok değişik yaş gruplarında izlenebilirler. Prostatik sarkomlar arasında en sıklıkla gözlenenler embriyonal rabdomyosarkom ve leiomyosarkomlardır. Hastalar genellikle ileri evrede başvurdukları için prognoz kötüdür.

III) SEKONDER TÜMÖRLER

- METASTATİK KANSERLER

İleri derecede yaygın hastalıklar dışında prostatta metastatik lezyonlar görülmesi çok enderdir. Prostata en sık metastazlar lenfoma ve lösemilerken, bunları gastrointestinal sistem adenokarsinomları, akciğer kanserleri, melanom, malign rabdoid tümör ve seminomlar izlemektedir.

EVRELEME

Prostat kanserinin evrelendirmesinde yaygın olarak kullanılan başlıca iki sistem mevcuttur; TNM evreleme sistemi ve AUA (Modifiye Jewett) evreleme sistemi. Her iki sistemin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi Tablo-2'de sunulmuştur.

TNM		AUA (Modifiye Jewett)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
T1a	İnsidental tümör (rezeksiyon materyalinin %5'inden az)	Evre A1	Fokal
T1b	İnsidental tümör (rezeksiyon materyalinin %5'inden fazla)	Evre A2	Diffüz
T1c	Palpe edilemeyen iğne biopsi ile saptanan tümör (PSA yüksekliği sonucu)	Evre B0	
T2a	Palpabl, bir lobun yarısından az	Evre B1	Palpabl, < bir lob ve < 1.5 cm
T2b	Palpabl, bir lobun yarısından fazla		
T2c	Palpabl, her iki lobu tutmuş	Evre B2	Palpabl, her iki lobu tutmuş ve > 1.5 cm
T3a	Tek taraflı kapsül aşılmış	Evre C1	V. Seminalis tutulumu yok
T3b	İki taraflı kapsül aşılmış		
T3c	V. Seminalis tutulmuş	Evre C2	Tek veya çift taraflı v. seminalis tutulmuş
T4a	Mesane boynu, dış sfinkter veya rektum tutulmuş		
T4b	Perine adaleleri tutulmuş veya pelvis duvarına fiks		
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi		
No	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok		
N1	Tek bir nodül, en geniş çap ≤ 2 cm	Evre D1	Pelvik lenf nodlarına metastaz veya hidronefroza neden olan üreteral obstrüksiyon
N2	Tek bir nodül en geniş çap > 2 ≤ 5 cm veya birden fazla nodül < 5 cm		
N3	Tek veya birden fazla en geniş çap > 5 cm		
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi		
M0	Uzak organ metastazı yok		
M1a	Bölgesel lenf nodları dışında tutulum	Evre D2	Uzak lenf nodları, kemik akciğer veya yumuşak doku tutulumu
M1b	Kemik metastazı		
M1c	Diğer organ metastazları		

TABLO-2

PROGRESYON

Prostat kanserinin progresyonu pek çok değişkenden etkilenebilir. Fakat tüm malign olaylarda olduğu gibi tümör ve organizma arasındaki etkileşim önemli rol oynamaktadır. Prostat kanserinin ileri yaş hastalığı olduğu düşünülürse bu etkileşimin daha fazla önemi vardır. Histolojik olarak %40 oranında saptanan kanserlere karşılık klinik olarak ortalama %8 oranında kanser prevalansı 'latent prostat kanseri' kavramının oluşmasına yol açmıştır. Hastanın hayatı boyunca sessiz kalabilecek, yaşam süresini ve kalitesini etkilemeyeceği düşünölen olgular latent kanser grubunu da kapsayan Evre A ve Evre B prostat kanseri olgularıdır. Bu noktada en önemli unsur tümör ve hasta özellikleri gözönüne alınarak hangi hasta grubunun latent kanser olarak kalacağı hangi hasta grubunun ise tedavi gerektiren erken evrede tanısı konmuş prostat kanseri olduğudur.

Bu konuda ilk çalışma Franks tarafından bildirilmiştir ve klinik olarak progresyon gösterebilecek tümörlerin morfolojik özellikler bakımından latent kanserlerden ayıramayacağı sonucuna varılmıştır (42). Günümüzde yapılan çalışmalar sonucu: histolojik grade (43), tümör hacmi (44,45) ve ploidi (46,47) en kuvvetli klinik progresyon prediktörleri olarak öne sürölmüşlerse de, sadece bu parametrelere göre izlem ve tedavi uygulamak doğru değildir.

Tüm bu bulgular ışığında günümüzde cerrahi tedavinin alternetifi olan izlem politikasının sonuçları tartışmalıdır. Yayınlanan en geniş altı serinin metaanalizi sonucu izlem politikası ile 10 yıllık sağkalım %87 olarak saptanmıştır. Metastazsız sağkalım ise %26-81 arasında histolojik grade'e bağlı olarak değişmektedir (48).

Bu konuda fazla sayıda çalışması bulunan Johansson ise 13 senelik takip sonucu hastalığa bağlı sağkalm oranını %85 bulmuştur. bu oranın radikal prostatektomi endikasyonlarına sahip hasta grubunda daha yüksek olduğunu iddia etmiştir (%89). Aynı çalışmada progresyonsuz 10 senelik sağkalm %55 bulunmuştur ve progresyonun %65 oranında lokal nüks şeklinde olduğu bildirilerek izlemin ideal bir yöntem olduğu belirtilmiştir (49). Johansson'un bu görüşünü destekleyen yayınlar mevcuttur (50,51).

Karşıt görüşler ise Bagshaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan çıkmıştır. Bagshaw, lokal olduğu düşünülen vakaların 15 senelik kansere bağlı ölüm oranını %35 bulmuş ve bu oranın kapsül dışı yayılım varlığında %65 olduğunu savunmuştur. Lerner ise 10 senelik kansere bağlı ölüm oranını %30 civarında bulmuştur.

Sonuçların neden bu kadar farklı olduğu kesinlikle bilinmemektedir. Ancak çalışmalardaki hasta gruplarının yaş, genel durum, tümör karakteristikleri, çevresel ve kişisel faktörler açısından farklı olması ve randomize edilmemesi izlem politikasının aktif tedaviye oranla etkinliğini gölgeleyen faktörlerdir.

PROSTAT KANSERİNDE TANI

Prostat kanserinin başlangıcı ve doğal seyri sinsidir. Tanısı konan bir çok hastada hastalık ya lokal invazyon göstermiş ya da metastatik hale geçmiştir. Tanı sırasında olguların %29.3'ü Evre A, %37.7'si Evre B, %12.5'i Evre C ve %20.6'sı Evre D olarak saptanmıştır. Günümüzde hiç bir yayılımın izlenmediği lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken invaziv ve /veya metastatik prostat kanserinin tedavisi sorundur. Bu sonuç etkin bir tedavi için hastalığın daha erken dönemde tanınması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bazı tetkiklerle prostat kanserinin %80-90'lara ulaşan oranlarda tanısı mümkün olmuştur.

Transüretal prostat rezeksiyonu sonrası insidental olarak saptanan olgular hariç, prostat kanserinin kesin tanısı iğne biopsisi ile konur. Prostat kanserinin tanısında kullanılan en önemli tanı araçları parmakla rektal muayene, beraberinde iğne biopsilerinde alınabileceği transrektal ultrasonografi ve son yıllarda gittikçe önem kazanan bir tümör belirleyicisi olan serum PSA ölçümüdür.

PROSTAT KANSERİNİN TANI VE TAKİBİNDE PSA

Yıllar boyunca araştırmacılar prostat karsinomunda ideal tümör belirleyicisini bulabilmek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Yarım yüzyılı aşkın bir süre asit fosfataz "altın standart" olarak kabul edilmiş fakat izo-enzimlerinden kaynaklanan sorunlar nedeni ile pek çok yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar elde edilmiştir.

Daha sonraları devam eden çalışmaların ürünü olarak PSA tanımlanmıştır. PSA ilk olarak 1970 yılında Ablin (53) tarafından prostat dokusunda gösterilmiş, 1971 yılında Hara (54) tarafından seminal plazmada tesbit edilmiştir. Bundan 2 yıl sonra Li ve Beling seminal plazmada bulunan 31 000 dalton ağırlığındaki aynı proteini izole etmişler ve bu

proteine "E1 antijeni" adını vermişlerdir (52). 1978 yılında Sensabaugh immunoelktroforetik analiz ile bu "semen spesifik protein"i ilk ve doğru olarak tanımlamıştır (52). Bu proteinin, gerçekten yüksek immünojenite ve pek çok şeker komponentine sahip olduğu ve 30 000 dalton molekül ağırlığında olduğu saptanmıştır. 1979 yılında Wang prostat dokusundan molekül ağırlığı 33 000-34 000 dalton olan, tüm prostatik doku tiplerinde gösterilebilirken diğer dokularda gösterilemeyen bir antijen izole etmiş ve bu antijeni prostat dokusuna spesifik olması ve prostatik asit fosfatazdan farklı oluşu nedeniyle "prostat spesifik antijen" olarak adlandırmıştır (55). 1980 yılında ise ilk kez serumda PSA ölçümü gerçekleştirilmiştir (56). 1988 yılından beri prostat kanserinin erken tanısı ve yapılan tedavinin izlenmesinde gündemdeki yerini korumaktadır.

PSA'nın Biyomoleküler Özellikleri

Biyokimyasal olarak PSA %93 amino asit ve %7 karbonhidrattan oluşan tek zincirli glikoptotein yapısındadır. Moleküler ağırlığı 34 000 daltondur. PSA molekülünün üç boyutlu yapısı saptanmış, ayrıca genetik yapısı tam olarak belirlenmiş ve 19. kromozoma lokalize edilmiştir. PSA geninin insan kallikrein geni ile %82 oranında homolog olduğu saptanmıştır (52).

Fonksiyonel olarak PSA, kallikrein benzeri bir serin proteaz yapısındadır. Sadece prostat bezinin asinüs ve kanallarını döşeyen epitel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. İmmunoperoksidaz boyama teknikleri ile normal prostat dokusunda PSA'nın sadece normal epitel hücrelerinde bulunduğu, stroma ve vasküler elemanlar dahil diğer prostat dokusunda bulunmadığı gösterilmiştir. Daha sonra Nadji ve arkadaşları tarafından PSA'nın benign prostat hiperplazisi dokusundaki epitel hücrelerinden başka primer ve metastatik prostat kanseri dokusunda da bulunduğu ortaya konmuştur (52, 57).

