

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA Ki-67 VE
p53'ÜN İMMUNHİSTOKİMYASAL
EKSPRESYONLARININ TANI VE
DERECELENDİRMEDE (GRADELEME) ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu SİZGEN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. İlyas ÖZARDALI**

**ŞANLIURFA
2009**

ARZU SİZGEN

PATOLOJİ

UZMANLIK

ŞANLIURFA -2009

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA Ki-67 VE
p53'ÜN İMMUNHİSTOKİMYASAL
EKSPRESYONLARININ TANI VE
DERECELENDİRMEDE (GRADELEME) ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Arzu SİZGEN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. İlyas ÖZARDALI**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 56/09 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2009**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanı olarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez hocam Doç. Dr. İlyas ÖZARDALI'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. Muharrem BİTİREN, Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR ve asistanlığım süresinin önemli bir kısmında yanımda olan, daha sonra ayrılan Doç. Dr. Z. Füsun BABA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Levent YILDIRIM, Dr. Özgül VURUPALMAZ, Dr. Zeynep TARİNİ, Dr. Sezen KOÇARSLAN, Dr. Hüseyin METİNEREN, laboratuvarımızda görev yapan teknisyenlerimiz İsmail ÇETİNTAŞ, Vedat AKSU, Fedai AKPOLAT ve biyolog Dilnur DİNÇOĞLU'na teşekkür ederim.

Ve büyük fedakarlıklarla beni okutan ve bugünlere gelmeme vesile olan anneme saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
2.4.4.3. Histolojik Grade	33
2.4.4.4. Ameliyat Öncesi Serum PSA Düzeyi	34
TEŞEKKÜR	I
2.4.4.5. Cerrahi Sınırların Tutulumu	34
İÇİNDEKİLER	II
2.4.4.6. Lokal Yayılım (Ekstraprostatik yayılım ve vesiküla seminalis tutulumu)	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ	V
2.4.4.7. Pelvik Lenf Nodu Değerlendirmesi	35
KISALTMALAR	VI
2.4.4.8. Lenfovasküler İnvazyon	36
ÖZET	VII
2.4.4.9. Perinöral İnvazyon	36
ABSTRACT	VIII
2.4.4.10. Tümör Volümü	36
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.5. Ki-67	37
2. GENEL BİLGİLER	3
2.6. P53	38
2.1. Embriyoloji	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.2. Anatomi	3
4. BÜLGULAR	42
2.3. Histoloji	7
5. TARTIŞMA	50
2.4. Prostat Tümörleri	12
6. SONUÇ	56
2.4.1. Adenokarsinom	14
7. KAYNAKLAR	57
2.4.1.1. Epidemiyoloji	14
2.4.1.2. Etyoloji	15
2.4.1.3. Klinik Özellikler	17
2.4.1.4. Lokalizasyon	19
2.4.1.5. Patolojik Özellikler	19
2.4.1.6. Gradeleme	23
2.4.2. Prostat Adenokarsinomunu Taklit Eden Benign Lezyonlar	26
2.4.3. Prekanseroz Lezyonlar	28
2.4.3.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)	29
2.4.3.2. Atipik Adenomatöz Hiperplazi (Adenozis)	30
2.4.4. Prognostik Faktörler	30
2.4.4.1. Klinik Evre	31
2.4.4.2. Patolojik Evre	33

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 2.1. Prostatın zonal anatomisi	5
Şekil 2.2. Kollojenöz mikronodül	20
Şekil 2.3. Gleason Gradeleme standart şeması	25
Şekil 4.1. Gleason skor 3+3=6 olan prostat karsinomu (HEx100)	46
Şekil 4.2. Gleason skor 5+4=9 olan prostat karsinomu (HEx100)	46
Şekil 4.3. Gleason skor 4+3=7 olan prostat karsinomu (HEx100)	47
Şekil 4.4. p53 ile (+) 3 boyanma yoğunluğu (x200)	47
Şekil 4.5. p53 ile (+) 2 boyanma yoğunluğu (x200)	48
Şekil 4.6. Tümöre komşu HPİN odağında (+) 2 boyanma yoğunluğu gösteren p53 pozitifliği (x200)	48
Şekil 4.7. p53 ile (+) 2 boyanma yoğunluğu (x400)	49
Şekil 4.8. Ki-67 ile (+) 1 boyanma yoğunluğu (x200)	49

TABLO LİSTESİ

TABLO NO	SAYFA
Tablo 2.1. Prostat tümörlerinin histolojik sınıflandırması (WHO 2004)	12
Tablo 2.2. Adenokarsinomun tanısal kriterleri	19
Tablo 2.3. Adenokarsinomu taklit eden benign lezyonların sınıflaması	26
Tablo 2.4. Prostat adenokarsinomlarını taklit eden benign lezyonların Gleason paternlerine göre gruplandırılması	27
Tablo 2.5. Prostat karsinomunun klinik TNM sınıflandırması	32
Tablo 4.1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	42
Tablo 4.2. Olguların diferansiyasyonuna göre dağılımı	42
Tablo 4.3. P53 pozitif olgular	43
Tablo 4.4. P53 pozitif olguların diferansiyasyona göre dağılımı	43
Tablo 4.5. Olgularda P53 boyanma yoğunluğu ile diferansiyasyon arası ilişki	44
Tablo 4.6. Ki-67 pozitif olgular	44
Tablo 4.7. Ki-67 pozitif olguların diferansiyasyona göre dağılımı	45
Tablo 5.1. Değişik tümörlerde bildirilen p53 pozitifliği	52
Tablo 5.2. Değişik serilerde Gleason skoru ile pozitif p53 immünoreaktivite ilişkisi	52

KISALTMALAR

AMACR: Alfa Metilaçil Coa Rasemaraz

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

CAP: College of American Pathologist

DAB: Diamino Benzen

HE: Hematoksilen & Eozin

HPİN: High Grade (Yüksek Grade) Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

ISUP: International Society of Urologic Pathologists

PAP: Prostatik Asit Fosfataz

PAS: Periodik Asit Schiff

PBS: Fosfat Buffer Solusyonu

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

PİN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PSA: Prostat Spesifik Antijen

RP: Radikal Prostatektomi

TNM: Tümör Nod Metastaz

TRUS: Trans Rektal Ultrasonografi

TUR: Trans Üretral Rezeksiyon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA Kİ-67 VE P53'ÜN İMMUNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ TANI VE DERECELENDİRMEDE (GRADELEME) ÖNEMİ

Amaç: Çalışmamızda farklı diferansiyasyon derecelerine sahip prostat kansinimleri arasında p53 ve Ki-67 boyanma ile farklılık olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada, 2004-2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında prostat adenokarsinomu ve prostatik intraepitelyal neoplazi tanısı almış 64 olgu incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda tüm olgular p53 ve Ki-67 markırları ile değerlendirmeye alındı. P53 ile yapılan çalışmada 64 olgudan 8 tanesinde pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik oranı % 12,5'dir. İyi ve orta diferansiye olgularda boyanma izlenmezken, az diferansiye olguların % 27,6'sında pozitiflik saptandı. Bir olguda tümör çevresinde yüksek gradeli prostatik intraepitelyal neoplazi alanında orta şiddette boyanma gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda p53 ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$).

Ki-67 ile yapılan çalışmada sadece 4 olguda pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik oranı % 6,25'tir. Pozitiflik az diferansiye olgularda izlendi. Ki-67 boyanma ile diferansiyasyon arası ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,036$).

Sonuçlar: Çalışmamızda, yüksek gradeli prostat kansinimlerinde Ki-67 ve p53 ile boyanma saptandı. Diğer olgularda her iki markır da negatif bulundu. Bu markırların diğer parametrelerle birlikte çalışıldığında, tümör grade'ini belirlemede faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat, adenokarsinom, immunohistokimya, P53, Ki-67

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSIONS OF KI-67 AND P53 IN DIAGNOSE AND GRADING IN PROSTATE ADENOCARCINOMA

Objective: In the present study, we tried to show if there is a difference with p53 and Ki-67 staining between prostate carcinomas of various differentiation grades.

Methods and Materials: In this study, we investigated 64 cases diagnosed with prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia between 2004-2009 in the Pathology Department of Harran University Faculty of Medicine.

Findings: In our study, All the cases were examined with p53 and Ki-67 markers. In the study done with p53, of 64 cases, 8 had positivity and the general positivity percentage was 12,5%. No staining was observed in well and moderate differentiated cases while positivity was seen in 27,6% of poor differentiated cases. In one cases, staining of medium charecter was found in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia area around the tumour. As the result of statistical analysis, a significant correlation was observed between p53 and tumour differentiation ($p=0,001$).

As for the Ki-67 study, only 4 cases had positivity and general positivity was 6,25%. Positivity was seen in poor differentiated cases. The correlation between Ki-67 staining and differentiation was statistically significant ($p=0,036$).

Results: In our study, staining was found with Ki-67 and p53 in high grade prostate carcinoma. Both markers were negative in the other cases. It is concluded that, when these markers are studied along with other parameters, they can be useful in determining tumour grade.

Key words: Prostate, adenocarcinoma, immunohistochemistry, P53, Ki-67.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat karsinomu erkeklerde en sık görülen iç organ kanseridir ve kanser ölümlerinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı alır. Her yıl tanı alan prostat karsinomlu hasta sayısı artmaktadır. 2004 yılında Amerika'da 230.110 yeni vaka bildirilmiştir (1). Vakaların çoğunluğu otopsi materyallerindeki yapılan çalışmalarda veya başka bir nedenle alınan cerrahi doku örneklerinde tesadüfi olarak saptanmaktadır (2).

Prostat karsinomu görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Tipik olarak 50 yaş üstü erkeklerin hastalığıdır. Klinikte yapılacak çeşitli incelemeler, hastaların prostat kanseri açısından değerlendirilmesinde faydalı olmasına rağmen, şüpheli olgularda prostat kanserinin kesin tanısı prostat iğne biopsisi örneklerinin patolojik incelenmesi ile yapılmaktadır. Patolojik incelemede tümör tanısının yanında, diğer prognostik bazı parametrelerin ve tümörün gradelemesi de yapılabilmektedir.

Prostat karsinomu ve benign prostat lezyonlarının ayırımında kimi olgularda rutinde uygulanan hematosilen eozin boyaması ile yapılan histopatolojik inceleme yetersiz kalmaktadır. Bu olgularda son yıllarda çeşitli markırlarla yapılan immunhistokimyasal inceleme yaygın olarak rutinde kullanılmaya başlanmıştır. Bunların içinde en yaygın kullanılanlar high moleküler keratin, P63 ve Alfa Metilaçil Coa Rasemazar (AMACR) dir. Bu markırların yanında literatürde prostat karsinomunun benign prostatik lezyonlardan ayırımında değerli olabileceği düşünülen çeşitli markırlarla çok sayıda çalışma yapılmıştır (2,3,4).

Prostat karsinomlarında literatürde çeşitli prognostik parametreler bildirilmiştir (tümör volumu, klinik stage, lokal invazyon, hücre proliferasyonu, p53, histolojik grade vs). Bunların içinde en önemlilerinden birisi histolojik grade (tümör diferansiyasyonu) dir. Günümüzde prostat kanserlerinin gradelendirilmesinde yaygın olarak Gleason sistemi kullanılmaktadır (2,3,5,6,7).

Bu çalışmanın amacı, farklı diferansiyasyon derecelerine sahip prostat karsinomları arasında immunohistokimyasal yöntemle tesbit edilen p53 ve Ki-67 boyanma skorları arasında farklılık olup olmadığının gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Prostat fetal gelişimin üçüncü ayı süresince ilk kez görülür ve ürogenital sinüsten gelişimine başlar. Gelişim dihidrotestesteron tarafından yürütülür. Beş epitelyal tomurcuk, verumontanumun her iki kenarında ürogenital sinüsün arka tarafında iki yoldan şekillenir ve bunlar sonradan prostatı şekillendirmek üzere mezenşime hareket ederler (8). Alt tomurcuklar endodermal orjinli görünen prostatın dış zonunu şekillendirirken, üst iki tomurcuk iç zonu şekillendirir. Her iki prostat zonu, üretra etrafında konsantrik daireler şeklinde gelişir. Merkezi kısımda bulunan ejakülatör duktuslar ve etrafındaki mezenşimal doku mezonefrik kanal (Wollfian duktus) kökenlidir. Bundan dolayı prostat çift embriyonik orjine sahiptir (9).