Normal olarak PSA, seminal kanallara salgılanır ve seminal plazmada oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur (ortalama 1.92mg/ml). Seminal plazmada PSA direkt olarak ejakülasyonda oluşan seminal koagulumun sıvılaşmasında etkilidir (52,57). Akiyama ile Ban PSA'nın kimotrpsin ve tripsine benzer aktiviteye de sahip olduğunu gösterdiler (52,58). Yine PSA ve arginin esteraz, serin proteazlar olmalarına ve benzer molekül ağırlığı ve aminoasid dizilişine sahip olmalarına rağmen, tamamen farklı proteinlerdir (52,59).

PSA'nın Klinik Özellikleri

Bir serum marker'ının başarılı bir şekilde kullanılabilmesi için, serum konsantrasyonunu etkileyen bütün faktörlerin ve fizyolojik özelliklerinin bilinmesi gereklidir. PSA'nın bazı fizyolojik özellikleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

- Yarılanma Ömrü ve Metabolik Klirens Hızı:

Stamey ve Oesterling aynı devrede ve birbirinden bağımsız olarak PSA'nın yarılanma ömrünü ölçmüşlerdir. Bu araştırmacılar bulgularını radikal prostatektomi yapılan hastaların postoperatif dönemdeki laboratuvar bulgularından ve prostatik dokunun incelenmesi ile elde etmişlerdir. Stamey yarılanma ömrünü 2.2 ± 0.8 gün tesbit ederken Oesterling aynı değeri 3.2 ± 0.1 gün olarak bulmuştur (52,60,61). Ancak önemli olan hangi değer kullanılırsa kullanılsın PSA'nın uzun bir yarılanma ömrü olduğudur. Bu nedenle prostatik manipulasyonlar, tanı için yapılan bazı girişimler ve çeşitli tedavilerden sonra PSA'nın başlangıç değerlerine inmesi veya radikal prostatektomi sonrası "belirlenemez" olması için 2-3 hafta beklemek gerekmektedir. Bu bilgi, özellikle radikal prostatektomi yapılan hastalarda önem kazanmaktadır. Ameliyatla tüm prostat dokusu çıkarılmış olmasına rağmen serumda bir kaç hafta PSA'yı saptamak mümkün olmaktadır.

- Günlük veya Sirkadyen Varyasyon Yoktur.

Yirmidört saatlik bir period içersinde PSA konsantrasyonu önceden kestirilemez bir Şekilde dalgalanma veya ritmik bir patern göstermez. Bu nedenle, serum PSA değerini saptamada gün boyunca optimal bir zaman olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine de teorik olarak tek bir PSA değerine gvenmektense, farklı günlerde alınmıŐ PSA değerlerine göre hareket etmek daha doğru olacaktır.

- Aktif veya Sedanter Durumda Serum PSA Konsantrasyonları:

Stamey hospitalizasyondan 24 saat sonra hastaların PSA değerlerinde %18-50 oranında dŐuŐ saptamıştır (60). Bu dŐuŐn kesin nedeni bilinmemekte, fakat hastaların sedanter hayata geçmelerinden ve primer olarak supine pozisyonda bulunmalarından ileri geldiği sanılmaktadır. Bu durumdan dolayı tüm PSA lmlerinin hastaların ambulatuar olduğu dönemde yapılması önerilmektedir.

Başlıca PSA lm Yöntemleri

Günümüzde en fazla kullanılan PSA lm teknikleri Tandem-R (monoklonal) ve Pros-Check (poliklonal) yöntemleridir. Her iki yöntemin sonucunun doğru ve güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Normal değerler poliklonal yöntem için 0-2.5ng/ml, monoklonal yöntem için ise 0-4ng/ml olarak saptanmıştır.

PSA'nın Klinik Yararlığını Arttırmak İçin Geliştirilen Yöntemler

PSA'nın rutin kullanıma girmesi ile birlikte, bu tümör belirleyicisinin gerek tanı koymak gerekse hastalığın prognozunu belirlemedeki rolü üzerinde giderek artan sayıda çalışma yapılmaya baŐlanmıŐtır. Bu çalışmalardaki genel amaç, PSA'nın yetersiz olan sensitivite (duyarlılık) ve spesifitesinin (zgllk) daha iyi hale getirilmesidir. Günümüzde PSA'nın klinik yararlığını arttırmak için, PSA'yı baz alarak geliştirilen

metodlar şunlardır: 1) PSA dansitesi (PSAD), 2) PSA velositesi (PSAV), 3) PSA'nın yaşa göre referans aralıkları, 4) Serbest, bağlı (kompleks), total PSA ve bunların oranları.

1) PSA Dansitesi (PSAD):

Bu kavram Benson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, serum PSA değerinin, transrektal ultrasonografi ile saptanan prostat volümüne oranı olarak tanımlanır (62.63). Bugün için PSAD'nin patolojik kabul edilmeyen üst sınırı 0.15ng/ml/cc' dir. Benson'un araştırma sonucuna göre bu değer benign prostat hiperplazililer ve lokalize kanseri olan hastalar için sırasıyla 0.04 ve 0.58 idi. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda araştırmacıların PSAD 0.15'den küçük olan olgularda biopsi yapmamış olmalarının yanı sıra, rektal muayene ve transrektal ultrasonografi sonuçları irdelendiğinde, 0.15'den küçük PSAD olan olgulara biopsi yapılmadığı takdirde kanserlerin %50'sinin atlanmış olacağına ortaya çıkarılmış olması, en azından günümüz için PSAD'nin tanı koymada değersiz olduğu görüşünün benimsenmesine yol açmıştır.

Çalışmalar sürdürülmeğe de, bazı etmenler PSAD'nin sensitivite ve spesifitesini sınırlamaktadır:

1) Transrektal ultraonografi ile prostat volümünün gerçek volümden yaklaşık %10 düşük olarak saptanması.

2) Prostatın şekli hakkında kesin bir anlaşma olmaması ve volüm belirlenmesi için kesin bir denklem kurulamaması.

3) Yaşla birlikte PSAD'nin değişimi.

4) Yaşla bağlı olarak prostat epitelinin PSA üretiminin azalması.

5) Prostat epitel ile stroma arasındaki oran varyasyonları

Kalish PSA ile transrektal ultrasonografi ile elde edilen transizyonel zon volümünün oranı olan PSAT (Transizyonel zon PSA dansitesi) kavramını ortaya koymuş ve PSAD'nin uygulanabilirliğini iyileştirdiğini saptamıştır (64). PSAT'nin hesaplanması orta derecede PSA artışı olan hastalarda, hangi hastanın malignite için yüksek risk taşıdığıнын belirlenmesinde yardımcıdır.

Daha sonraları periferik zon ve transizyonel zon epitelyal dansitesi kavramları geliştirilmiş ve periferik zon dansitesinin anlamlı olarak büyük olduğu saptanmıştır. Yine transizyonel zon volümü ve transizyonel zonun epitelyal volümü arasında oldukça anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu yeni kavramların prostat kanserinin ortaya konmasında sensivite ve spesifiteyi arttırdığı iddia edilmektedir (65).

Son olarak PSA kanser dansitesi, kavramı oraya atılmış ve patolojik evre, Gleason skor ve kötü diferansiye kanser yüzdesi ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Preoperatif PSA seviyeleri tümör yükünün belirlenmesinde ve patolojik evrenin belirlenmesinde anlamlı bir değere sahiptir. PSA'nın bu değeri, PSA kanser dansitesi kullanılarak artırılabilir (66).

2) PSA Velositesi (PSAV):

Zaman içinde PSA düzeyinde görülen artışın hızıdır. Carter ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (67,68). 54 hasta 7-25 yıl longitudinal izlenmiş ve PSAV'nin prostat kanseri ayırıcı tanısında önemli olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada PSAV'nin üst sınırı 0.75ng/ml/yıl olarak kabul edilmektedir. 0.75 ve üzerinde PSA velositesi değerine sahip olan hastalarda, PSA değerleri normal referans aralığında olsa bile transrektal ultrasonografi rehberliğinde biopsi yapılması önerilmektedir (62,69,70).

Carter ve arkadaşları en az 3 ölçüm yapılması gerektiğini belirtmiş ve şu formülü önermişlerdir:

$$\text{PSAV} = 1/2 [(PSA 2 - PSA 1 / \text{Zaman 1}) + (PSA 3 - PSA 2 / \text{Zaman 2})]$$

(PSA 1: İlk ölçülen PSA değeri, PSA 2: 2. ölçülen PSA değeri, PSA 3: 3. ölçülen PSA değeri, Zaman 1: Yıl olarak ilk iki PSA ölçümü arasında geçen süre, Zaman 2 : Yıl olarak 2. ve 3. PSA ölçümleri arasında geçen süre.)

PSAV'yi saptarken ortaya çıkan ikilemlerden biri ne kadar sıklıkla PSA tetkiki yapılacağıdır. Gerek Carter, gerekse Catalona'nın çalışmalarında PSA araştırma aralığının altı aydan az ama bir seneden fazla olmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. PSAV ile ilgili yanıtlanması gereken diğer sorular arasında şunlar sayılabilir (71):

- 1) PSAV tayini için düzenli PSA tetkiklerine kaç yaşında başlanmalıdır?
- 2) PSAV tayininin prospektif bir anlamı var mıdır?
- 3) PSAV tayini yapılan tüm araştırmalarda hasta grupları PSA<10ng/ml olan hastalardan oluşmaktadır. PSA>10ng/ml olan hastalara yaklaşım nasıl olmalıdır?
- 4) Yaşla birlikte ortaya çıkan hormonal değişimlerin PSAV üzerinde etkisi var mıdır?

3) Yaşa Özgü PSA Referans Aralığı:

PSA'nın yaşa bağımlı olarak gösterdiği değişiklikler göz önünde bulundurulursa normal olarak belirlenen aralıkların prostat kanseri için önemli bir risk oluşturduğu ortaya çıkar. Oesterling tarafından yaşa özgü PSA referans aralığı hipotezi geliştirilirken amaç radikal tedaviye uygun genç hasta grubunda hastalığı erken evrede, organa sınırlıyken yakalamak ve aynı zamanda klinik olarak önemsiz tümörlerde, 10 yıldan az yaşam beklentisi olan ve radikal tedaviden yarar görmeyecek olan yaşlı hasta grubunda daha az

tanı koymaktı (72.73). Önerilen yaşa özgü PSA ve PSA dansitesi aralıkları Tablo-3'de gösterilmiştir.

Yaş Aralığı	PSA (ng/ml)	PSAD
40-49	0.0-2.5	0.0-0.08
50-59	0.0-3.5	0.0-0.10
60-69	0.0-4.5	0.0-0.11
70-79	0.0-6.5	0.0-0.13

TABLO-3

Özet olarak: standart PSA aralığı yaşla ve prostat hacmiyle birlikte görülen PSA değerindeki oynamaları göz önünde bulundurmaz. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA'yı 60 yaş altındaki erkekler için daha sensitif, 60 yaş üzerindeki için daha spesifik bir tümör belirleyicisi haline getirmiştir.

4) Serbest, Bağlı, Total PSA ve Bunların Oranları:

Prostat kanseri tanısının erken ortaya konmasında ve benign prostat hiperplazisinden ayrılmasında, PSA'nın klinik yararlılığını iyileştirmek için geliştirilen en yeni kavramlardır. Araştırmalar PSA'nın serumda bir kaç moleküler formda olduğunu (serbest ve bağlı) ve bu formların prostat bezindeki hastalığın durumuna göre değiştiğini göstermiştir. Bağlı PSA serumda alfa-1-antikimotripsine (endojen serum proteaz inhibitörü-ACT) dönüşümsüz ve kovalent bağlarla bağlıdır. enzimatik olarak inaktiftir. Daha az miktarda PSA alfa-2-makroglobulin ile kompleks oluşturur. Serbest PSA bağlı PSA'ya göre serumda çok az bulunur ve gene enzimatik olarak inaktiftir. Serbest ve bağlı PSA için spesifik yeni monoklonal antikolar tanımlandıkça PSA'nın değişik formları ve

bunların oranları ortaya çıkacaktır. Bu gelişmeler prostat kanseri tanımlamasında PSA'nın spesifite ve sensitivitesini arttırabilecek bir potansiyel olarak görünmektedir.

Lilja ve arkadaşları prostat kanserinde PSA-ACT benign prostat hiperplazisine göre daha yüksek oranda olduğunu öne sürmüşler ve PSA-total / PSA-ACT veya serbest PSA / PSA-ACT ile, kendi sonuçlarına göre yalnız başına %43 olan total PSA spesifitesinin %68'e yükseldiğini bildirmişlerdir (74). Gershagen ve arkadaşları ACT'nin prostat hücrelerinden salındığını ve PSA aktivitesinin lokal olarak kontrol edildiğini öne sürmüşlerdir (75). Oesterling'de PSA-ACT ve serbest PSA için yaşa referans bağımlı aralıkları belirlemişler ve daha önceki yaşa bağımlı PSA (total) referans aralığı ile korole olduğunu göstermişlerdir (76).

Bluestein ve arkadaşları PSA-ACT ve serbest PSA oranındaki değişikliğin tedavinin başarısız olduğunu işaret ettiğini bildirmişlerdir (77). Bjartell ACT'nin normal prostat epitel hücreleri tarafından üretilip salındığını ve sistemik olarak PSA'nın regülasyonunda rol oynayabileceğini öne sürmüştür (78). Monoklonal ve poliklonal PSA ile yapılan çalışmalar değişik PSA moleküler formları ile klinik uygulamaya geçilmeden önce, daha iyi standardizasyon ve referans aralıklarının belirlenmesi için büyük, prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Prostat Kanseri Evrelemesinde PSA

Prostat kanseri organa sınırlı olduğunda cerrahi ve radyoterapi ile en etkili şekilde tedavi edilebilir. Bununla beraber klinik olarak lokalize prostat kanserinin yaklaşık %60'ı gerçekten organa sınırlı ve potansiyel olarak tedavi edilebilirdir. Bu nedenle mevcut preoperatif evreleme tekniklerinin yorumlanmasında iyileştirmeler yapmak zorunluluk göstermektedir. Yine pek çok geniş ölçekli çalışma, serum PSA'sının klinik evrenin

ilerlemesi, tümör volümü ve patolojik evre ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (62.79). Bununla beraber, sadece PSA seviyesi her hastanın doğru evresini saptamak açısından yeterince spesifik bulunmamıştır (62.79).

Klinik Evre ve PSA

Araştırmalar klinik evre ile PSA konsantrasyonlarının doğru orantılı olduğunu, bununla beraber evreler arasında PSA değerleri açısından büyük bir çakışma olduğunu saptamıştır (52,62,69). Serum PSA konsantrasyonları evrenin ilerlemesi ile progresif olarak artmaktadır. Stamey ve Kabalin, Pros-Check PSA'yı kullanarak yaptıkları çalışmada PSA'nın, evre B2 ve B3 hariç ve evre A2 ve B1 hariç tüm evreleri ayırabildiğini saptamışlardır (62,80). Bu şekilde serum PSA konsantrasyonu ve klinik evre arasında direkt bir korelasyon olmasına rağmen, PSA bireysel bazda klinik evreyi belirlemek için yeterli güvenilirliğe sahip değildir (52). Genel olarak PSA değeri 4.0ng/ml'den küçük olan hastaların büyük çoğunluğu organa sınırlı olarak tesbit edilmiştir. PSA değeri 10.0ng/ml'den büyük olan hastaların %50'sinden fazlası henüz kapsüler penetrasyon yapmıştır ve 50ng/ml'den büyük olan hastaların çoğu, pozitif pelvik lenf nodlarına sahiptir (62). Prostat kanserli hastaların yaklaşık %60'ı 4.0-5.0ng/ml arasında PSA değerine sahiptir. Bu da PSA'nın preoperatif evreleme için kullanımını sınırlayan büyük bir grup hastayı ortaya koyar. Bununla beraber evrelemenin doğruluğu, diğer preoperatif değişkenlerin (tümör grade'i, parmakla rektal muayene ile belirlenen klinik evre gibi) kullanımı ile artırılabilir. Bu arada Oesterling preoperatif evreleme için PSA ve kemik sintigrafisini araştırmış ve yeni tanı konan, tedavi edilmemiş prostat kanserli hastalar için serum PSA 10ng/ml ve altında olup iskelet semptomları yoksa kemik sintigrafisine gerek olmadığı sonucuna varmışlardır (62).

Patolojik Evre ve PSA:

Radikal prostatektomi yapıldıktan sonra patolojik evreleme yapılan klinik olarak lokalize prostat kanserli hastalarda preoperatif serum PSA değerleri ile patolojik evre arasında ilişki pek çok çalışmada araştırılmıştır. Klinik evrede olduğu gibi patolojik evre arasında ilişki pek çok çalışmada araştırılmıştır. Klinik evrede olduğu gibi patolojik evrenin ilerlemesi ile de PSA seviyesi artar. Yine burada da tüm patolojik evreler arasında PSA değerleri açısından büyük bir çakışma vardır. Ayrıca organa sınırlı veya sadece kapsülü penetre eden prostat kanserinde PSA nadiren 50ng/ml 'nin üzerindedir. Bu durum PSA değeri 75-100ng/ml arasında veya daha yüksek ise, muhtemel lokal ilerlemiş (evre C) veya metastatik (D1 veya D2) hastalık ile aralarında korelasyon olacağını ima edecektir. Radikal prostatektomi spesimenlerinin morfolojik olarak değerlendirilmesi ile Stamey ve arkadaşları ilerlemiş patolojik evre ile birlikte serum PSA konsantrasyonu artışının tümör volümünün artışı ile pozitif korelasyon (R: 0.70) içinde olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar 1cc kanser volümünün PSA konsantrasyonunu 3.5ng/ml (Tandem-R PSA ile 5.6ng/ml/cc) olarak arttırdığını saptamışlardır (52.62). Bununla beraber preoperatif PSA'nın tek başına kullanıldığında bireysel bazda, son patolojik evreyi önceden doğru bir şekilde tahmin etmede sınırlı kaldığı görülür. Serum PSA değerine, organa sınırlı hastalığı, ekstrakapsüler tümör yayılımından ayırmak açısından güvenilir değildir. Yüksek preoperatif PSA değerleri her zaman ekstra kapsüler yayılımı, düşük değerler de kanserin tamamen organa sınırlı olduğunu göstermez (52.69). Oesterling PSA'nın yanlış pozitif oranlarını, ekstrakapsüler yayılımı önceden göstermek açısından 4.0 ve 10ng/ml PSA üst sınır değerleri için sırasıyla %77 ve %65 olarak bulmuşlardır. Bu bulgular gösteriyor ki; her iki pozitif PSA üst sınır değerinin (4 ve

10ng/ml) kullanılmasında dahi, bu yüksek yanlış pozitif oranları nedeniyle, organa sınırlı tümörü olan pek çok hasta küratif operasyon şansını kaçıracaktır. Bu nedenle, bu bilgiler ışığında preoperatif PSA konsantrasyonu, potansiyel kür için radikal prostatektomi tavsiye edip etmemeye karar vermek için kullanılamaz (52.62.69).

Tedavi Sonrası PSA'nın Rolü

Radikal prostatektomi sonrası PSA'nın değeri sıfır veya "belirlenemez " olmalıdır. Çok nadir 1-2 olgu dışında, lokal rekürrenslerde ve uzak metastazlarda PSA yükselip belirlenebilir düzeye gelir (81,82). Partin radikal prostatektomi sonrası yaklaşık %23 rekürrens bildirmiştir (83).

Hastaların %11.2'sinde tek belirti PSA'nın belirlenebilir düzeylere (>0.2ng/ml) çıkmasıdır.

Radikal prostatektomi sonrası PSA 30 gün içinde belirlenemez düzeye inmelidir. Hudson (84) serum PSA değerleri belirlenemez düzeye inmeyen hastaların %51'inde bir yıl içinde progresyon bildirirken Partin (83) ise bu oranı %60 olarak belirtmiştir (%71uzak metastaz, %29 lokal rekürrens).