2.2. Anatomi

Prostat mesane boynu ile ürogenital diafram arasında, gerçek pelviste yer alan glandüler doku (% 70) ve nonglandüler dokudan (% 30) oluşan bir bezdir. Erişkin bir erkekte 20 gr ağırlığında olup, armut şeklindedir. Prostatın ağırlığı ve diferansiyasyonu testiste sentezlenen androjenik hormonlara bağlıdır (3). Transvers çapı bazalde 4 cm, anteroposterior çapı 2 cm, vertikal çapı 3 cmdir. Mesanenin arka alt yüzünde, simfizis

pubisin alt sınırının arkasında ve rektumun önünde yer alır. Koni şeklinde olup apeks, bazis, posterior, anterior ve iki inferolateral yüzeylere sahiptir (10).

Bazis (bazis prostate) adı verilen tabanı yukarda mesane boynu ile, apeks adı verilen tepesi aşağıda olup ürogenital diaframın süperior fasiasıyla ilişkilidir. Posterior yüzey, transvers olarak düz ve vertikal olarak konveks şekildedir (11). Posterior olarak prostat ve vezikula seminalisler rektumdan Denonviller fasiası olarak bilinen ince bağ doku tabakası ile ayrılır (12). Anterior yüzey dar ve konveks olup, simfizis pubisten 2 cm uzaklıkta bulunur ve aradaki boşluk gevşek adipoz doku ve zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ile doldurulur. Anterior yüz puboprostatik ligamentlerle pubik kemiğe tutunur. Lateral yüzeyler levator ani kasının anterior kısmıyla ilişkilidir (11).

Prostatik üretra, prostat apeksi ve mesane boynu arasında orta noktada posterior duvarda öne doğru 35 derecelik açılanma yapar. Açılanma değişkendir ve benign prostat hiperplazili erkeklerde daha fazladır. Verumontanum denilen bu bölge, üretrayı proksimal ve distal segmentlere ayırır. Sağ ve sol vas deferensler ile iki ejakulator duktus verumontanum lateraline açılır (13,14).

Prostatın arter, ven, lenfatik ve sınırları ise şu şekildedir:

Arterleri: A. Vezikalis İnferior, A. Pudenda İnterna, A. Rektalis Media

Venleri: Venöz drenajını baziste ve yanlarda bulunan, fasial kılıf ve prostat kapsülü arasında bulunan prostatik venöz pleksustan sağlar. Bu venler internal iliak venlere drene olurlar (11).

Lenfatikleri: Lenfatikleri internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülür.

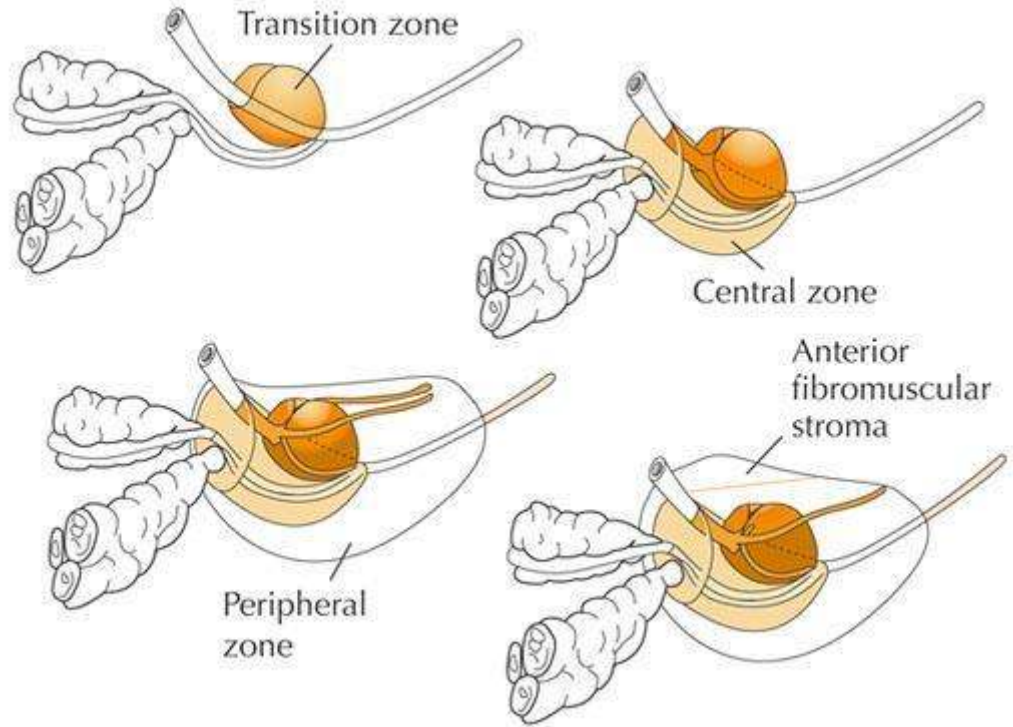
Sınırları: Plexus hipogastrikus'tan gelir ve organın içine girerek dağılır. Zengin sempatik ve parasempatik sinir yapısına sahiptir (2,15).

Zonal anatomi:

Orta hattın palpasyonuna dayanarak sağ ve sol lobtan söz edilse de teorik olarak prostat iç zon (periüretral) ve dış zon (kortikal) diye ikiye ayrılır. Genellikle iç zon başlıca benign prostat hiperplazisinin, dış zon ise karsinomun geliştiği bölgelerdir. Ancak bazı karsinomlar iç zonda, benign prostat hiperplazi nodülleri de dış zonda oluşabilir (3,10).

Lowsley klasifikasyonuna göre prostat 5 loba ayrılır: Anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral (15). McNeal (1981) bu modeli geliştirmiş, glandüler

ve nonglandüler komponentleri tanımlamıştır. Glandüler prostat dokusunu transizyonel zon, periferal zon, santral zon oluştururken; nonglandüler prostat dokusunu anterior fibromuskuler stroma, preprostatik sfinkter, çizgili kastan oluşan sfinkter ve prostat kapsülü oluşturur (10,13).



© Current Medicine

Şekil 2.1. Prostatın zonal anatomisi (16)

A) Glandüler prostat dokusu: Ejakülatör duktus ve prostatik üretra ilişkisine göre glandüler prostat dokusu 3 zona ayrılır:

1) Periferal zon: Prostat dokusunun yaklaşık % 70'ini oluşturur. Bazis bölgesinde santral ve transizyonel zonu sararken, apekte posterior, posteriolateral ve lateral yöne uzanarak distal üretrayı sarar. Karsinom, prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) ve inflamasyonun en sık görüldüğü alandır (10).

2) Santral zon: Normal prostat volümünün % 25'ini oluşturan, apeksi verumontanumda, tabanı mesane boynunda olan koni şeklinde bir bölümdür. Prostat tabanının çoğunluğunu oluşturur.

3) Transizyonel zon: Normal prostat volümünün % 5-10'unu oluşturur. Prostatik üretranın iki yanında bulunan, genellikle simetrik olan iki lobtan oluşur. Bu zonun önemi benign prostat hiperplazisinde (BPH) en çok tutulan bölge olmasından dolayıdır (10,17).

B) Nonglandüler prostat dokusu: Tüm prostat dokusunun 1/3'ünü oluşturur. Anterior fibromuskuler stroma, preprostatik sfinkter, çizgili kastan oluşan sfinkter ve prostat kapsülünden oluşur (13).

1) Anterior fibromuskuler stroma: Prostatik üretranın anteriorunda yer alır. Elastin, kollajen, düz ve çizgili kaslardan oluşur. Düz kas lifleri, prostat tabanında mesane boynuna ait liflerle karışır. Apekte ise, eksternal sfinktere karışan düz ve çizgili kas lifleri içerir. İç kısımda preprostatik sfinkter, transizyonel zon ve çizgili sfinkterle bağlantılıdır. Mesane boynunda görülen düz kas hücrelerinin kompakt liflerine benzer, fakat düz kas liflerinin dizilimi gelişigüze'dir. Bu lifler eksternal yüzeyinin pürüzlü olması ve kalınlığıyla prostat kapsülünden ayrılır (8,10,13).

2) Preprostatik sfinkter: Mesane boynunda, proksimal üretra çevresinde düz kas liflerinden oluşan silindirik şeklinde bir yapıdır. Bu sfinkter, ejakülasyon sırasında distal üretral segmentten seminal sıvının geri akışını engeller. Bunu proksimal üretral segmenti kapatarak yapar. Üretra dorsalinde kompakt yapıdadır ve santral zon glandülerinden periüretral doku ile ayrılır (10,13).

3) Çizgili kastan oluşan sfinkter: Verumontanum ve prostat apeksi arasında küçük, uniform ve çizgili kas liflerinin sıkışmasından oluşmuş sfinkterdir. Prostat apeksi aşağısında üretral sfinkter ile devam eder. Sfinkterin gelişim derecesi ve anatomik ilişkisi, prostatlar arasında farklılıklar gösterir. Prostatik üretranın uzunluğunun büyük bir kısmını sfinkterik kas oluşturur (13).

4) Prostatik kapsül: Gerçek bir kapsülden ziyade fibromuskuler stromanın periferde yoğunlaşmasından ibarettir (11). Kapsül 0,5 ile 3 mm kalınlığındadır ve inkomplet yapıdadır. Prostat apeksinde anterolateral bölgede kapsül ortadan kalkar ve buradaki glandüler doku, anterior fibromuskuler stroma distal lifleri ve çizgili sfinkter ile karışır (13).

Kapsül içte düz kas liflerinden, dışta kollajenöz membrandan oluşur. Fibröz ve kas dokusu oranları alandan alana farklılık gösterir (10). İçte periasiner düz kaslarla transvers düz kaslar karışır ve ikisi arasında makroskobik ve mikroskobik ayırım

yapılamaz. Prostatın posterior yüzünde (rektal) kapsül kalınlığı Denonvillier's fasiasıyla karıştığı için artar (13). Düz kas lifleri, Denonvillier's fasiasında farklı uzunlukta bulunabilirse de genellikle yönü vertikaldir. Mesane boynunda kapsül bulunmaz ve stroma mesane boynu düz kas lifleriyle iç içe geçer (17).

2.3. Histoloji

Prostat fibromuskuler stroma içerisinde prostatik glandlardan ve duktuslardan oluşan bir organdır. Prostatik glandlar 3 grupta incelenir:

- 1) Büyük duktuslarla üretraya açılan ana prostatik glandlar
- 2) Kısa duktuslarla üretra içine açılan submukozal glandlar
- 3) Üretra içine direkt açılan mukozal glandlar

Duktus ve asinusler organın glandüler komponentini oluşturur. Duktuslar, büyük (primer, major, ekstretuar) ve periferik (sekonder, minör) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Duktus ve asinus arasındaki ayırım primer olarak küçük büyütmede yapılır. Duktuslar dallanma yapan uzun tübüler yapılar şeklinde iken, asinuslar lobuler üniteler halinde gruplanma yapan yuvarlak, daha kompleks bez yapılarından oluşur. Küçük duktuslar enine kesitlerde asinuslarla karışabilir (8,10,11).

Her zon içinde duktus ve asinilerin çapı, dizilme şekilleri, histolojik görünüşleri farklıdır. Periferal zonun duktus ve asinileri irregüler boyut ve şekildedir, asiniler dallanmalar gösterir. Bu zonda gevşek, ince fibriler kollajen doku içeren alanlarla çevrelenmiş kas liflerinden oluşan bol stroma vardır. Dallanmalar gösteren glandüler yapılar arasında stroma boldur (13).

Transizyonel zon glandları periferal zon glandlarına benzer. Periferal ve transizyonel zonun duktus ve asinileri genellikle 0,15-0,3 mm çapındadır ve epitelyal kenarların belirgin ondülasyon göstermesinden dolayı tamamen sirküler değildir, basit yuvarlak konturlara sahiptir. Transizyonel zon stroması, daha kompakttır ve birbiriyle çaprazlaşan düz kas lifleri içerir. Bu zonun stroması, preprostatik sfinkter stroması ve anterior fibromuskuler stromayla karıştırılabilir. Periferal ve transizyonel zonda epitelin

stromaya oranı 1/1'dir. Bu iki zon arasındaki sınır çoğunlukla belirsizdir, cerrahi sırasında iki zon ayrılamaz (13).

Santral zon duktus ve asinileri, diğer zonlara göre daha büyüktür. Çapları 0,6 mm veya daha fazladır. Santral zon duktus ve asinileri prostat bazalinde kapsüle doğru daha geniş olmaya başlarlar ve burada çapları 1 mm'yi bulur, yoğunlukları da artar. Glandlar belirgin intraluminal projeksiyonlar gösterirler. Üretra yakınında ise, duktusları daha az dallanma gösterir ve belirgin histolojik özellikler sergilemezler. Bu nedenle verumontanum bazali yakınındaki transvers plan kesitlerde tanınamayabilir. Santral zon stroması kompaktır ve düz kas liflerinden oluşur. Bu zon iğne biopsilerinde, prostat bazisiyle sıkıca sınırlandığı için sıklıkla örneklenemez (11,13,17).

Prostat histolojik olarak epitelyal ve stromal hücrelerden oluşur. Glandüler prostatın epitelyal komponenti 4 hücre tipinden oluşur:

- 1) Bazal hücreler
- 2) Sekretuar hücreler
- 3) Nöroendokrin hücreler
- 4) Transizyonel hücre epiteli (ürotelyum)

Bazal hücreler: Prostat epitelinin proliferatif kompartmanını temsil eder. Normal prostatta sekretuar hücreler bazal hücrelerden 3 kat fazla olmasına rağmen, proliferatif bazal hücreler proliferatif benign epitelin % 70-80'ini oluşturur. Her zonda proliferasyon indeksi sekretuar hücrelerde % 0,1 iken, bazal hücrelerde % 1'dir (13).

Bazal hücreler sıklıkla yuvarlak veya oblik hücreler olarak gözlenir; fakat basıklaşmış, spindle, kuboidal ve triangüler şekilde de olabilirler. Hiperkromatik nükleus ve az, yoğun sitoplazmaya sahiptirler. Bazal hücrelerin immün fenotipi, luminal hücrelerden farklıdır. İmmunohistokimyasal olarak sitokeratinlerin çoğunluğu, P63, CD40, CD44H ve bcl-2 ile reaktivite gösterirler. Prostat Spesifik Antijen (PSA), Prostatik Asit Fosfataz (PAP), Vimentin, S-100, kas markırları ve nöroendokrin markırlarla boyanma göstermezler. Bu immünfenotip ve ultrastrüktürel bulgular, prostatik bazal hücrelerin myoepitelyal hücreler olmadığını göstermektedir. 34BE12 (HMWK) ile bazal hücrelerin boyanma paterni sürekli veya fokal kesintiler gösterebilir (13,17).

Bazal hücrelerde hemidesmozomlar, hemidesmozom ilişkili proteinler ve bir adezyon molekülü olan c-CAM tanımlanmıştır. Prostatik karsinomlarda bunlar yoktur (17).

Nöroendokrin (endokrin-parakrin) hücreler: Prostatik epitel hücre popülasyonunun % 0,4'ünü oluştururlar. Farklı derecelerde PSA, PAP sekresyonu ve androjen reseptör ekspresyonu gösterirler. Nöroendokrin hücreler genellikle histokimyasal olarak Fontana-Masson argentaaffin ve Churikian-Schenk argyrophil boylarıyla; immunohistokimyasal olarak kromogranin ve NSE ile boyanırlar. Nöroendokrin markırlara ek olarak serotonin, tiroid stimulan hormon benzeri peptid, kalsitonin, bombesin, gastrin releasing peptid, somatostatin, nörotensin ve parathormon ilişkili protein de immunohistokimyasal olarak bu hücrelerde tanımlanmıştır (17).

Bu hücreler tüm prostat boyunca bulunabilir, fakat prostatik duktuslar ve periüretral kısımda daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Nöroendokrin hücrelerin çoğunluğu bazalde yerleşmiştir. Lümene doğru uzanım göstermezler. Hücreler sferik veya triangüler şekilde olabilir. Elektron mikroskopisiyle bu hücrelerde farklı boyutlarda nörosekretuar granüller görülür. Normal prostatta bu hücrelerin fonksiyonel önemi net değildir, fakat parakrin fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir (3,13,17).

Transizyonel hücre epiteli: Prostatik üretrayı ve major prostatik duktusları döşer. Bu epitel, üriner sistemin diğer yerlerinde görülen epitelden farklıdır. Bunlar umbrella tabakası içermezler. Bunun yerine luminal yüzeyde PSA ve PAP ile pozitif boyanan tek katlı kolumnar hücreler mevcuttur. Bu hücreler bazen nükleer çentiklenmeler içeren, yuvarlak elonge nükleusludur ve çok katlı tabakalar oluşturabilir. Epitel östrojen tedavisinden sonra sık olarak skuamöz metaplaziye uğrar. Transizyonel epitel, prostat glandının periferal kısmındaki asinileri etkilediği zaman “transizyonel hücre metaplazisi” adını alır (3,13,17).

Sekretuar hücreler: Prostatın epitelyal kısmının yaklaşık % 73'ünü oluşturur. Glandın luminal yüzeyine yerleşen, seminal sıvı üretiminin büyük çoğunluğunu oluşturan hücrelerdir. Genellikle bazal yerleşimli uniform nükleusa sahip, soluk veya berrak sitoplazmalı, kolumnar veya kuboidal hücrelerdir. Nükleus ince, oldukça yoğun kromatin içerir. Nükleol genellikle belirgin değildir. Santral zon nükleusları, periferal zonda görülenlere göre daha büyüktür ve kalabalık görülür. Santral zonda nükleusların pseudostratifiye görünüşünden dolayı PİN yanlış tanısı alabilir (17).

Bütün zonlarda normal sekretuar hücre sitoplazmaları benzer görünür ve küçük şeffaf vakuoller içerirler. Periferik zon ve transizyonel zon sitoplazmalarında vakuoller paketlenmiş görünürken, santral zonda sitoplazma daha koyu ve granülerdir, daha az vakuol içerir. İçleri boş olarak izlenen vakuoller kısmen lipid komponenti içerirler. Yağ içeriği taze frozen kesitlerde yağ boyalarıyla tanınabilir. Glutaraldehit veya Commercial fiksatif ultrim (American Histology Reagent Co, CA) ile fiksasyon sonrası hematoksilin-eosinle boyanırsa şeffaf vakuoller açık kırmızı renkte granüllerle yer değiştirir (13).

Periferik zon glandlarının sekretuar epiteli, nükleusu bazale lokalize tek katlı kolumnar hücrelerden oluşur. Luminal hücre kenarı irregüler görünüme sahiptir. Epitel morfolojik olarak bol sitoplazmik vakuoller içerir. Bu görünüşüyle iyi diferansiye prostat karsinomlarına (Gleason grade 1-2) benzer. Fakat karsinom gland lümenlerinin keskin sınırlı olması ve hücrelerinin daha büyük, daha uniform olması nedeniyle bu zon histolojisinden ayrılır. Displazi ve çoğu grade 3 karsinomlarda sekretuar vakuoller yoktur veya daha azdır (13).

Santral zon epitelinde nükleus hücre bazalinden uzakta yerleşir ve bazı alanlarda stratifikasyon görüntüsü verir. Gland lümenine doğru apokrin sekresyon alanları içerebilir, fakat lümeninde intakt sferik lümenler (lakün) bulunur. Bu lakünler laktoferrin ve pepsinojen II ekspresyonu gösteren, depolayan özelleşmiş aygıtlardır ve immunohistokimyasal olarak tanımlanabilir. Santral zon, koyu sitoplazma, kalınlaşmış epitel tabakası ve kompleks arşitektürü nedeniyle iğne biopsilerinde displazi veya atipik hiperplazi yanlış tanısı alabilir (13,17).

Lipofuksin pigmenti prostatın üç zonunun epitelinde bulunur, fakat santral zonda daha sıklıkla gözlenir. Hematoksilin eosin boyalı kesitlerde sarımsı kahverengi veya gri-kahverengi gözlenen bu pigment, genellikle sekretuar hücre tabakasının bazal kısmında lokalizedir ve nadiren bazal hücrelerde görülür. Vezikula seminalis ve ejakulatuvar duktus epiteli ile karıştırılabilir (18). Fontana-Masson, Periodik Asit Schiff (PAS)-diastaz, Kongo Red, Luxol fast-blue, Oil-Red-O ve modifiye Ziehl-Neelsen boyalarıyla karakteristik boyanma gösterirler. Bu pigment normal prostatik epitel hücrelerinde daha sıklıkla görülmesine rağmen, high-grade PİN ve invaziv karsinomlarda da tanımlanmıştır. Ayrıca lipofuksin pigmenti, vezikula seminalis ve ejakulatuvar duktus epiteli ile prostat epiteli ayırımında kullanılmamalıdır. Vezikula

seminalis ve ejakulatuvar duktus pigmenti daha kabadır ve hücreleri intranükleer sitoplazmik protruzyonlar ile atipik hiperkromatik nükleus içerir (17). Ayrıca PSA ayırında yardımcı olur. Prostatik epitelde PSA pozitif boyanırken, vezikula seminalis ve ejakulatuvar duktusta boyanma gözlenmez (10,17).

Bütün zonların duktus ve asinilerinin sekretuar hücreleri PSA ve PAP üretirler. Santral zon duktus ve asinileri ayrıca doku plazminojen aktivatörü ve pepsinojen II üretirler. PSA boyanmasının sekretuar hücreler için tanısal önemi vardır. Normal sekretuar hücrelerde PSA ve PAP diffüz ve güçlü immün boyanma gösterir. Bu hücrelerin proliferasyon indeksi % 0,12'dir. Sekretuar hücreler ayrıca androjen reseptörleri, CK8, CK18, Vimentin, CD10 ve CD57 ile immünoreaktivite verirler. Yalnız yüksek moleküler ağırlıklı keratin (HMWK) eksprese etmezler (3,13,17).

Normal prostatik glandlarda yaşla birlikte miktarı artan korpora amilasea denilen, yuvarlak konsantrik tabakalanma gösteren, hyalen eozinofilik materyal bulunur. Bu yapı hücrel içerikler, lipid, mukopolisakkarit ve protein içerir. Sıklıkla kalsifiye olurlar (10,16). Prostat taşı da sık görülür, ultrasonografi ile erkeklerin % 75-100'ünde tanımlanabilir. Tipik olarak santral büyük prostatik duktuslarda bulunur. Prostatik taşlar başlıca kalsiyum fosfat içerirler. Korpora amilasea ve prostatik taşlar sıklıkla benign glandlarda bulunmasına rağmen, prostat karsinomlarında da görülebilir (17).

Normal prostat sekresyonu nötral müsindir. Nötral müsünler benign bezlere özgü değildir, adenokarsinomlarda da görülebilir. Neoplastik glandlarda ise sıklıkla asidik müsünler tanımlanır ve alcian blue ph 2,5 ile pozitif boyanırlar. Bununla birlikte asidik müsünler adenozis, PİN, postatrofik hiperplazi, bazal hücre hiperplazisi ve transizyonel hücre hiperplazisi gibi durumlarda da bulunabilir (17). Neoplastik süreçlerde intraluminal materyal olarak ayrıca pembe amorf aselüler sekresyon ve kristalloidler bulunur. Kristalloidler üçgen, altıgen, dikdörtgen ve çubuk benzeri şekilde olabilen, intraluminal yerleşimli yoğun eozinofilik kristal benzeri yapılardır. Hematoksilen eozin kesitlerde görülebilir. Işık mikroskopisi ile görülemeyen kristalloidler özel boyalar ile boyanır. Trikrom boyası ile kırmızı, toluidin mavisi ile mavi ve Mallory ile violet renginde boyanırlar. Yapılan radyografik mikroanalizlerde bol sülfür, kalsiyum, fosfor ve az miktarda sodyum içerdiği gözlenmiştir. Pembe amorf aselüler sekresyon ise, korpora amilaseaya benzeyen dejenere hücrel maddelerdir.

Benign bezlerde çok nadir izlenirken, karsinomlarda % 53-72 oranında görülür (10,13,17).