Radikal prostatektomiden hemen sonra veya radikal prostatektomi sonrası görülen progresyonlardan sonra verilen radyoterapinin PSA üzerinedeki etkisi araştırılmıştır (83,85). Genel kanaat olarak, adjuvan tedavi sonrası hastaların %53-64'ünde geçici PSA düşmesi olduğu bildirilmektedir. John Hopkins serisinde, PSA yükselmesi ile görülen relaplarda %10 (2 yıldan fazla belirlenemez düzeyde PSA), lokal rekürrens belirlenenlerde ise %29 yanıt alınmıştır (83).

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Prostat kanseri için 1990'ların en önemli sorusu belki de klinik olarak lokalize prostat kanserinin nasıl tedavi edileceğidir. Son yıllarda özellikle taramalar ile eskiye oranla çok daha sık olarak tanı konulan lokalize prostat kanserleri için radikal prostatektomi en yaygın olarak önerilen yöntem olmaktadır. Ancak bu önerilerin dayandığı mantık doğru olmakla birlikte bugüne dek bu yaklaşımın hastaların hayatını uzattığı kanıtlanamamıştır. Bundan öte lokalize prostat kanserinin doğal gidişi hakkında da yeterli bilgiler henüz elimizde mevcut değildir.

Bütün bunlara ek olarak yaşlı erkeklerde otopsielerde insidental prostat bulma olasılığının çok yüksek olması bazı lokalize prostat kanserlilerde tedavi yapılmamasının da gerçekçi bir yaklaşım olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir.

İskandinavya'da 223 hasta bu nedenle ve hastalığın doğal gidişini daha iyi kavrayabilmek için tedavi edilmemişler ve progresyona uğrayanlar hormonal tedavi almışlardır. Ortalama 12.5 yıllık izlem süresinde hastaların %35'i progresyona uğramış ve bunların %13'ünde progresyon generalize olmuştur (85.86). Genel progresyonsuz yaşam 5 yılda %94, 10 yılda %85 olarak saptanmıştır. 5 yıllık %67 ve 10 yıllık %42 yaşam oranları çalışmada ortaya konmuştur. Dikkat edilecek olursa bu oranlar radikal cerrahi ile elde edilen rakamlara oldukça yakındır. Bu çalışmada progresyon ve hastalığa bağlı ölümü en emin şekilde tahmin eden parametrenin histolojik grade olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın en çok eleştirilecek yanı vakaların %66'sının iyi derecede differansiye vakalardan oluşmasıdır.

Chodak ve arkadaşları, bu konudaki 8 çalışmanın verilerini toplayarak 828 hastanın geciktirilmiş tedavi sonuçlarını irdemiştir (87). 10 yıllık hastalıktan ölme oranları grade 1 için %13, grade 2 için %13 ve grade 3 için %66 olarak saptanmıştır.

Stanford grubu, 350 radikal prostatektomi geçiren hastaların verilerinden yararlanarak lokalize prostat kanserlerinin tedavisini planlamak amacı ile de kullanılan PSA'nın bu hastaların Gleason skoru >7 olanları olmayanlardan, geniş kapsüller penetrasyonu olanları olmayanlardan, seminal vezikül invazyonunu, lenf nodu tutulumunu ve cerrahi sınır pozitivitesini önemli derecede tanımlayabildiğini göstermiştir (88). Ayrıca yine bu grup kanser dokusunun gram başına ortalama 3.6ng/ml PSA oluşturduğunu da saptamıştır. Klinik evrelendirmede preoperatif PSA<10ng/ml olanların hiçbirinde lenf tutulumu olmadığını ve ancak %6 vakada seminal vezikül invazyonu olduğu bu üniversitenin çalışmaları ile açığa çıkmıştır.

Olaya diğer yönden bakıldığında PSA>75ng/ml olanlarda %64 lenf nodu tutulumu olduğu ve %73 oranında seminal vezikül infiltrasyonu olduğu da bilinmektedir. Bunun yanında lokalize evredeki prostat kanserli vakalarda PSA doubling zamanı 4 yıl olarak bulunurken ileri evrede bu süre 2 yıl olarak bulunmuştur (89). Bu uzun doubling zamanı hastaların tedavisine karar verirken akılda tutulmalıdır.

Tüm bunların yanısıra prostat kanseri tanısı konduktan sonra yavaş da olsa kesin olarak ilerlemektedir. Tümör prostat kapsülünü aştığı anda kür sağlamak mümkün değildir. Lokalize dönemdeki tümöre etkin ve emniyetli bir tedavi seçeneği vardır.

On yıllık takipler dikkate alındığında radikal prostatektomi ile bekle-gör tedavisi karşılaştırıldığında lokal rekürrens açısından radikal prostatektomi lehine %70-80 oranında bir fark vardır (90,91). Ancak hastalıktan ölüm ve uzak metastaz

parametrelerinde fark bu kadar belirgin değildir. Radikal prostatektomi sonrası 10 yıllık relapsız yaşam şansı %60-70, sadece yaşam olasılığı %90'lar düzeyindedir (90.92). Bu rakamlar hem bekle-gör tedavisinin sonuçlarından hem de beklenen yaşam oranlarından daha iyidir.

Bu noktada ameliyat ile oluşabilecek morbiditeyede yer vermek gereklidir. Geniş serilerde mortalitenin %0.1-0.3 arasında bulunduğu ve ciddi morbiditenin %2-3 arasında rapor edildiği anlaşılmaktadır (93). Ciddi inkontinans %2-3 ve stres inkontinans %5-6 arasında gözlenmektedir. Sinir koruyucu yöntemin uygulanıp uygulanmamasına göre empotans %40-100 arasında saptanmaktadır. Bunların dışında rektal yaralanma, anastomoz kaçağı gibi nadir görülen komplikasyonlara rastlanılmaktadır.

Radikal prostatektomi ameliyatlarında diğer önemli bir parametre pozitif cerrahi sınır ile ameliyatın bitirilmesidir. Bu tip ameliyat sonrası oranı %17-40 arasında bildirilmektedir (94,95). Bu durumda kür konusu ikilemi ortaya çıkmakta olup, henüz net cevabı verilebilmiş değildir.

Sonuç olarak lokalize prostat kanserli hastalarda aktif tedavi her ne kadar randomize çalışmalarla faydası kanıtlanmadıysa da 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda en seçkin yöntemdir. Bu koşullarda bekle-gör tedavisi ancak cerrahi riski yüksek olanlarda ve 10 yıldan daha az yaşam beklentisi olanlarda bir seçenek olarak sunulabilir.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde, Aralık 1992 ile Mart 1996 tarihleri arasında organa sınırlı 51 prostat kanseri hastasına radikal retropubik prostatektomi uyguladık. Klinik veya patolojik herhangi bir özellik bilinmeksizin toplam 29 hasta ile çalışma grubumuzu oluşturduk. Hastalarımızın yaşları 53 ile 74 arasında değişmekteydi (64.62 ± 4.87). Prostatizm yakınmaları ile başvuran hastaların tanıları, digital rektal muayenede kanser bulgusu ve/veya PSA kan değerlerinin normal sınırın üzerinde olması nedeniyle yapılan prostat biyopsisi sonucu patolojik inceleme ile konuldu. Klinik evreleme amacıyla tüm vücut kemik sintigrafisi, akciğer grafisi, pelvik radyolojik inceleme (CAT veya MRI) tetkikleri yapıldı.

Tüm kan örnekleri hastanemiz Merkez Laboratuvarında Tandem-R PSA (Hybritech) tekniği ile analiz edilmiştir. Hastaların kanları biopsi öncesi veya biopsi sonrası en az 3 hafta sonra ayaktan tetkikler yapıldığı sırada alınmıştır. PSA seviyeleri 1.6 ile 48.0ng/ml arasında değişmekte olup 26 hastanın (%89.6) sonuçları patolojik kabul edilen üst seviye olan 4.0ng/ml'nin üzerindedir.

Vakalarımızın tümünde operasyon sırasında bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu uygulanarak frozen yöntemi ile patolojik tetkik uygulanmış hiç bir hastamızda tümör tutulumu tesbit edilmemiştir. Operasyon sırasında klasik Walsh yöntemi uygulanmıştır.

Radikal prostatektomi materyali, bir gece boyunca %10'luk formalinde tesbit edildikten sonra, 5mm'lik distal bölümü çıkarılıp apikal bölge olarak incelemeye alınmıştır. Prostat dokusu 3mm aralıklarla transvers kesilmiş, kesit yüzeyi ve diğer

özellikleri incelenmiştir. Her dilimden, periferik zonun tamamı, santral zondan en az üç, tümörün üretraya en yakın olduğu alanlarda üretrayı da içeren örnekler alınmıştır.

Onbeş hastada (%51.7) tümör prostat dokusuna sınırlı olarak tesbit edilirken, 9 hastada (%31.0) ekstrakapsüler yayılım, 3 hastada (%10.3) veziküla seminalis tutulumu, 2 hastada (%6.8) pelvik lenf nodu tutulumu gözlenmiştir.

Tüm patolojik materyallerin değerlendirilmesinde Gleason grade ve skora yöntemi kullanılmıştır.

İmmünohistokimya Boyama Tekniğinin Temel Prensipleri ve PSA İçin Uygulanışı:

Doku ve hücrelerdeki antijenlerin immünohistokimya boyama tekniği ile gösterilmesi temel olarak iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamakta ilgili antijenin antikora bağlanması sağlanır ve ikinci basamakta bağlı antikor çeşitli kromojenik enzim sistemlerinden birisi ile görünür hale getirilir. Kullanılan sistem; sensitivite, uygunluk ve kullanım kolaylığı açısından yöntemi oldukça etkiler.

İndirekt inceleme sistemleri direkt sistemlere göre daha iyi bir sensitivite sunar. Direkt metotta enzim direkt olarak primer antikora bağlanır. İndirekt metotta ise enzim önce sekonder bir ajana bağlanır ve bu sayede antijene bağlanma olayı daha güvenli gözlenir hale getirilir. En sık kullanılan indirekt metodlar şunlardır: 1) Peroksidaz-Antiperoksidaz (PAP). 2) Avidin-Biotin Kompleksi (ABC). 3) Biotin-Streptavidin Amplifikasyon Sistemi (B-SA).