Prostatın stromal hücrelerini ise, çizgili ve düz kas hücreleri, sinir hücreleri, fibroblastlar, endotelyal hücreler, kan ve lenf damarları oluşturur. Normal prostatik epitelin gelişimi, büyüme ve diferansiyasyonunda stromal hücreler de rol alır. Prostatın ekstraselüler matriksi, primer olarak tip1, tip3 kollajen, polisakkaritler ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Çizgili kas demetleri apekte prostat içine uzanırlar. Prostatta sinir lifleri izlenebilir, genellikle prostat dışında yer alan ganglia ve paraganglia kapsülde ve prostat içinde görülebilir. Paraganglia prostat içinde görüldüğünde hipernefroid prostatik adenokarsinomla karıştırılmamalıdır (10,17).

2.4. Prostat Tümörleri

Prostat karsinomu, erkeklerde en sık görülen iç organ kanseridir. Akciğer kanserinden sonra 50 yaşın üzerindeki erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Prostat karsinomlarının % 95'inden fazlasını değişen derecelerde farklılaşma gösteren asiner adenokarsinomlar oluşturur (2). Prostatın büyük duktuslarından çıkan tümörler ise duktal adenokarsinom adını alırlar. Bunlar tüm prostat tümörlerinin % 0,2 ile % 0,8'ini oluştururlar (19).

Tablo 2.1. Prostat tümörlerinin histolojik sınıflandırması (WHO 2004) (19).

- I)- Epitelyal Tümörler
 - A)- Glandüler neoplazmlar
 - 1)- Asiner adenokarsinom
 - Atrofik
 - Pseudohiperplastik
 - Foamy
 - Kolloid
 - Signet ring

- Onkositik
- Lenfoepitelyoma benzeri
- 2)- Sarkomatoid diferansiyasyonlu karsinom (Karsinosarkom)
- 3)- Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)
 - Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PİN III)
- 4)-Duktal adenokarsinom
 - Kribriform
 - Papiller
 - Solid
- B)- Ürotelyal karsinom
- C)- Skuamöz tümörler
 - Adenoskuamoz karsinom
 - Skuamoz hücreli karsinom
- D)- Bazal hücreli tümörler
 - Bazal hücreli adenom
 - Bazal hücreli karsinom
- II)- Nöroendokrin tümörler
 - Adenokarsinom içinde endokrin diferansiyasyon
 - Karsinoid tümör
 - Küçük hücreli karsinom
 - Paraganglioma
 - Nöroblastom
- III)- Prostatik stromal tümörler
 - Malign potansiyeli bilinmeyen stromal tümör
 - Stromal sarkom
- IV)- Mezenşimal tümörler
 - Leiomyosarkom
 - Rabdomyosarkom
 - Kondrosarkom
 - Anjiosarkom
 - Malign fibröz histiositom
 - Malign periferik sinir kılıf tümörü

- Hemanjiom
- Kondrom
- Leiomyom
- Granüler hücreli tümör
- Hemanjioperistom
- Soliter fibröz tümör
- V)- Hematolenfoid tümörler
 - Lenfoma
 - Lösemi
- VI)- Diğer tümörler
 - Kistadenom
 - Nefroblastom
 - Rabdoid tümör
 - Germ hücre tümörleri
 - Yolk sac tümörü
 - Seminom
 - Embriyonal karsinom & teratom
 - Koryokarsinom
 - Berrak hücreli adenokarsinom
 - Melanom
- VII)- Metastatik tümörler

2.4.1. Adenokarsinom

2.4.1.1. Epidemiyoloji

İnsidans: Prostat kanseri Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Batı Avrupa'da görülen en yaygın kanserdir (20). 2004 yılı Amerikan Kanser Birliği'nin istatistiklerine

göre yeni kanser vakaları arasında % 33 oranıyla ilk sırayı almaktadır ve 2004 yılında Amerika'da 230.110 yeni prostat kanser vakası saptanmıştır (1).

Prostat kanser insidansı ülkelere ve etnik özelliklere göre farklılıklar göstermektedir. İnsidans Amerika, Kanada, Yeni Zelanda, Kuzey ve Batı Avrupa'da yüksek iken; Çin ve diğer Asya ülkelerinde düşük oranlardadır. Mortalite oranları ise Karayipler, Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ile Yeni Zelanda'da yüksek iken, Asya ve Kuzey Afrika'da düşüktür (20). Siyah ırkta prostat kanser görülme oranı beyazlara göre 1,5 kat fazladır (3).

Mortalite: Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 10'unu oluşturan prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1). Mortalite hızında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında fark azdır. Yıllık mortalite oranı yüzbinde 8,1'dir (20).

Yaş: Prostat kanser oranları yaşla birlikte artmaktadır. Prostat kanser tanısı almış erkeklerin % 75'i 65 yaş ve üzerindedir. Fakat bu tümör genç adullarda hatta çocuklarda bile gözlenebilir. Yapılan otopsi çalışmaları sonucunda 50 yaşın üzerindeki erkeklerin % 15-30'unda ve 80 yaşın üzerindeki erkeklerin % 60-70'inde prostat kanseri saptanmıştır. Postmortem incelemelerde insidental prostat karsinom görülme sıklığı % 15 ile % 70 arasında değişmektedir ve bu direkt olarak yaşla ilişkilidir (3,20).

2.4.1.2. Etyoloji

Prostat kanserinin oluşumuna ve ilerlemesine yol açan nedenler henüz tam olarak bilinmemekle beraber yaş, ırk, aile öyküsü, hormon düzeyleri, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir (2,8).

Heredite ve genetik: Prostat kanserlerinin % 10'unun kalıtsal olduğu kabul edilmektedir. Bu kanserlerin kalıtsal olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Aile bireylerinin yakınlığı ve sayısı, artmış relatif risk ile orantılıdır. Birinci dereceden bir akrabasında (kardeşinde ya da babasında) prostat kanseri olan erkekte hastalığın gelişme

riski 2-3 kat artmış iken, birinci dereceden iki veya daha fazla akrabası etkilenmiş erkekte bu oran 5 ila 11 misli artmaktadır (3,8).

İsveç ve Amerika'da prostat kanseri açısından riskli 91 aileyi inceleyen genetik bir çalışmada 1. kromozomun uzun kolunda (1q24-25) major hassas bir alan tanımlanmıştır. Bu alana sahip kişilerde prostat kanserinin daha erken yaşta ortaya çıktığı saptanmıştır (8). Prostat kanserli hastalarda, kanser gelişimine yatkınlık oluşturan bazı yüksek riskli genler tanımlanmıştır. Bu şüpheli genlere örnek olarak 17p kromozomu üzerinde yer alan HPC2/ELAC2, kromozom 1q24-25 üzerindeki HPC1 ve Xq27-28'de yer alan X'e bağlı geçiş gösteren HPCX geni sayılabilir (8,19).

Bütün prostat kanserlerinin % 90'ından fazlasının sporadik olduğuna inanılmaktadır. Prostat kanserlerinde genetik değişikliğe uğrayan kromozomal bölgeleri tanımlamak için yoğun çalışmalar yapılmış ve birçok kromozomda heterozigozite kaybı tanımlanmıştır. En sık kromozomal değişiklikler 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q ve 18q'da kayıptır. Ayrıca NKX3.1, p27 ve GST-pi ekspresyonlarının kaybı saptanmıştır (8,19).

Hormonal Faktörler: Prostat kanserlerinin gelişiminde ve büyümesinde androjenlerin rolü önemlidir. Yüksek testosteron düzeyi, artmış prostat kanser riski ile ilişkilidir. Puberte öncesi kastrasyon yapılan hastalarda hastalık gelişmemektedir. Östrojenler prostat epitel hücre büyümesini inhibe ettiklerinden dolayı prostat kanserine karşı koruyucu olarak önerilmektedir. Hiperöstrojenizm (karaciğer sirozu gibi) durumlarında prostat kanser riski düşüktür (3,8,20).

İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF-I): IGF-I normal ve transforme prostat epitelinde apoptozu önleyici ve mitojenik etkiye sahiptir. Artmış prostat kanser riski ile plazma IGF-I seviyesi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (8,20)

Diyet: Prostat kanserinin mortalite oranları, ortalama yağ tüketimi ile sıkı korelasyon göstermektedir. Yüksek yağ tüketimi hem in vitro, hem de in vivo olarak prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu stimüle etmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, Vitamin D'nin düşük plazma seviyelerinin, prostat kanseri riskinde artışa neden olabileceğini ileri sürmektedir. Japonya gibi Vitamin D yönünden zengin olan balıkla beslenen ülkelerde prostat kanser riski düşük olarak tesbit edilmiştir (8).

Kalsiyum alımı, prostat kanserinde bağımsız bir risk faktörü kabul edilmektedir. Mekanizması bilinmemekle beraber yüksek kalsiyumun Vitamin D üretimini azalttığı ve böylelikle hücre proliferasyonunu uyardığı ileri sürülmüştür.

Likopen domateste yüksek oranda bulunan bir karotenoidtir. Potent bir antioksidandır ve fazla tüketiminin prostat kanser gelişim riskini % 21 azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (8).

2.4.1.3. Klinik Özellikler

Semptom ve bulgular: Prostat kanseri erken evrelerde genellikle semptom vermez. Karsinomların yaklaşık % 20'si BPH nedeniyle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfi olarak saptanır veya otopsi çalışmalarında gözlenir. Prostat kanserlerinin çoğu, üretradan uzakta glandın periferinden başladığından asemptomatiktir. Anemi, renal yetmezlik ve kemik ağrısı gibi sistemik semptomlar genellikle yaygın metastatik hastalıkta veya lokal ileri evre vakalarında gözlenir. Üretra içinde veya mesane boynunda prostat kanser varlığı obstruktif (akımda yavaşlama, kesik kesik idrar yapma) ve irritatif (sık idrara çıkma, dizüri vs) semptomlara neden olur. Prostat kanseri lokal invazyonla mesane trigonuna yayılabilir ve üretral obstruksiyona neden olabilir. Lokal progresyon ve ejakulator duktusların obstruksiyonu hematospermiye neden olabilir (8,19).

Metastatik prostat adenokarsinomu özellikle spinal kord ve pelvik kemikleri tutarak kemik ağrılarına, kemik fraktürlerine ve anemiye neden olabilir. Pelvik lenf nodlarının tutulumu ve iliak venlerin obstruksiyonu alt ekstremitede ödeme yol açabilir (2,8,19).

Tanı: Rektal muayene prostat karsinomlarının tesbit edilmesinde pratik ve etkili bir yöntemdir; fakat spesifite ve sensitivitesi düşüktür. Patolojik değerlendirme daima gereklidir; çünkü erken karsinomları nodüler hiperplazi, granülomatöz prostatit, tüberküloz veya infarktten ayırt etmede yeterli değildir. Transrektal ultrasonografinin

(TRUS) prostat kanser tanısındaki rolü, diagnostik kullanımdan ziyade biopsi sırasında yardımcı olmasındandır. TRUS 5 mm'den küçük hipoeoik lezyonları saptayabilmesine rağmen, izoeoik prostat tümörlerinin % 30'unu tesbit edememektedir (3).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, düşük sensitiviteden dolayı prostat kanseri tanısında sınırlı bir yere sahiptir. Yalnız ekstraprostatik yayılım ve tümör agresifliğinin değerlendirmesinde manyetik rezonans spektroskopik görüntülemeden (MRSI) yararlanılabilir (19).

Kesin tanı için transrektal veya transperineal iğne biopsi veya prostatın transüretral rezeksiyon (TUR) materyallerinin incelenmesi gereklidir.

Prostat spesifik antijen prostat karsinomlarının tanı, tarama ve takibinde kullanılan biyokimyasal bir belirleyicidir. PSA prostatik duktus ve asinileri döşeyen epitelyal hücreleri tarafından üretilir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral epitel tarafından üretilir. Serum seviyesi normalde 4,0 ng/ml'den azdır. Yaş, ırk ve diğer faktörlere bağlı değişiklik gösterebilir. PSA serum düzeyleri karsinom haricinde BPH, infarkt, prostatit ve prostata major travma (rektal muayene, iğne biopsi, TUR) gibi benign durumlarda da yükselme gösterir. Fakat bu yükselmeler geçici olup uygun tedavi ile düzelir. Prostat karsinomlu hastaların yarısında serum PSA düzeyi 10 ng/ml'nin üzerindedir. Prostata sınırlı kanserlerin % 20-40'ında PSA düzeyi 4,0 ng/ml'den daha azdır (2,3,12). PSA değerinin yorumlanmasında birkaç metod mevcuttur: Serum PSA değerinin prostat gland volümüne oranı (PSA dansitesi), PSA değerinin zamanla değişkenlik oranı (PSA velositesi), serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ve yaşa bağlı PSA oranlarıdır. PSA'nın yaşa bağlı üst değerleri; 40-49 yaşta 2,5 ng/ml, 50-59 yaş için 3,5 ng/ml, 60-69 yaş için 4,5 ng/ml, 70-79 yaş için 6,5 ng/ml'dir (8,21). Total PSA değerleri gri zonda ise (4-10 ng/ml), serbest PSA değerleri benign ve malign süreçlerin ayırımında daha değerlidir (2).

Prostatik asit fosfataz, PSA gibi prostatik duktus ve asinileri döşeyen epitelyal hücrelerde üretilir. Prostat kanserinde ilk tanımlanan serum belirleyicisidir. BPH, prostatit, infarkt veya prostat kanserinde serum PAP düzeyi yükselir. Prostat kanserinin tanı ve yönetiminde sınırlı role sahiptir. Prostat kanserinde tarama testi olarak spesifite ve sensitivitesi düşüktür (19).

2.4.1.4. Lokalizasyon

Prostat karsinomları daha çok periferik yerleşimli tümörlerdir. Karsinomların % 70-80'i posterior ve posteriolateral bölgedeki glandlarda ortaya çıkar; bundan dolayı rektal tuşeyle sert nodüller olarak palpe edilebilirler. Büyük transizyonel zon tümörleri periferal zona yayılırsa tuşe ile palpe edilebilir ve iğne biopsisi ile tanı konulabilir. TURP ile tanımlanan tümörler ise daha yoğun olarak transizyonel zondadır. Prostatın multifokal adenokarsinomları prostatların % 85'inden daha fazlasında bulunur (12,19).

2.4.1.5. Patolojik Özellikler

Histopatoloji:

Prostat adenokarsinomlarının histolojik değerlendirmesinde yapısal ve hücresel değişiklikler ve intraluminal özelliklere göre majör ve minör kriterler tayin edilmiştir. Bir tablo olarak düzenlenirse bu kriterler şunlardır (17,22,23) :

Tablo 2.2. Adenokarsinomun tanısal kriterleri:

A. MAJÖR KRİTERLER.

1.Yapısal özellikler: -Malign asinilerin infiltratif paterni.

-İrregüler ve gelişigüzel yerleşme

-Asiniler arası genişliğin değişkenliği

-Asinilerin boyut değişkenliği

-Asinilerin sınır ve şekil düzensizliği

2. Bazal hücre tabakasının yokluğu

3. Nükleer özellikler: -Nükleer hiperkromazi

-Nükleer büyüme

-Nükleolar büyüme veya belirgin nükleol

B. MİNÖR KRİTERLER

1. İntraluminal mavi müsinöz ve/veya pembe amorf sekresyonlar

2. İntraluminal kristalloidler

3. Amfofilik sitoplazma

4. Mitotik figürler

5. Komşu high-grade PİN odağı

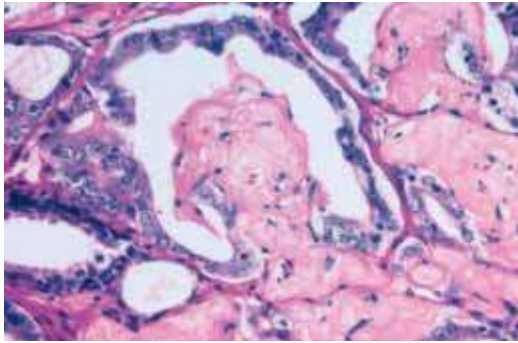
Prostat karsinomunun değerlendirilmesinde benign glandlarda gözlenmeyen spesifik malign özellikler vardır (17,24) . Bunlar:

1. Perinöral invazyon

2. Glomerülasyonlar

3. Kollojenöz mikronodüller (müsinöz fibroplazi)

4. Prostat gland dışına yayılım



Şekil 2.2. Kollojenöz mikronodül (19)

Histolojik varyantlar:

Prostat kanserlerinin % 95'inden fazlasını asiner adenokarsinomlar oluşturur (2). Seyrek histolojik varyantlar, genellikle asiner adenokarsinoma eşlik ederler ve primer prostat kanserlerinin yaklaşık % 5-10'unu oluştururlar. Bununla birlikte sınırlı

biopsi materyallerinde, tümör sadece tek histolojik varyanttan oluşmuş görünebilir (19). Asiner adenokarsinom varyantları şunlardır:

ATROFİK VARYANT: Sık rastlanmayan bu varyant dar sitoplazma içermesiyle benign atrofiyi andırır. Prostat kanserinde hormon tedavi sonrası atrofik sitoplazma gelişebilir. Yapılan çalışmalarda bu tümörlerin her zaman orta dereceli olduğu ve Gleason skorunun da 6 (3+3) olduğu gösterilmiştir. Benign atrofiden ayrımı son derece önemlidir. Ayrıcı tanıdaki kriterler arasında büyük benign glandlar arasında infiltratif büyüme paterni sergilemesi, nükleomegali, nükleolomegali ve bazal hücrelerin bulunmaması yer alır (19,25).

PSÖDOHİPERPLASTİK VARYANT: Yapısal olarak büyük boyutlu, papiller çıkıntılar ve dallanmalar gösteren glandlar ile korpora amilasea içermesiyle benign glandlara benzerlik gösterir. Bu kanseri tanımak, çok sayıda sıkıca paketlenmiş glandların yapısal ve nükleer özelliklerine bağlıdır. Ayrıca bol intraluminal pembe amorf sekresyon içermesi, kristalloidler ve bazal hücre tabakasının olmadığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmesi de tanı koymada önemli bulgulardır. Benign görünümüne rağmen orta dereceli bir kanserdir (19,25).

KÖPÜKSÜ (FOAMY) GLAND VARYANT: Bol köpüksü sitoplazma ve düşük nükleer/sitoplazmik oran gösteren bir varyanttır. Sitoplazma ksantamatöz görünmesine rağmen lipid içermez, boş vakuoller içerir. Adenokarsinomun çekirdek büyümesi ve belirgin çekirdekçik varlığı gibi sitolojik özellikler yoktur. Çekirdek karakteristik olarak küçük ve hiperkromatiktir; benign glandlara göre daha yuvarlaktır. Yapısal olarak, bol köpüksü sitoplazmalı küçük glandların kalabalık ve infiltratif olarak daha büyük benign glandlar arasında olduğu görülür. Küçük, düzgün luminal sınırlar gösteren neoplastik glandlar ile daha büyük ve papiller çıkıntılar içeren benign glandlar arasında ani bir geçiş bulunur. Benign sitolojik özelliklere rağmen, biyolojik davranışı agresiftir ve orta derecede bir tümör olarak kabul edilir (19,25).

MÜSİNÖZ (KOLLOİD) KARSİNOM: Az rastlanan morfolojik varyantlardan biridir. Rezeke edilen tümör dokusunun en az % 25'inin ekstraselüler müsin içermesine göre tanımlanır. Biopsilerde bol ekstraselüler müsin içeren karsinomlar, tüm tümörü temsil etmediği için müsinöz karsinom yerine "müsinöz özellik içeren karsinom" olarak rapor edilmelidir. Mikroglandüler, kribriform, komedo, solid ve hipernefroid paternleri

olabilir. Ayırıcı tanıda kolon, mesane ve prostatik üretranın primer müsinoz karsinomları, cowper gland karsinomu yer alır. Müsinöz karsinomda tümör hücreleri bazen taşlı yüzük görünümünde olabilir, ama bunlar intrasitoplazmik müsini içermezler ve müsini boyalarıyla boyanmazlar. Oysa ekstraselüler müsini boyanma gösterir. Bu tümörde Gleason derecesi verilmez, çünkü bu tümörlerin tamamı agresif davranış sergilerler. Müsinöz karsinomlar kemik metastazı yapmaya eğilimlidirler ve ilerlemiş hastalıkta serum PSA seviyeleri artmıştır (3,19,25).

TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOM: Oldukça malign olan bu varyant çok nadirdir. Solid, asiner veya indian-file patern gösterebilir. Kesin bir kriter olmamakla birlikte tümörün en az % 25'ini taşlı yüzük hücrelerinin oluşturması gerekmektedir. Hücreler yaygın infiltratif patern sergilerler ve kapsül dışı yayılım, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon yapabilirler. Biopside konvansiyonel karsinom bulunmadığında, metastik taşlı yüzük hücreli karsinom ekarte edilmelidir. Koter artefaktına bağlı stromada bulunan lenfositler ve stromal hücreler taşlı yüzük hücre morfolojisi sergileyebilir (3,19,25).

ONKOSİTİK VARYANT: Granüler eozinofilik sitoplazmalı, büyük hücrelerden oluşan nadir bir varyanttır. Tümör hücreleri, oval-yuvarlak hiperkromatik nükleusludur ve PSA ile güçlü pozitif boyanırlar. Ultrastrüktürel olarak çok sayıda mitokondri içerir (19).

LENFOEPİTELYOMA BENZERİ VARYANT: Bu indiferansiye varyant, yoğun lenfositik infiltrasyonla birlikte malign hücrelerin sinsityal paterniyle karakterizedir. Malign hücreler PSA pozitifdir (19).

SARKOMATOİD KARSİNOM (KARSİNOSARKOM): Bazı serilerde karsinosarkom ve sarkomatoid karsinomun, spesifik mezenkimal elemanların varlığına göre ayrı antiteler olduğu ileri sürülmüştür. Ancak benzer klinikopatolojik özellikler ve kötü prognozları sebebiyle, iki lezyonun tek bir antite olduğu kabul edilmiştir. Hem epitelyal hemde mezenkimal komponenti malign olan nadir bir tümördür. Epitelyal komponent genellikle adenokarsinom tipindedir; bazen skuamöz özelliklere sahip olabilir. Sarkomatoid komponent sıklıkla nonspesifik malign spindle hücre proliferasyonundan oluşur. Sarkomatoid karsinom, stromada benign görünümlü kemik veya kırıkta içeren metaplastik karsinomdan ayrılmalıdır. Tanı anında nodal ve uzak organ metastazlarına sık rastlanır (3,19).

Duktal adenokarsinom: Tüm prostat kanserlerinin % 0,2 ile 0,8'ini oluştururlar. Tek komponent olarak görülebileceği gibi, daha sık olarak periferde asiner adenokarsinomlarla beraber görülürler (% 5). Prostatik duktal karsinom tanısı verebilmek için tümörün baskın komponentinin % 50'den fazlasını oluşturması gerekmektedir. Asiner adenokarsinomla birlikte ise ve tümörün % 50'sinden azını oluşturuyorsa duktal diferansiyasyon varlığı olarak belirtilmelidir. Duktal adenokarsinomlarda gradeleme yapılmamasına rağmen, Gleason patern 4'e karşılık gelmektedir. Yapısal olarak üç büyüme paterni sergiler: Kribriform, papiller ve solid patern. Prognozunun asiner adenokarsinoma göre daha kötü olduğu belirtilmektedir. (19,23).

2.4.1.6. Gradeleme

Gleason gradeleme sistemi, prostatik adenokarsinomun histolojik derecelendirmesinde kullanılan en yaygın sistemdir. 1966 yılında Dr. Gleason tarafından tümörün yapısal özellikleri temel alınarak ortaya atılmıştır. 1990'lara kadar Kuzey Amerika'da yaygın olarak benimsenmiştir. 1993'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) konsensus toplantısında önerilerek yaygın olarak kullanımına başlanmıştır. 2005 yılında International Society of Urologic Pathologist (ISUP) Konsensus Konferansında Gleason sistemi yeniden modifiye edilmiştir (7,19,26,27,28).