PAP sistemi üç ajan kullanır: Primer antikor, sekonder veya bağlantı sağlayıcı antikor ve işaretlemeyi sağlayan PAP kompleksi. Bu sistemin sensitivitesi, bağlantı ve işaretleyici antikorların afinitesi ile sağlanır. Karşılaştığımızda avidin veya streptavidin'in biotine bağlanma afinitesi bir milyon kezden daha fazladır (96). İlke olarak

ABC ve B-SA sistemlerinde avantajlı kabul edilecek bir kullanımla bağlanma sözkonusudur ve bu özellik bağlanma kapasitesini daha güvenli bir hale getirir.

Streptavidin kullanımı pek çok sebepten dolayı avidin kullanımına göre tercih edilir. Avidin'den farklı olarak streptavidin nonspesifik olarak böbrek, karaciğer, beyin ve mast hücreleri gibi normal dokulardaki lektin benzeri maddelere bağlanmasına neden olacak karbonhidrat içermez (97,98,99,100). Ek olarak avidin'in izoelektrik noktası 10 iken streptavidin'in nötre yakındır. Sonuç olarak fizyolojik koşullarda pozitif yüklü konjugatlar ile nonspesifik bağlanım gösteren avidin'e göre streptavidin'in avantajı ortaya çıkar. Ayrıca B-SA sisteminde enzim direkt olarak streptavidin ile konjuge hale gelir ve bu stabilizasyon imkanı sağlar.

Çalışmamız sırasında kullandığımız B-SA sisteminin kullanıma hazır süper-sensitif kitleri teknolojik üstünlüğün başka bir noktasıdır. Bu sistem ile bağlı antikorlar öyle bir şekilde modifiye edilir ki daha fazla biotin molekülünün bağlanmasını sağlar. Ayrıca kullanılan multipl enzim işaretleme sistemi ile enzim streptavidin konjugasyonu maksimum işaretlenmeyi sağlayacak hale getirilir. Bu özellikler ile sistem daha etkin ve güvenli hale gelir.

Tekniğimizin uygulanımı sırasında kesitler polizin sürülen lam üzerine alınıp, etüvde 37°de bir gece veya 60°de 1 saat bırakılır. Etüvden çıkarılan preparat şale'ye alınır. 2 kez 5dk. ksilen, 2 kez 3dk. absolü alkol, 1 kez 3dk. %96'lık alkol ve distile sudan geçirilip 2 kez 5dk sitrat buffer'a alınır ve mikrodalga fırına konulur. Çıkarıldıktan sonra 20dk. oda ısısına gelmesi beklenir. Trisbuffer solusyonu'na (TBS) alınan preparat %3'lük H₂O₂ ile 15dk. nemli kamarada enkübe edilir. TBS ile tekrar 2 kez yıkanır. Dokunun 15dk. predilüe primer antikor ile teması sağlanır. Her işlem arasında 2 kez TBS ile

yıkamaya devam edilerek önce 15dk. süre ile link label sonra 15dk. süre ile streptavidin uygulanır. 2cc substrat buffer'a bir damla kromojen hesabı ile hazırlanan 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) ile boyanır. Karşıt boya olarak hematoksilin kullanılır. Preparatın üzeri sulu kapatma vasatı (gliserin jel) ile kapatılır.

İmmunohistokimyasal yöntem sonrası 29 hastamızdaki toplam 34 kanser foküsü (Grade2-4) değerlendirmeye alınıp 7494 asinüsün boyanma oranı mikroskopta 400'lük büyütme altında 10 ayrı alan sayımı ile elde edilmiştir. Her kanser foküsündeki ayrı ayrı her alanın boyanma oranı semikantitatif olarak aynı preparattaki benign epitel hücrelerindeki boyanma oranının karşılaştırılması ile derecelendirilmiştir. Bu derecelendirme şu şekilde uygulanmıştır:

- 0 ⇒ Glandda boyanma yok
- 1+ ⇒ Bir glandın yarısından az epitel hücresinde zayıf boyanma mevcut.
- 2+ ⇒ Bir glandın tüm epitel hücrelerinde az kuvvetli pozitiflik veya yarısından fazla epitel hücresinde hafif boyanma mevcut.
- 3+ ⇒ Bir glanddaki epitel hücrelerinin tümünde kuvvetli boyanma mevcut.

Sonuçlarımızın değerlendirilmesinde istatistiksel yöntem olarak: PSA boya oranlarının serum PSA düzeyleri ile karşılaştırılmasında parametrik bir yöntem olan Pearson korelasyonu. PSA boya oranlarının prostat karsinomu patolojik grade'i ile karşılaştırılmasında non-parametrik yöntem olan Spearman korelasyonu. grade'lerin kendi aralarında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis 1-Way Anova varyans analiz teknikleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Prostat kanseri oldukça heterojen bir yapıya sahip olup histolojik olarak zengin bir karışımdan ibarettir . Tek bir Gleason grade hakimiyeti gösteren yapıya rastlamak çok zor olduğu gibi bazen nadir olmakla birlikte 5 grade'in tümünün gözleendiği bir tablo karşımıza çıkabilir. Çalışma grubumuzu oluşturan lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal retropubik prostatektomi yaptığımız 29 hastanın hiç birisinde grade 1 ve 5'e rastlanmamıştır. Beş hastada (%17.24) 7 grade 2 odağı (%20.58), 19 hastada (%65.51) 21 grade 3 odağı (%61.76) ve 5 hastada (%17.24) 6 grade 4 odağı (%17.64) olmak üzere 29 hastada toplam 34 tümör odağı boyanmış ve değerlendirilmiştir (Tablo-4).

Grade/Prostat	Hasta Sayısı	(%)	Boyanan Odak	(%)
1	0	(0)	0	(0)
2	5	(17.24)	7	(20.58)
3	19	(65.51)	21	(61.76)
4	5	(17.24)	6	(17.64)
5	0	(0)	0	(0)
Total	29	(100)	34	(100)

TABLO-4

Doku PSA'sı (İmmunohistokimyasal yöntem ile) ve Gleason grade:

Toplam 7494 asinüsten 7403 (98.8) tanesinde PSA'nın pozitif bir şekilde boyandığı gözlenmiştir. Gleason grade'i ile PSA'nın pozitif boyandığı hücrelerin arasında oldukça güçlü bir korelasyon mevcuttur ($p < 0.0001$). 1424 grade 2 asinüsünden yalnız 1 tanesinde (%0.07) boyanma mevcut değilken 4650 grade 3 asinünün 49'unda (%1.05) ve 1420 grade 4 asinüsünün ise 41'inde (%2.9) boyanma gözlenmemiştir. Tüm grade'ler bir arada ele alındığında ise 91 (%1.2) asinüs boyanmamıştır (Tablo-5).

Gleason Grade	Boyanan Odak	Total Asinüs	Boyama Yok (%)	Boyama Var (%)
2	7	1424	1 (0.07)	1423 (99.9)
3	21	4650	49 (1.05)	4601 (98.9)
4	6	1420	41 (2.9)	1379 (97.1)
Total	34	7494	91 (1.2)	7403 (98.8)

TABLO-5

Her bir grade semikantitatif derecelendirme sistemimizdeki değerler doğrultusunda kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde 1424 grade 2 asinüsünden 673'ünde (%47.2) kuvvetli pozitif boyanma tesbit edilirken, bu değer 4650 grade 3 asinüsünde 1400 (%30.1) 1420 grade 4 asinüsünde ise 379 (%26.7) olarak bulunmuştur. Diğer derecelerin grade'lere göre sayı ve yüzdeleri ayrı ayrı Tablo-6'da gösterilmiştir. Bu sonuçlar artan grade ile birlikte kuvvetli boyanma oranında bir düşüş gösterse bile. non-parametrik olarak uygulanan spearman korelasyonu ile değerlendirildiğinde anlamlılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Ayrıca grade'ler kendi aralarında Kruskas-Wallis 1-Way Anova varyans analizi ile değerlendirilmiş fakat anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Semikantitatif Derecelendirme Sistemi (%)					
	0	1+	2+	3+	Toplam
Grade 2	1 (0.07)	19 (1.3)	731 (51.3)	673 (47.2)	1424
Grade 3	49 (1.05)	169 (3.6)	3032 (65.2)	1400 (30)	4650
Grade 4	41 (2.9)	159 (11.2)	841 (59.2)	379 (26.7)	1420

TABLO-6

Doku PSA'sı (İmmünohistokimyasal yöntem ile) ve serum PSA'sı:

Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarımızın PSA değerleri 1.6 ile 48.0ng/ml arasında değişmektedir (13.44 ± 10.18). Üç hastamızın PSA değerleri normal kabul edilen değerlerin üst sınırı olan 4.0ng/ml'nin altındadır. Bu hastalarımıza ait 622 asinüsün 174'ü (%28) 3+ boyanma gösterirken, 405 asinüste (%65) 2+, 28 asinüs (%4.5) 1+ boyanmış, 15 asinüs (%2.4) ise hiç boyanma göstermemiştir. PSA değerleri 4-10ng/ml olan 10 hastada 2262 asinüste ve >10ng/ml olan 16 hastada 3721 asinüste elde edilen sonuçlar tablo-7'de verilmiştir. Bu PSA sınıflandırması ile boyanma oranları arasında karşılaştırma Spearman korelasyonu ile yapılmış fakat anlamlı bir bağıntı bulunamamıştır ($p > 0.05$).

PSA (ng/ml)	H. sayısı	0+	1+	2+	3+	Toplam
		(%)	(%)	(%)	(%)	
<4	3	15 (2.4)	28 (4.5)	405 (65)	174 (28)	622
4-10	10	4 (0.17)	35 (1.5)	1459 (64.5)	764 (33.8)	2262
>10	16	46 (1.2)	164 (4.4)	2202 (59.1)	1309 (35.1)	3721

TABLO-7

TARTIŞMA

PSA kimotripsin benzeri bir glikoprotein olup, selektif serin proteaz aktivitesi mevcuttur. İnsan vücudunda ortaya çıkmasından sorumlu olan gen 19. kromozomun uzun kolunda yer alan kallikrein (hK) gen grubunun bir üyesidir. Bu yüzden hK1 (doku kallikrein), hK2 (insan glandüler kallikrein-1) ve hK3 (veya PSA) arasında yüksek düzeyde homolog bir yapı mevcuttur. PSA'nın prostat epiteli için belirgin bir spesifitesi vardır ve hK1 ve hK2'den daha önce tanımlanmıştır (52,101,102).