Gleason sistemi; tümörün küçük büyütmeye tesbit edilen glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin stroma ile ilişkisi temeline dayanır. Nükleer atipi gibi sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde rol almaz. Histolojik değerlendirmede primer (en sık) ve varsa sekonder (ikinci en sık) görülen paternler belirlenerek, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skoru elde edilir (3+4=7 gibi). Eğer tümör tek bir paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir (4+4=8 gibi). İğne biopsilerinde ikiden fazla patern varsa (tersiyer patern), en sık görülen ve en yüksek paternli olan toplanarak Gleason skor

belirlenir. Radikal prostatektomi materyallerinde ise, tersiyer patern primer ve sekonder paternden daha yüksek dereceli ise ve tümörün % 5'inden azını oluştursa bile, Gleason skoruna ek olarak belirtilmelidir (3,7,12,19,27).

Bu sistemde skor gruplandırması; 2-4 (iyi diferansiye), 5-6 (orta diferansiye) ve 7-10 (az diferansiye) olarak üçlü grup şeklinde yapılmıştır. Gleason skoru 7'den küçük olanların prognozu, 7'den büyük olanlara göre daha iyidir (19). 2005 ISUP Konferansı kararlarına göre modifiye Gleason paternleri şu şekildedir (27,28):

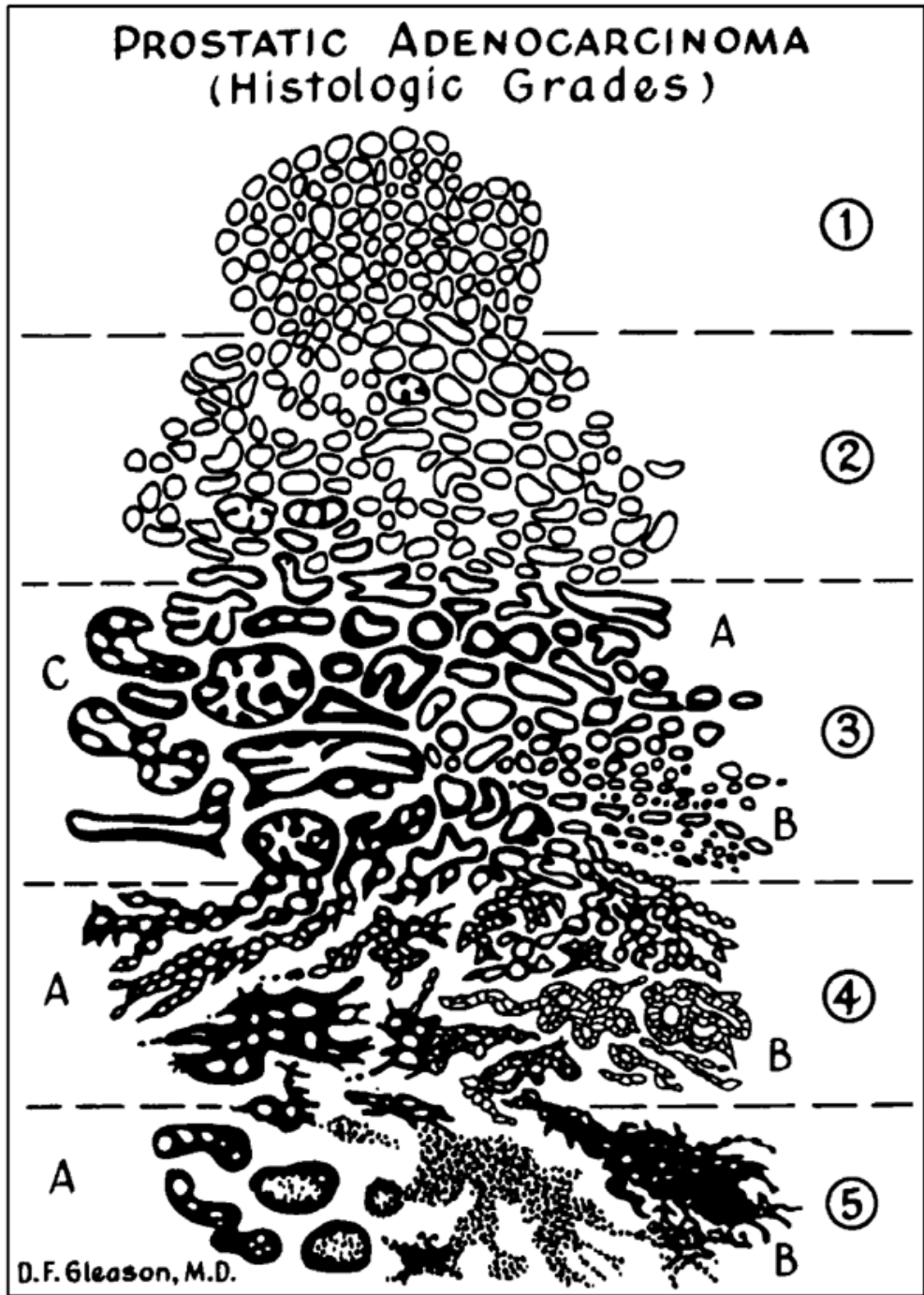
Gleason patern 1: Sıkıca paketlenmiş glandların iyi sınırlanmış nodülünden oluşur. Glandlar orta boyutta olup, birbirlerine şekil ve boyut olarak eşittirler. Komşu benign prostat dokusunu infiltre etmezler. Bu patern nadir olup, genellikle transizyon zon tümörlerinde görülür (7,19).

Gleason patern 2: Oval- yuvarlak şekilli, gevşek dizilimli, farklı şekil ve boyuttaki glandlardan oluşur. Patern 1'e benzer, ancak daha kötü sınırlıdır. Gleason 1 ve 2 paternli tümörlerde hücrelerin sitoplazması bol ve soluk boyalıdır. Bu patern sıklıkla transizyon zon kanserlerinde görülür (7,19,29).

Gleason patern 3: En sık görülen paterndir. Glandlar daha infiltratif olup, şekil ve boyut farklılığı sergilerler. Malign glandlar nonneoplastik glandlar arasına infiltredir. Her bir glandın lümeni vardır ve stromayla çevrelenmiştir. Nadiren düzgün sınırlı küçük kribriform tümör nodülleri vardır; bu yapıyı kribriform yüksek gradeli prostatik intraepitelyal hiperplazi (HPİN)'den ayırt etmek güçtür (7,19,28).

Gleason patern 4: Glandlar birleşmiş, kribriform veya sınırları düzensiz görülür. Kribriform yerleşimli glandlar, yapı olarak patern 3'ten daha büyüktür ve düzensiz kenarlıdır. Glandların lümeni yoktur. Gleason'un hipernefroid paterni, şeffaf veya soluk sitoplazmalı, birleşmiş glandların nadir bir varyantıdır (7,19).

Gleason patern 5: Glandüler yapılar azdır veya yoktur. Stroma içerisine invaze olmuş tek hücreler, solid tabakalar, kordonlardan oluşabilir. Komedonekrozlu solid yuvalar da bu kategoriye girer. İğne biopsilerinde Gleason patern 4 veya 5'den oluşan tümör düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır, çünkü bu alan düşük grade bir tümörün tanjansiyel kesiti olabilir (19,29).



Şekil 2.3. Gleason gradeleme standart şeması (7)

2.4.2. Prostat Adenokarsinomunu Taklit Eden Benign Lezyonlar

Küçük biopsilerde prostat karsinomu tanısı vermek zordur. Bir patoloğun kesin karar vermeden önce adenokarsinomu taklit eden çok sayıdaki benign lezyonu ekarte etmesi gerekir. Benign lezyonların çoğu transizyonel zondan geliştiğinden dolayı iğne biopsilerinde görülme olasılığı düşüktür ve nadir de olsa görülünce kolaylıkla tanı konulabilir (21). John R Srigley benign lezyonları şu şekilde sınıflandırmıştır:

Tablo 2.3. Adenokarsinomu taklit eden benign lezyonların sınıflaması (30).

1.Histoanatomik yapılar

- Vezikula seminalis
- Cowper bezleri
- Paraganglion
- Verumontanum mukozal bezleri
- Mezonefrik kalıntılar

2.Atrofi

- Lobuler
- Sklerotik
- Kistik
- Lineer
- Postatrofik hiperplazi

3.İnflamasyon

- Ezilme artefaktı gösteren prostatit
- Nonspesifik granüloamatöz prostatit
- Ksantogranulomatöz prostatit

4.Reaktif atipi

- İnflamatuvar
- İskemik
- Radyasyona bağlı

5.Metaplazi

- Musinöz
- Nefrojenik

6.Prostatik hiperplazi

- Bazal hücre hiperplazisi
- Benign nodüler hiperplazi
- Kribriform hiperplazi
- Sklerozan adenozis

7.Atipik adenomatöz hiperplazi

(Adenozis)

-Malakoplaki

Prostat adenokarsinomlarını taklit eden benign lezyonları incelerken yapısal özelliklerine göre bir sınıflanma yapılabilir. J.Srigley, Gleason paternlerini 4 gruba ayırarak benign lezyonları da buna göre sınıflandırmayı önermiştir (30).

Tablo 2.4. Prostat adenokarsinomlarını taklit eden benign lezyonların Gleason paternlerine göre gruplandırılması.

-Küçük bez paterni (Gleason paternleri: 1, 2, 3A, 3B)

-Vezikula seminalis

-Cowper bezleri

-Atrofi

-Postatrofik hiperplazi

-Reaktif atipi

-Müsinöz metaplazi

-Nefrojenik metaplazi

-Bazal hücre hiperplazisi

-Benign nodüler hiperplazi

-Sklerozan adenozis

-Verumontanum mukozal bez hiperplazisi

-Atipik adenomatöz hiperplazi

-Mezonefrik bez hiperplazisi

-Büyük bez paterni (Gleason paternleri: 3A, 3C, 5A)

-Berrak hücreli kribriiform hiperplazi

-Adenoid-kistik benzeri bazal hücre hiperplazisi

-Reaktif atipi

-Füzyon oluşturan bez paterni (Gleason paternleri: 4A, 4B)

- Paraganglioma
- Ksantogranulomatöz inflamasyon
- Malakoplaki

-Solid patern (Gleason paternleri: 5B)

- Ezilme artefaktı gösteren prostatit
- İdiopatik granülomatöz prostatit
- Taşlı yüzük hücreli lenfositler ve stromal hücreler.

Jonathan Epstein benzer bir yaklaşımla benign lezyonları 2 gruba ayırmıştır:

1. Gleason skoru 2-6 olan adenokarsinomları taklit eden lezyonlar (Atrofi, Cowper bezleri, radyasyon atipisi, adenozis, bazal hücre hiperplazisi, nefrojenik adenom, vezikula seminalis, verumontanum hiperplazisi, mezonefrik hiperplazi, kolonik mukoza)
2. Gleason skoru 7-10 olan adenokarsinomları taklit eden lezyonlar (Nonspesifik granülomatöz prostatit, paraganglia, berrak hücreli kribriiform hiperplazi, sklerozan adenozis, ksantoma, taşlı yüzük hücreli lenfositler)

2.4.3. Prekanseröz Lezyonlar

Prostatın prekanseröz lezyonları denildiğinde PİN ve atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) anlaşılır.

2.4.3.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN)

İlk defa 1965'de Mc Neal tarafından intraduktal displazi adıyla tanımlanan prekanseröz lezyonlar, 1986'da Bostwick ve Mc Neal tarafından displazi adı altında üç kategoriye alınmıştır. 1989 konsensus toplantısında PİN terimi kullanılmaya başlanmış olup, high-grade PİN ve low-grade PİN olarak iki kategori altında toplanmıştır (31).

PİN prostatik duktus ve asinileri tutan, intraduktal veya duktal-asiner displazi olarak adlandırılan bir süreçtir. Düşük ve yüksek dereceli PİN ayrımı, yapısal özelliklere ve sitolojik anormalliklere göre yapılır. Yapısal olarak kümelenme gösteren, mikropapiller, kribriform ve yassı (flat) olmak üzere dört majör alt tipi vardır. Low-grade PİN'de kümelenme gösteren veya mikropapiller yapı izlenir. Düzensiz boşlukları döşeyen sekretuar hücrelerde proliferasyon ve çok sıralılık mevcuttur. Nükleusta büyüme, belirgin boyut değişikliği, seyrek nükleol varlığı ve normal kromatin yapısı dikkati çeker. Low-grade PİN'i normal ve hiperplastik epitelden ayırt etmek güçtür (3, 19,29,32,33).