PAP geniş yaygınlık derecesine sahip enzimatik asid fosfatazın prostata ait izoenzimidir. Bir glikoprotein olup protein tirozin fosfat esterlerini inorganik fosfat iyonları ve alkole hidrolize eder. PAP'ın kan hücreleri, kemik, meme, böbrek ve karaciğerdeki diğer asid fosfatazlarla çapraz reaksiyonu mevcuttur. Buna rağmen prostat epitelini değerlendirmede değerini halen korumaktadır (103).

PAP ve PSA prostat kaynaklı epitel için spesifik histokimyasal belirleyici olarak kabul edilmektedir. Son dönemlerde her ikisinde embroyolojik olarak prostatla ilgili glandlarda gösterilmiştir (103). Bu bulgular prostat spesifik belirleyicisi olarak kullandığımız PAP ve PSA'nın prostat asinüs ve duktuslarına olan spesifitesi konusunda tartışma yaratmıştır.

Bunun yanında prostatik dokunun belirlenmesinde PSA ve PAP'a yönelik yapılan immunohistokimyasal çalışmalar çok değerlidir. PSA'nın daha özgül, PAP'ın biraz daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Her ikisinin birlikte uygulanması ile tanısal açıdan daha

değerli sonuçlar alınmaktadır. Prostat kaynaklı tümörlerin %99'unda PSA gösterilebilmekte ve PSA-negatif olan prostat tümörlerinde ise bunun anaplazi ile ilgili olduğu savunulmaktadır (3). PAP ve PSA'ya yönelik hazır antikorlar hem dondurulmuş, hem de formalinde fikse edilmiş dokularda uygulanabilmektedir. PAP ve PSA'ya yönelik immünohistokimyasal reaksiyonların dereceleri ve boyutları farklılık gösterebilmektedir. Her normal veya neoplastik dokunun antijen oluşturmadığı, aynı doku içinde antijen pozitif sahalar yanında antijen negatif sahaların da bulunabildiği gösterilmiştir. Bu antijenlerin tümör hücreleri tarafından değişik yapılarda ortaya konmasından dolayı meydana geldiği düşünülmektedir (3).

Genellikle neoplasmların normal dokulara oranla daha az antijen oluşturdukları bilinmektedir. PAP ve PSA'nın normal doku ile neoplastik doku ayırımında kullanılabilirliği, klinik evre ve histolojik derecenin belirlenmesinde güvenilirliği çeşitli araştırmalar ile incelenmiş ve çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. PAP ve PSA'nın immünohistokimyasal olarak lokalizasyonu bir kaç istisna hariç dokunun prostatik orijini ortaya koyar. Bu durum özellikle hem prostata, hem mesaneye yayılmış kötü diferansiye tümörlerin kaynağının belirlenmesinde, metastatik kanserlerde prostatik orijinin ortaya konmasında, multipl organ tutulumuyla giden büyük pelvik kitlelerin yapısının ortaya konmasında çok geçerlidir.

PAP ve PSA prostat adenokarsinomlarının tüm varyantlarınca oluşturulur. Ancak hücrelerin kribriiform-papiller patern gösterdiği tümörlerde daha az oluşturulurken, bazı diferansiyasyon derecesi az olan tümörlerde de bu proteinlerin belirlenebilecek düzeylerin altında oluşturulduğu bilinmektedir. PSA prostatik doku için oldukça güvenilir bir belirleyicidir ve prostat dışı dokularda çok nadir olarak bildirilmiştir. Diğer taraftan

PAP'ın rektal karsinoidlerde ve nadiren bazı adenokarsinomlarında görülebileceği rapor edilmiştir. Ancak nonprostatik PAP pozitifliği tek tük hücrede izlenir ve hemen daima PSA negatifliği birliktedir (104).

Çalışma grubumuzu oluşturan 29 hastada ki 34 kanser foküsünde 7494 adet asinüste %98.8 oranında boyanma elde edilip bunun grade 2, 3.ve 4'e göre dağılımının sırasıyla %99.9, %98.9, %97.1 olması PSA boyama yönteminin prostat dokusu ve beraberinde adenokarsinomunun lokalizasyonu açısından oldukça güvenilir bir yöntem olup. uygun görüldüğü zaman başvurulabileceğini göstermektedir.

Ayrıca pek çok çalışmada ortaya çıkan bir gerçek de metastatik prostat kanserinde PAP ve PSA'nın immünohistokimyasal yöntemle ortaya konmasının yararlıdır. Bunun ötesinde birtakım çalışmalar PAP ve/veya PSA immün reaksiyonu ile histolojik grade arasındaki ilgiyi araştırırken bazıları prostat kanserinin biyolojik davranışı ile korelasyon kurmaya çalışmıştır (105). Ito ve arkadaşları PAP veya PSA pozitif hücrelerin oranı ile tümörün endokrin tedaviye cevabı arasında korelasyon bulamamıştır (106). Epstein ve arkadaşları ise evre A2 prostat karsinomlu 19 hastada tümör içerisinde fokal olarak zayıf PSA immün reaksiyonları bulunan alanların progresyon gösterdiğini tesbit etmişlerdir (4). Contractor ve arkadaşları da T3 ve T4 evresinde 63 prostat karsinomlu hastada PSA ekspresyonu pozitif olan grubun. negatif olana göre kötü progresyon gösterdiğini saptamışlardır (107).

Çalışmamızın değerlendirdiği noktalardan birisi olan boyanma oranı ve kanser grade'i arasındaki ilgi PSA'ya ilişkin spesifik antikorların ortaya konmasıyla bir takım araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek grade'li kanserlerde zayıf boyanma tesbit edilirken (3,4), bazı çalışmalarda da tam tersi olarak hiç

bir ilişki bulunmadığı gibi her grade'in değişken yapıda boyanma özelliği gösterdiği tesbit edilmiştir (108.109). Farklı iki çalışma grubunda Ford ve arkadaşları tümör grade'nin artması ile PSA boyanma sıklığının azaldığı gözlenmekteyken (3), Pretlow ve arkadaşları tümör grade'i ile kanser grade'i arasında korelasyon bulamamış ve grade'lerin PSA yoğunluğunun çok büyük değişiklikler gösterdiğini belirtmiştir (5). Fakat bahsedilen son grup, çalışmasını ileri evre prostat kanserine sahip 29 hasta ile yapmıştır ve %89'unda Gleason skoru 7 veya daha yukarıdır. Bizim 29 hastalık grubumuzda değerlendirdiğimiz 34 kanser odağından 7'si grade 2, 21'i grade 3 ve 6'sı grade 4 olup grade'in artması ile boyanma oranı arasında korelasyon tesbit edilemediği gibi grade'leri kendi aralarında korele ettiğimizde anlamlı sonuç elde edemedik.

Detaylı morfometrik çalışmalar prostat kanserinde volüm ile grade arasında sıkı bir korelasyon olduğunu tesbit etmiştir. Ayrıca serum PSA'sının tümör volümü ile korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir (110). Bununla birlikte kanser grade'i ile PSA arasında ilgi kesin değildir.

PSA seviyeleriyle Gleason grade'ini karşılaştıran Stamey 102 hastalık grubunda pozitif fakat orta derecede bir korelasyon bulmuştur (111). Partin ve arkadaşları PSA ile Gleason grade'i arasında orta derecede bir korelasyon bulmuşlar fakat PSA seviyesini kanser volümüne göre düzelttiklerinde korelasyonun negatif hale geldiğini görmüşlerdir (112). Sonuçta: klinik olarak lokalize prostat kanserinde evreleme veya volüm tahmin etmede serum PSA düzeyinin sınırlı değeri olduğunu ortaya koyarak, PSA düzeyinin volüm ile direkt . grade ile indirekt ilgili olduğunu savunmuşlardır.

Aihara'nın çalışmasında, klinik olarak lokalize tesbit edilen prostat kanserinde grade 3 varlığı baskın gözükmekte, bunu ikinci sırada grade 4 izlemektedir (110). Sadece

grade 3 ve 4'ün tümör volümleri total tümör volümü ve PSA seviyeleri ile korelasyon göstermektedir. Her grade'in PSA boyanma yoğunluğu, grade'in volümü ile ele alındığında büyük ölçüde grade 3 ve daha az olarak grade 4 serum PSA düzeyinin oluşmasına etkili olmaktadır. Eğer genel ilişki doğru kabul edilirse (1.7ng/ml/cm³ kanser dokusu) 1cm³'den daha az volümde olan tümörler serum PSA düzeylerine etki edemeyecektir, oysa ki PSA'nın üst sınırı 4.0ng/ml'dir. Büyük tümörler için serum PSA seviyesi ve total tümör volümü veya grade 3 volümü arasında güçlü korelasyon vardır.

PSA'nın varlığı veya boyanma yoğunluğu, içeriğini ortaya koymasına rağmen dokudan salınımı ile ilgili bilgi vermez. Pretlow bu amaçla direkt dokuda PSA ölçerek immünohistokimyasal yöntemle korele edip olumlu sonuç almıştır (5). Böylece boyamanın, dokunun PSA üretimini yansıttığı savunulmuştur.

PSA ve grade arasındaki ilişkinin bilinmeyen bir yönü ise PSA'nın sirkülasyona nasıl katıldığıdır. Brawer bunun prostat epitel hücrelerinin bazal membranının ortadan kalkması ile oluştuğunu öne sürmüştür (113).

Bizim çalışmamızda da serum PSA düzeyi ile dokudaki PSA'nın boyanma oranı arasındaki ilgi, serum PSA düzeylerini 3 ayrı grupta kategorize edip boyanma oranları ile karşılaştırılarak incelenmiş fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

SONUC

Lokalize prostat kanserinde, immunohistokimyasal yöntemle dokuda PSA boya oranlarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda:

1) PSA'ya spesifik antikorların kullanılabilir hale gelmesiyle dokuda PSA boyama yöntemi bir kaç istisna hariç dokunun prostatik orijinini ortaya koyar. Bu durum özellikle hem prostata, hem mesaneye yayılmış kötü diferansiye tümörlerin kaynağının belirlenmesinde, metastatik kanserlerde prostatik orijinin ortaya konmasında, multipl organ tutulumuyla giden büyük pelvik kitlelerin natürünün ortaya konmasında geçerlidir.

2) Prostat kanserinde, dokuda PSA boya oranının semikantitatif decelendirme sistemi ile değerlendirilip kanserin grade'i ile karşılaştırıldığında belirgin korelasyon bulunamamış, grade'ler kendi aralarında dahi değerlendirildiğinde değişken boyanma yapısı gösterdikleri tesbit edilmiştir.

3) Dokuda PSA 'nın varlığı ve boyanma yoğunluğu içeriği göstermekte fakat dokudan salınımı ve serum değeri üzerine etkisini yansıtmamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Isaacs. W., Freije, D., Isaacs, S., Walsh, P.: Genetic predisposition to prostate cancer. *Prospectives*, Vol. 6, No. 3, 1996.
- 2) Prostate Cancer. Waltham, Mass: Decision Resources Inc.;1993.
- 3) Ford, T.F., Butcher, D.N., Masters, J.R.W. et al.: Immunocytochemical localisation of prostate specific antigen: Specificity and application to clinical practise. *Brit. J. Urol.*, 57:50, 1985.
- 4) Epstein, J.I. and Eggleston, J.C.: Immunohistochemical localisation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in stage A2 adenocarcinoma of prostate: Prognostic implications. *Hum. Path.*, 15: 853, 1984.
- 5) Pretlow, T.G., Pretlow, T.P., Yang, B., et al.: Tissue concentrations of prostate specific antigen in prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Cancer*, 49: 645, 1991.
- 6) Copcoat M.J.: The management of advanced prostate cancer, 1996.
- 7) Erözenci, N.A.: Prostat kanserinin tedavisinde yeni yaklaşımlar ve Eulexin. Sempozyum, 1996.
- 8) Mc Neal, J.E., Leav I., Alroy, J., et al.: Differential lectin staining of central and peripheral zones of the prostate and alterations in dysplasia. *Am. J. Clin. Path.*, Clin. Path., 89(1): 41-48, 1988.

9) Isaacs, W.B., Coffey, D.S.: Understanding DNA changes in urological cancers. In oncogenes and molecular genetics of urological tumors. (ed.) C.A. Olsson, Churchill Livingstone. New York, pp 3-14, 1992.

10) Pitot H.C.: The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72: 962-970.
Reddy E.P., Reynolds R.K., Santous E., et al.: A point mutation is responsible for acquisition of transforming properties by T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature*, 300: 149-152, 1982.

11) Hall E.J.: From chimney sweeps to oncogenes: the quest for the causes of cancer. *Radiology*: 179: 297-306, 1991.

12) Land, H., Parada, L.F., Weinberg R.A.: Tumorigenic conversion of primary embryonic fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature*, 304: 596-602, 1983.

13) Levine, A.J. and Momand J.: Tumor suppressor genes: the p53 and retinoblastoma sensitivity genes products. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1032:119-136, 1990.

14) Yamomota T., Ikowa S., Akiyama T., et al.: Similarity of protein encoded by human *erb-B2* gene to epidermal growth factor receptor. *Nature*, 319: 230-234, 1986.

15) Connolly, J.M., Rose, D.P.: Production of epidermal growth factor and transforming growth factor by the androgen responsive LNCaP human prostate cancer cell line. *Prostate*: 16:209-218, 1990.

16) Türkeri, L.N., Sakr, W.A., Wykes, S.M., et al.: Comparative analysis of epidermal growth factor receptor gene expression and protein product in benign, premalignant and malignant prostate tissue. *The Prostate*, 25: 199-205, 1994.

- 17) Zhau, H.Y.E., Wan, D.S., Zhiu, J., et al.: Expression of the *cerb-B2* / *neu* protooncogene in human prostate cancer tissues and cell lines. *Mol. Carcinog.*, 5:320-327, 1992.
- 18) Viola M.V., Fromwitz, F., Oravez, S., et al.: Expression of *ras* oncogene *p21* in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 314: 133-137, 1986.
- 19) Hunter, T., Pines, J.: Cyclins and cancer II cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell*, 79: 573-582, 1994.
- 20) Buttyan R., Sawazak, I.S., Benson, M.C., et al.: Enhanced expression of the *c-myc* protooncogenes in high grade prostate cancers. 11.327-337, 1987.
- 21) Fontana, A., Constam, D.B., Frei, K.: Modulation of the immune response by transforming growth beta. *Int Arch Allergy Appl Immunol.*, 99: 1-7, 1992.
- 22) Yang, E.Y., Moses, H.L.: Transforming growth factor 1 induced changes in cell migration, proliferation and angiogenesis in chicken chorioallantoic membrane. *J. Cell Biol.*, 111: 731-741, 1990.
- 23) Narayan, P.: Neoplasms of the prostate gland: İçinde *Smith's General Urology*. Tanagho, E.A., McAninch, J.W. (eds), Practise-Hall International Inc. 14th edition, pp: 392-434, 1995.
- 24) Prostate Cancer. Waltham, Mass: Decision Resources Inc.:1993.
- 25) Hank, G.E., Myers C.E., Scardino, P.T.: Carcinoma of the prostate. İçinde: *Cancer principles and practise of oncology*. Devita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (Eds.). 4th Ed. Philadelphia, PA: JB Lippincoat Co; 1073-1113, 1993.
- 26) Scardino, P.T., Weaver, R., Hudson, M.A.: Early detection of prostate cancer. *Hum. Path.*, 23: 211-222, 1992.

27) Winkelstein, W.Jr., Ernster, R.: Epidemiology and etiology. In Murphy GP (Ed.). Prostate Cancer. Littleton, Massachussets, PGS Publishing, 1-17, 1979.

28) Stamey, T.A., Mc Neal J.E.: Adenocarcinoma of the Prostate. İçinde: Campbell's Urology. Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey T.A., Vaughan, E.D. (Eds.), 6th Ed. WB Saunders Co. 1159-1221, 1992.

29) Thiessen, E.U.: Concerning a familial association between breast cancer and prostate and uterine malignancies. Cancer. 34: 1102-1107,1994.

30) Brown, J.A., Alkaraz, A., Takahashi, S.: Chromosomal aneusomies detected by fluorescent in situ hybridization analysis in clinically localized prostate carcinoma. J. Urol., 152: 1157-1162, 1994.

31) Howell, M.A.: Diet and Cancer. Nutr. Canc. 1: 67-81, 1979.

32) Mettlin, C., Selinhas, S., Natarajan, N., et al.: Beta caroten and animal fats and their relationship to prostate cancer. Cancer, 64: 605-612, 1989.

33) Hsing, A.W., Mc Laughin, J.K., Schuma, L.M., et al.: Diet, tobacco use and fatal prostate cancer: Results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. Cancer Res., 50: 6836-40, 1990.

34) Graham, S., Haughey, B., Marshall, J.: Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. JNCI. 70: 687-692, 1983.

35) Reichman, M.E., Hayes, R.B., Ziegler, R.G., et al.: Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health Nutrition Examination Survey Epidemiology Follow-up Study. Cancer Res., 50: 2311-15, 1990.

36) Pagano, F., Zattoni, F., Vienello, F., et al.: Is there a relationship between benign prostate hyperplasia and prostate cancer? Eur. Urol., 20 (Suppl): 31-35, 1991.

37) Huggins, C., Hodges, C.R.: Studies on prostatic cancer, effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1: 293, 1941.

38) Murphy, W.M., Gatta, J.F.: Diseases of the prostate gland and seminal vesicles. İçinde. *Urological Pathology*. Murphy, W.M. (Ed.). WB Saunders Co.. 147-218. 1989.

39) Stamey, T.A., Mc Neal, J.F.: Adenocarcinoma of the prostate. İçinde: *Campbell's Urology*. Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan, E.V. (Eds.). 6th Ed. WB Saunders Co.. 1159-1221, 1992.

40) Drago, J.R., Mostafi, F.K., Lee, F.: Introductory remark and workshop summary. *Urology*, 39: 2-7, 1992.

41) Epstein, J.I.: Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: Prognostic influences of stage, tumor volume, grade and margins of resection. *Sem. Oncol.*: 21: 527-541, 1994.

42) Franks, L.M.: Latent carcinoma of the prostate. *J. Path. Bact.* 68: 603-616, 1954.

43) Mc Neal, J.E., Villers, A.A., Redwine, E.A., et al.: Histologic differentiation, cancer volume and pelvic node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 66: 1225-33, 1990.

44) Mc Neal, J.E., Botswick, D.G., Kindrachuk R.A., et al.: Patterns of progression in prostatic carcinoma. *Lancet*, 1:60-3, 1986.

45) Stamey, T.A., Mc Neal, J.E., Freiha, F.S., et al.: Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J. Urol.*, 139: 1235-41, 1988.

46) Tribukait. B.: Rapid flow cytometry of prostatic fine needle aspiration biopsies. İçinde Karr, J.P., Coffey, D.S., Gardner, W.Jr. (eds.): Prognostic cytometry and cytopathology of prostate cancer. New York, Elsevier Science Publishing, pp: 236-242, 1989.

47) Tavares. A.S., Costa. J., Costa. M.J.: Correlation between ploidy and prognosis in prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 109: 676-679, 1973.

48) Narayan,P.: Neoplasms of prostate gland. İçinde Smith's General Urology. Tanagho. E.A., McAninch. J.W. (eds.), Practise-Hall Intenational Inc. 14th. edition. pp.392-434.1995.

49) Johansson J.E.: Expectant management of early stage prostatic cancer. Swedish experience. *J. Urol.*, 152: 1753-6, 1994.

50) George. N.J.R.: Naturel history of localized prostatic cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet*. 1: 494-497. 1988.

51) Hanash. K.A., Utz. D., Cook, E.N., et al.: Carcinoma of the prostate: A 15 year follow-up. *J.Urol.*, 107: 450-453. 1972.

52) Oesterling. J.E.: Prostate specific antigen: a critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*. 145: 907. 1991.

53) Ablin. R.J., Soanes, W.A., Bronson. P., et al.. Precitating antigens of normal human prostate. *J. Reproduc. Fert.*, 22:573, 1970.

54) Hara. M., Inoue. T., Fukuyara, T.: Some physio-chemical characteristics of gammaseminoprotein, an antigenic componenet specific for human seminal plasma. *Jap. J. Legal Med.*, 25:322.1971.