High-grade PİN genellikle periferik zon lokalizasyonlu olup, transizyonel zon tutulumu % 18-49'tur. Daha uniform morfolojik özelliklerle karakterizedir. Küçük büyütmelerde sitolojik atipiye ek olarak asini ve duktuslarda hücrel proliferasyonla kolayca tanınır. Dört temel yapısal paterni sergileyebilir. Histopatolojik olarak amfofilik sitoplazma, büyümüş hiperkromatik nükleus, kromatin yoğunluğunda artma ve belirgin nükleol izlenir. Luminal apikal blepler belirgin bir özelliktir. TUR-P ve iğne biopsilerinde fokal olarak gözlenirken, radikal prostatektomi materyallerinde daha yüksek sıklıkta izlenir (19,29,31,33).

High-grade PİN, prostat karsinomu için prekürsör bir lezyondur; tümör olmaksızın HPİN görülme oranı % 0,7-20 arasında değişmektedir. HPİN tanısı almış olguların sonraki biopsilerinde % 30 kanser izlenirken, PİN olmayan vakalarda bu oran % 18,7 olarak saptanmıştır (19,29,33).

2.4.3.2. Atipik Adenomatöz Hiperplazi (Adenozis)

Adenozis vakalarının çoğunluğu transizyonel zonda lokalizedir. Prostat spesmenlerinde görülme sıklığı % 2,2 ile % 23 arasında değişir. Sıkıca paketlenmiş küçük glandların sınırlı bir alanda proliferasyonu ile karakterizedir. Histolojik olarak benign glandların çevresinde yerleşir. Hücreler intraluminal sekresyonlar içeren şeffaf sitoplazmaya sahiptir. Yapısal olarak iyi diferansiye adenokarsinomu (Gleason grade 1-2) anımsatır. Gleason grade 1 tanısı almış olguların çoğu günümüzde adenozis spektrumu içerisinde incelenir. Bazal hücre tabakasının tanımlanması karsinomdan uzaklaştırır (3,29).

2.4.4. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde standartı sağlamak için çeşitli kriterler belirlenmiştir. “College of American Pathologist “ (CAP) bu kriterleri üç kategoriye ayırmıştır (5,7,34):

Kategori I: Literatürle iyi desteklenmiş ve hasta tedavisinde kullanılabilir kriterler

- Serum PSA düzeyi
- Gleason grade
- Patolojik evre
- Cerrahi sınırlar

Kategori II: Biyolojik ve klinik gidişi serilerde yaygın çalışılmış kriterler

- DNA ploidi

- Prostatektomi spesmeninde tümör volumü
- İğne biopsilerinde tümör volümü
- Histolojik subtipler

Kategori III: Henüz Kategori I ve II'ye alınmamış kriterler

- Perinöral invazyon
- Lenf nodu mikrometastazları
- Morfometrik ölçümler (nükleer yuvarlaklık, kromatin yapısı)
- Mitotik figür sayımı
- Hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi (Ki-67, PCNA)
- Diğer faktörler (p53, nöroendokrin diferansiyasyon, vs)

2.4.4.1. Klinik Evre

Prostat karsinomları klasik olarak klinik, latent ve okkult olarak üç tipe ayrılır. Klinik tümör, lokal semptom ve bulgular verir. Latent karsinom klinik vermez; nodüler hiperplazi veya başka bir nedenle çıkarılan prostatektomi materyallerinde veya otopsi sırasında saptanır. Okkult karsinom ise klinik olarak saptanamayan, uzak metastazlarla ortaya çıkan tümör tipidir (8).

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme 1956'da Whitemore tarafından yapılmış, sonradan 1975'te Jewett tarafından modifiye edilmiştir. 1992'de American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) prostat kanseri için yeni bir TNM (Tümör Nod Metastaz) sınıflaması uyarlamışlardır. 1997'de bu sistem daha da modifiye edilmiştir (3,8). Klinik evre; parmakla rektal muayene, serum tümör markırları ve görüntüleme yöntemleri ile hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesiyle belirlenir (8).

Tablo 2.5. Prostat karsinomunun klinik TNM sınıflandırması (19, 24).

Primer tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Palpasyonla veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun % 5 veya daha azında saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun % 5 veya daha fazlasında saptanan tümör
T1c	İğne biopsisinde saptanan tümör (PSA yüksekliği nedeniyle yapılan)
T2	Prostat içinde sınırlı tümör*
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan, fakat iki lobu tutmayan tümör
T2c	Her iki lobu tutan tümör
T3	Prostat kapsülü boyunca yayılan tümör**
T3a	Ekstrakapsüler yayılım (tek ya da iki taraflı)
T3b	Vesiküla seminalislere yayılan tümör
T4	Vesiküla seminalisler dışı komşu yapılara invaze veya fikse olmuş tümör: mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar

*Not: İğne biyopsisi ile bir veya her iki lobta saptanan tümör, fakat palpe edilemiyorsa veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamıyorsa T1c olarak sınıflandırılır.

**Not: Prostat apeksine veya prostat kapsülü içine invazyon (dışına değil) T3 olarak değil, T2 olarak sınıflandırılır.

Lenf nodları (N)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodları tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı

Metastaz (M)

- MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastazlar
- M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
- M1b Kemik tutulumu
- M1c Kemik tutulumu ile beraber veya olmaksızın diğer bölgeler

Histopatolojik gradeleme (G)

- GX Gradeleme değerlendirilemiyor
- G1 İyi diferansiye (Gleason 2-4)
- G2 Orta diferansiye (Gleason 5-6)
- G3 Kötü diferansiye/indiferansiye (Gleason 7-10)

2.4.4.2. Patolojik Evre

Patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha yararlıdır; çünkü tümör volümü, cerrahi sınırın durumu, ekstrakapsüler yayılım ve seminal veziküllerin durumu ile lenf nodlarının tutulumu hakkında bilgi edinilir (3,8).

2.4.4.3. Histolojik Grade

Prostat adenokarsinomunun histolojik derecesi ile serum PSA düzeyleri, klinik ve patolojik evreleme, lenf nodu ve kemik metastazı, tedaviye cevabı ve lokal boyutu

arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Gleason grade ile mortalite oranı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Gleason skoru 2-4 arası olanlarda agresif hastalık oranı düşük iken, Gleason skoru 8-10 arası olanlarda bu oran artmaktadır (3,6,7,12).

2.4.4.4. Ameliyat Öncesi Serum PSA Düzeyi

Serum PSA düzeyi prostatik adenokarsinomun tanı, tarama ve takibinde kullanılan biyokimyasal bir belirleyicidir. Kansere spesifik olmayıp, organa spesifik bir markırdır. Yüksek serum PSA düzeyi, artmış tümör volumu ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Tek başına erken tanıda önemi sınırlı olmasına rağmen, radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası rekürrensi ve dissemine hastalığı gösterebilmesi açısından değerli bir belirleyicidir (2,3,5,6,12,19).

2.4.4.5. Cerrahi Sınırların Tutulumu

Pozitif cerrahi sınırlar ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (3). Pozitif cerrahi sınırlar, rezeksiyon yeterli olmadığına görülür veya cerrahi olarak çıkarılırken (kapsüler insizyon) olabilir. En sık pozitifliğin görüldüğü alan apektir. Mesane boynu tutulumu sık değildir, fakat görüldüğünde daha fazla progresyon gösterir (12,19,35).

2.4.4.6. Lokal Yayılım (Ekstraprostatik yayılım ve veziküla seminalis tutulumu)

Prostatın histolojik olarak kapsülü olmadığı için ekstraprostatik yayılım, periprostatik komşu dokulara tümörün yayılımı olarak tanımlanır. Daha çok posterior ve posteriolateral lokalizasyonda oluşur. Prostat dışında birkaç gland görülürse “fokal ekstraprostatik yayılım”, çok sayıda neoplastik gland görülürse “fokal olmayan ekstraprostatik yayılım” adını alır (12,19,35).

Veziküla seminalisin muskuler tabakası içine tümör invazyonu, vesiküla seminalis invazyonu olarak tanımlanır. Kötü bir prognostik belirleyici olup, tutulduğunda cerrahi sonrası beş yıllık progresyon oranı % 65'tir. İnvazyon ejakulator duktus yoluyla, prostattan periprostatik dokulara yayılım yoluyla veya prostat tabanından yayılım ile olabilir (12,19,35).

2.4.4.7. Pelvik Lenf Nodu Değerlendirmesi

Pelvik lenf nodu metastazının bulunması kötü prognozla ilişkilidir. Son yıllarda PSA testinin yaygın kullanılması sonucu görülme sıklığı % 1-2'ye düşmüştür. Lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde çeşitli prognostik parametreler rapor edilmiştir: Gleason grade, pozitif lenf düğümü sayısı, tümör hacmi, tümör çapı, DNA ploidi ve perinodal tümör yayılımı. Birbiriyle çelişen çalışmalar yüzünden bu nodal parametreler rutin olarak rapor edilmez (7,12,19).

2.4.4.8. Lenfovasküler İnvazyon

Radikal prostatektomi materyallerinde vasküler invazyon nadir olarak tesbit edilir. 4cc'den daha küçük tümörlerin sadece % 7'sinde görülür. Vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vesikula seminalis tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur (3,12).

2.4.4.9. Perinöral İnvazyon

Prostat karsinomu tanısında değerli olan bir göstergedir, fakat prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılım ile tümör progresyonu arasında bir korelasyon olduğunu gösterir (3). Prostatın periferik zon adenokarsinomları, prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır. Perinöral invazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz, çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır (12). İğne biopsilerinde perinöral invazyon varlığı, radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası hastalık progresyonunun artmasıyla ilişkili bulunmuştur (19).

2.4.4.10. Tümör Volümü

Morfometrik yöntemlerle ölçülen total tümör volümü prognozda önemli bir faktördür. Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, vesikula seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Tümör volümü az olan vakalarda kür

sağlandığı söylenirken, yoğun tümörü olanlarda kötü prognoz varlığı tesbit edilmiştir. Prostat iğne biopsilerinde her bir kordaki tümör yüzdesi, tüm biopsilerdeki oranı, bilateralite varlığı prognostik öneminden dolayı mutlaka belirtilmelidir (2,3,12,19,36,37).

2.5. Ki-67

İlk defa 1983'te Gerdes ve arkadaşları tarafından nükleer proliferasyon belirleyicisi olarak tanımlanmıştır ve kortikal timosit, ince bağırsağın kript hücreleri gibi proliferen hücrelerde izole edilmiştir (38).

Ki-67 proteini, 345-395 kilo dalton ağırlığında nonhiston nükleer bir proteindir. Orjinal antikor bu proteine karşı gelişir. Bu proteini kodlayan gen, 10. kromozomda lokalizedir (38,39). Ki-67'nin MIB-1, MIB-5 ve TEC-3 olarak çeşitli epitoplari tanımlanmıştır. Yapısı oldukça kompleks olup, nükleus içinde spesifik bir lokalizasyonu vardır. Hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazında eksprese edilir (38,40,41,42,43). İnterfaz boyunca Ki-67 nükleolus içinde lokalizedir. Erken G1 esnasında nükleoplazm boyunca belirgin bir fokusta tanımlanır. S ve G2 fazında antijen nükleolusta lokalizedir. M fazında ise nükleolustan perikromozomal bölgeye taşınır (44,45,46).

Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi gösteren bir protein olup, genellikle Ki-67 ve mitoz sayısı arasında iyi bir korelasyon vardır (3). Ki-67 pozitif hücrelerin fraksiyonu (Ki-67 labelling index) hastalıkların klinik gidişini ile uyumludur. Ki-67'nin çeşitli malign tümörlerde ve prekanseröz lezyonlarda prognostik önemi bugün oldukça iyi bilinmektedir. Meme kanseri, yumuşak doku tümörleri, akciğerin yassı hücreli karsinomu ve adenokarsinomu, menenjiomlarda prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadır (47,48).