- 55) Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P., et al.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.* 17:159, 1979.
- 56) Kuriyama, M., Wang, M.C., Papsidero, L.D., et al.: Quantitation of prostate specific antigen in serum by asensitive enzym immunoessay. *Cancer Res.*, 40. 4658.1980.
- 57) Nadji, M., Tabei, S.Z., Castro, A., et al.: Prostatic specific antigen: an immunohistologic marker for prostate neoplasms. *Cancer*, 48:1229,1981.
- 58) Ban, Y., Wang, M.C., Watt, K.W.K., et al.: The proteolytic activity of human prostate specific antigen. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 123:482. 1984.
- 59) Dube, J.Y., Lazuro, C. and Tremblay, R.R.: Dog prostate, arginine esterase is related to human prostate specific antigen. *Clin. Invest. Med.*, 9:51.1982.
- 60) Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., et al.: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. *New Eng. J. Med.*, 317:909, 1987.
- 61) Oesterling, J.E., Chan, D. W., Epstein, J.I., et al.: Prostate specific antigen in the preoperative evaluation of localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol.* 139: 766, 1988.
- 62) Alan, W.P., and Oesterling, J.E.: The clinical usefulness of prostate specific antigen. Update 1994. *J. Urol.*, 152: 1358-1368, 1994.
- 63) Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., et al.: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J. Urol.*, part 2. 147: 815, 1992.
- 64) Kalish, J., Cooner, W.H., Graham, S.D.: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 44: 199-205. 1994.

65) Lepor. H., Wang, B., Shapiro, E.: Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate specific antigen levels. *Urology*, 44: 199-205,1994.

66) Blackwell, K.L., Bostwick, D.G., Wyers, R.P., et al.: Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: The influence of prostate specific antigen density. *J. Urol.*, 151: 1556-1570, 1994.

67) Carter. H.B., Pearson, J.D., Metter, E. J., et al.: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 267: 2215, 1992.

68) Carter. H.B., Pearson, J.D., Wacliwew, X., et al: PSA variability in men with BPH. *J. Urol.*, 151: 312 A Abstract. 1994.

69) Herbert. J.R., George, G.K., Oesterling, J.E.: Prostate specific antigen: Critical issues for the practising physician. *Mayo clin. proc.*, 69: 59-68, 1994.

70) Carter. H.B., Pearson. J.D., Metter. E.J., et al.: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 267: 2215, 1992.

71) Catalona. W.J., Smith. D.S., Ratliff, T.J. et al.: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Eng. J. Med.*, 324: 1156,1991.

72) Oesterling. J.E., Chute, C.G., Jacobsen, S.J., et al.: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J. Urol.*, 149: 412 A, Abstract. 1993.

73) Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., et al.: Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860, 1993.

74) Gershagen, S., Schoen, S., Cockett, A.T.K.: Characterization of prostatic production of alpha-1-antichymotrypsin and its implications on the regulation of prostate specific antigen. *J. Urol.*, 151: 366 A, Abstract, 1994.

75) Lilja, H., Bjork, T., Abrahamsson, P., et al.: Improved separation between normal, benign prostatic hyperplasia (BPH) and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (F), complexed (C) and total concentrations (T) of prostate specific antigen (PSA). *J. Urol.*, 151: 400 A, Abstract, 1994.

76) Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Klee, G.G., et al.: Free, complexed and total serum PSA: Establishment of age specific reference ranges using newly developed immunofluorometric assays (IFMA). *J. Urol.*, 151: 311 A, Abstract, 1994.

77) Bluestein, B., Tewari, P., Zhou, A., et al.: Evaluation of changing ratio of complexed and free forms of prostate specific antigen (PSA) as an indicator of failed therapy or disease progression. *J. Urol.*, 151: 472 A, Abstract, 1994.

78) Bjartell, A., Bjork, T., Matikainen, M., et al.: Production of alpha-1-antichymotrypsin by PSA containing cells of human prostate epithelium. *Urology*, 42: 502-510, 1993.

79) Carter, H. B., Pearson, J.D., Waclawiw, Z., et al.: Prostate specific antigen variability in men without prostate cancer: Effect of sampling interval on prostate specific antigen velocity. *Urology*, 45:591, 1995.

80) Stamey, T.A., and Kabalin, J.N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 141: 1070, 1989.

81) Goldrath, D.E., Meissing, E.M.: Prostate specific antigen: Not detection detectable despite tumor progression after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 142: 1082. 1989.

82) Takayama, T., Krieger, J.N., True, L.D., et al: Recurrent prostate cancer despite undetectable prostate specific antigen. *J. Urol.*, 148: 1541, 1992.

83) Partin, A.W., Pound, C.R., Clemens, J.O., et al.: Prostate specific antigen after anatomic radical prostatectomy: The John Hopkins experience after ten years. *Urol. Clin. North Am.*, 20:713. 1993.

84) Hudson, M., Bahnson, R.R., Catalona, W.J.: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Urol.*, 142:1011, 1989.

85) Johansson J.E., Adami, H.O., Andersson, S.O., et al.: High 10 year survival rate in patients with early untreated prostatic cancer. *JAMA*, 167: 2191, 1992.

86) Johansson J.E.: Natural history in early primary untreated prostatic carcinoma. *Urology*, 43: 2,1994.

87) Chodak, G.W., Thistedt, R.A., Gerleer, G.S., et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 330: 242-248, 1994.

88) Rioja, L.A., Sanz, J.: Carcinoma of prostate. General concepts. *Sem. Oncol.*, (suppl 6) 5: 2-8, 1996.

89) Schmid, H.P., Mc Neal, J.E., Stamey, T.A.: Observations on doubling time of prostate cancer: The use of serial PSA in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, 71: 2031, 1993.

90) Frohmüller, H., Theiss, M., Wirth, M.P.: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: Long term follow-up of 115 patients. *Eur. Urol.*, 19: 279-283, 1991.

91) Ritchie, A.W.S., Dorey, F., Layfield, L.J., et al: Relationship of DNA content to conventional prognostic factors in clinically localized carcinoma of the prostate. *Brit. J. Urol.*, 33: 17-20, 1988.

92) Smith, J.A.Jr.: Patient selection for radical prostatectomy. *Urology*, 33: 17-20, 1989.

93) Dillioğlu, Ö., Miles, B.O., Scardino, P.T.: Current controversies in the management of localized prostate cancer. *Eur. Urol.*, 28: 85-101, 1995.

94) Zinke, H., Oesterling, J.E., Blute, M.L., et al: Long term results after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 152: 1850-57, 1994.

95) Gibbons, R.P., Cornea, R.J., Brannen, G.E., et al: Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Long term results. *J. Urol.*, 141: 655-56, 1989.

96) Chalet, L. and Wolf, W.J.: The properties of streptavidin, a biotin-binding protein produced by *Streptomyces*. *Arch. Biochem. Biophys.* 106: 1-5, 1964.

97) Kuhlman, W.D. and Krischan, R.: Resin embedment of organs and postembedment localization of antigens by immunoperoxidase methods. *Histochem.* 72: 377-389, 1981.

98) Naritoku, W.Y. and Taylor, C.R.: A comparative study of the use of the monoclonal antibodies using three different immunohistochemical methods: An evaluation of monoclonal and polyclonal antibodies against human prostatic acid phosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* 30:253-260, 1982.

99) Pedraza, M., Mason, D., Doslu, F.A.: Immunoperoxidase methods with plastic embedded materials. *Lab. Med.* 15(2): 113-115,1984.

100) Woods, G.S., Warnke, R.: Suppression of endogenous avidin-binding activity in tissues and its relevance to biotin-avidin detection system. *J. Histochem.* 29(10): 1196-1204. 1981.

101) Mc Cormack, R.T., Rittenhouse, H.G., Finlay, J.A., et al: Molecular forms of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology.* 45: 729,1995.

102) Clement, J. and Mukhtar, A.: Glandular kallikreins and prostate specific antigen are expressed in the human endometrium. *J. Clin.Endocr. Metab.* 78: 1536,1994.

103) Elgamal, A.A., Ectors, N.L., Sunardhi-Widyaputra, S., et al: Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer overestimation. *J. Urol.* 156: 464-468,1991.

104) Kırkalı, Z., Mungan, U., Yörükoğlu, K.: Prostat Kanseri Patolojisi: İçinde. *Prostat Kanseri Güncel Yaklaşımlar Seminer Notları.* Erözenci, N.A., İstanbul. 1997.

105) Sakai, H., Yogi, Y., Minami, Y., et al.: Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase immunoreactivity as prognostic indicators of advanced prostatic carcinoma. *J. Urol.* 149: 1020-23, 1993.

106) Ito, H., Yamaguchi, K., Sumiya, H., et al.: Histochemical study of R 1881-binding protein, prostate acid phosphatase, prostate specific antigen and r-seminoprotein in prostatic cancer. *Eur. Urol.* 12:49, 1986.

107) Contractor, H., Rüschoff, J., Hanisch, J. et al.: Silver-stained structures in prostatic carcinoma: evaluation of diagnostic and prognostic relevance by automated analysis. *Urol. Int.*, 46: 9, 1991.

108) Zagars, G.K., Sharman, N.E. and Babaian, R.J.: Prostate specific antigen and external beam radiation therapy in prostate cancer, 67: 412, 1991.

109) Greskovich, F.J., Johnson, D.E., Tenney, D.M., et al.: Prostate specific antigen in patients with clinical stage C prostate cancer: Relation to lymph node status and grade. *J. Urol.*, 145: 798, 1991.

110) Aihara, M., Lebovitz, R.M., Wheeler, T.M., et al.: Prostate specific and Gleason grade: An immunohistochemical study of prostate cancer. *J. Urol.*, 151:1558-64, 1994.

111) Stamey, T.A., Kabalin, J.N., Mc Neal, J.E., et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 141: 1076, 1989.

112) Partin, A.W., Carter, H.B., Chan, D.W., et al.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J. Urol.*, 143:747, 1990.

113) Brawer, M.K., Rennels, M.A., Schifman, R.A. and Nagle, R.B.: Significance of prostate specific antigen in men undergoing prostate surgery for benign disease. *Amer. J. Clin. Path.*, 89: 428, 1988.