2.6. P53

P53 geni gen stabilitesinin sürdürülmesi, apoptozis ve hücre siklus kontrolünde rolü olan nükleer bir proteindir. İnsan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan tümör baskılayıcı gen olup, kromozom 17p13.1 bölgesinde lokalizedir. P53 mutasyonları kolon, meme ve akciğer kanseri gibi organ karsinomlarında % 50 ve daha yüksek oranda görülür. Ayrıca sarkomlar, lösemi ve santral sinir sistemi tümörlerinde de sık olarak rastlanır (2,49,50,51).

P53 mutasyonlarının insan tümörlerinin pek çoğunda bulunması, bu genin ürünü olan proteinin (Tp53) kanser oluşumunda önemli bir koruyucu görevi olduğunu göstermektedir (genom gardiyanı). P53 proteini nükleusta yer alır ve hücre proliferasyonu ile ilgili transkripsiyonu uyararak veya engelleyen diğer birçok genin promotor bölgesine yerleşerek onları kontrol eder (2,49,51,52).

P53 proteini, Retinablastom (rb) geninden farklı olarak her hücre proliferasyonunda yer almaz. DNA'da direkt hasar oluşturan ultraviyole, radyasyon veya mutajenik kimyasallar gibi nedenlerle veya hipoksiye, yaşlanmaya, diğer stres oluşturan nedenlere yanıt olarak p53 acil olarak fren yapması için göreve çağrılır (2). DNA hasarını takiben p53 düzeyinde ani yükseliş olur ve DNA bağımlı kinazlar ile Ataksi Telenjektazi Mutant (ATM) gibi kinazlar aktive olur. Bu kinazlarla p53 fosforile olarak DNA'ya bağlanma yeteneği kazanır ve aktif bir transkripsiyon faktörü haline gelir. P53 hücre siklusunun durdurulmasına öncülük eden, bir siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü olan p21 ve GADD45 (Growth arrest and DNA damage 45)'in transkripsiyonunu artırarak hücre siklusunu G1 fazında durdurur. Eğer tamir başarıyla onarırsa siklus devam eder; DNA onarımı başarılmazsa p53 apoptozu uyararak bax gibi genleri aktive ederek hücreyi apoptoza yönlendirir (2,49,51).

P53'ün DNA hasarına yanıt olarak apoptozu kontrol etme yeteneği, terapötik açıdan önem taşır. Kanser tedavisinde yeri olan radyoterapi ve kemoterapi etkilerini, DNA hasarını uyararak ve takiben apoptozu artırarak yapar. Normal p53'ünü koruyan tümörler, geninde mutant allel taşıyanlara göre bu tedavilere daha fazla yanıt verebilirler (2,51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2004-2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında prostat adenokarsinomu ve PİN tanısı alan 64 olgu araştırma kapsamına alındı. Arşiv taraması yapılarak bu olgulara ait blok ve camlar çıkarıldı. Gerekli görülenler için bloklardan yeniden kesitler alınıp hematoksilin eozin ile boyama yapıldı. Olgulara ait Hematoksilin eozin (HE) boyalı lamalar tekrar değerlendirilerek, olgular Gleason skoruna göre yeniden sınıflandırıldı. Olgular üç gruba ayrıldı. Gleason skoru 2-4 olanlar iyi diferansiye, Gleason skor 5-6 olanlar orta diferansiye ve Gleason skoru 7-10 olanlar az diferansiye olarak kabul edildi.

Tüm olgulardan immunohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan rotary mikrotom ile 4 mikron kalınlıkta kesitler Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara alındı. İmmunohistokimyasal boyama sistemi olarak "Avidin-biyotin yöntemi" kullanıldı. Kesitlerin alındığı lamalar 30 dakika süreyle 80 santigrat derecedeki etüvde bekletilerek, parafinin erimesi sağlandı. Etüvden çıkarılan lamalar, ksilolde 10 dakika bekletildi. Daha sonra yoğunlukları % 90 ile % 70 arasında değişen üç ayrı alkolde 5'er dakika bekletilerek rehidrate edildi. Rehidrate edilen kesitler 5 dakika süreyle hidrojen peroksitte bekletildi ve distile suda yıkandı. Distile sudan alınan kesitler, içinde citrat buffer bulunan şaleye yerleştirilerek mikrodalga fırında 850 watta 5 dakika, 500 watta 5 dakika bekletildi. Mikrodalgadan alınan lamalar citrat buffer içinde soğumaya bırakıldı. Soğuyan lamalar citrat bufferden alınıp distile suda yıkandı. Lamalar iki seri halinde fosfat buffer solusyonu (PBS) içinde beşer dakika bekletildi. Lamaların üzerindeki dokuların çevreleri "PAP Pen" kalemle çizildi. Kurutma kağıdı ile çevresi kurulan her bir kesit kapaklı-nemli ortama (humidity chamber) yerleştirildi. Ki-67 (NeoMarkers. Katalog no: RM-9106-R7) ve p53 (NeoMarkers. Katalog no: MS-738-R7) boyanacak lamaların üzerine bu boyaların antikorlarından ikişer damla damlatıldı. Kapak açılmadan 30 dakika bekletilerek antikorlar kurutma kağıdına süzüldü. Beşer dakika bekletilerek PBS

içine alındı. Lamlar kurulanıp üzerine biotinylated link for streptavidin-HRP/AP (Lab Vision Corporation, UltraVision Large Volume Detection System) damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Biotinylated link for streptavidin-HRP/AP solüsyonu süzöldükten sonra PBS de iki seri halinde beşer dakika tutuldu. Lamlar kurulanıp üzerine Streptavidin-HRP solüsyonu damlatılıp 10 dakika bekletildi. Streptavidin-HRP solüsyonu süzöldükten sonra PBS de beşer dakika bırakıldı ve sonra lamlar çıkarılarak kurulandı. Bu aşamada 1cc DAB (Diamino benzen) substrat içerisine 2 damla kromojen solüsyonu damlatılarak hazırlanan DAB+kromojen solüsyonu lamlar üzerine damlatılıp 5-7 dakika bekletildi. Kromojen lamlar üzerinden süzölüp hızlıca distile su ile yıkandı. Zıt boyama için Mayer hematoksilen içine alınan lamlar 1 dakika bekletildi ve çıkarılan lamlar distile su ile yıkandı. Alkol serilerinden geçirilen lamlar etüvde kurutuldu. Etüvden çıkarılan lamlar ksilolde bekletildikten sonra entellam damlatılıp lamelle kapatıldı.

P53 boyanması sırasında ek olarak lamlar kapaklı-nemli ortama alındıktan sonra boyanacak lamın üzerine protein blokajı için blok protein damlatılıp 5 dakika bekletildi. Bu lam iki seri halinde beşer dakika PBS de bekletildikten sonra "PAP Pen" kalemle çizilip kurutma kağıdı ile kurutuldu. Bu işlemden sonra aynı işleme devam edildi.

p53 ve Ki-67 için pozitif kontrol olarak infiltratif meme karsinomu olgusu kullanıldı.

Yukardaki yöntemeye göre elde edilen, her olgu için p53 ve Ki-67 değerlendirmek üzere immunohistokimyasal yöntemeye hazırlanmış olan lamlar Olympus marka BX51 mikroskopta her bir markır için aşağıda belirtilen yöntemeye göre değerlendirilerek skorlandırıldı. Hücre sayımı yapılırken primer ve sekonder patern gösteren alanlarda ayrı ayrı 1000 epitelyal hücre sayıldı. Stromal hücrelerdeki boyanma dikkate alınmadı. İki farklı paterne ait pozitif boyanma gösteren hücre sayısı toplanarak ikiye bölündü.

Tümör hücrelerinin nükleuslarında kahverengi boyanma, p53 ve ki-67 antijenin pozitifliği için kriter olarak kullanıldı. Her iki markır için boyanma değerlendirmesi altı kategoride yapıldı:

0: Tümör hücrelerinde boyanma yok

- 1: Tümör hücrelerinde % 5'ten az boyanma varlığı
- 2: Tümör hücrelerinde % 5-25 arası boyanma varlığı
- 3: Tümör hücrelerinde % 25-50 arası boyanma varlığı
- 4: Tümör hücrelerinde % 50-75 arası boyanma varlığı
- 5: Tümör hücrelerinde % 75'ten fazla boyanma varlığı

Bu değerlendirmede boyanma göstermeyenler (0 kategori) negatif; 1-5 arası boyanma yoğunluğu gösterenler pozitif olarak kabul edildi.

Kullanılan iki farklı primer antikor için ayrı ayrı olmak üzere, immunohistokimyasal incelemede alınan sonuçlar ile Gleason skoruna göre yapılmış olan gruplar arasında korelasyon incelendi. Mevcut verilerin analizi, SPSS 11 paket programında Chi-Square testi kullanılarak değerlendirildi.

$P < 0,05$ deęerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan 64 olgunun en genci 47, en yaşlısı 83 yaşında olup, yaş ortalaması 71,5'dur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUPLARI	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	TOPLAM
OLGU SAYISI	2	2	18	33	9	64
%	3.1	3.1	28.1	51.6	14.1	100

Yapılan histomorfolojik inceleme sonucunda olgular üç gruba ayrıldı. Gleason skoru 2-4 olanlar iyi diferansiye, Gleason skor 5-6 olan orta diferansiye ve Gleason skoru 7-10 olanlar az diferansiye olarak kabul edildi. Olgularımızın 8'i HPİN (% 12,5) olup, az diferansiye olgulara eşlik etmektedir. İyi diferansiye olgular tüm vakaların % 3,1'ini, orta diferansiye olanlar % 51,6'ını ve az diferansiye olanlar ise % 45,3'ünü oluşturmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların diferansiyasyonuna göre dağılımı

	İyi diferansiye	Orta diferansiye	Az diferansiye	Toplam
Vaka sayısı	2	33	29	64
%	3,1	51,6	45,3	100

P53 ile yapılan immunohistokimyasal incelemede 64 olgudan 8 tanesinde pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik oranı % 12,5'dir. Pozitiflik gösteren olguların 4 tanesi radikal prostatektomi (RP) materyalidir. Bu olgular T2 ve T3 evre tümörlerdir. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. P53 pozitif olgular

Olgular	Yaş	Diferansiyasyon derecesi	Gleason skor	Boyanma yaygınlığı	Materyal şekli
1	83	Az diferansiye	7	1	İğne bx
2	73	Az diferansiye	7	1	RP
3	72	Az diferansiye	7	1	RP
4	72	Az diferansiye	7	2	RP
5	72	Az diferansiye	7	1	TUR
6	47	Az diferansiye	7	1	RP
7	75	Az diferansiye	9	3	TUR
8	67	Az diferansiye	8	1	TUR

P53 ile immunohistokimyasal yöntemle pozitif boyanan vakaların tümü az diferansiye olup, bu grupta pozitiflik oranı % 27,6'dır. İyi ve orta diferansiye vakalarda ise p53 ile boyanma saptanmadı (Tablo 4.4). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda p53 pozitifliği ile diferansiyasyon arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4.4. p53 pozitif olguların diferansiyasyona göre dağılımı

Boyanma Sonucu	İyi diferansiye	Orta diferansiye	Az diferansiye	Toplam
Negatif	2	33	21	56
Pozitif	0	0	8	8
Toplam	2	33	29	64

P53 ile olguların 6 tanesinde % 5'ten az hücrede boyanma gözlenirken, bir vakada ise % 25-50 hücrede boyanma izlendi (Tablo 4.5). Tümöre komşu bir HPİN odağında p53 ile (+) 2 boyanma yoğunluğu saptandı. Yaptığımız SPSS 11 paket programındaki Chi-Square testi sonucuna göre p53 boyanma yoğunluğu ile iyi ve orta diferansiye olgularla az diferansiye olgular arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,029$).

Tablo 4.5. Olgularda p53 boyanma yoğunluğu ile diferansiyasyon arası ilişki

Boyanma yoğunluğu	İyi diferansiye	Orta diferansiye	Az diferansiye	Toplam
0	2	33	21	56
1	0	0	6	6
2	0	0	1	1
3	0	0	1	1
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0

Ki-67 ile yapılan immunohistokimyasal çalışmada ise 64 olgudan 4 tanesinde pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik oranı % 6,25'dir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Ki-67 pozitif olgular

Olgular	Yaş	Diferansiyasyon derecesi	Gleason skor	Boyanma yaygınlığı	Materyal şekli
1	83	Az diferansiye	7	1	İğne bx
2	62	Az diferansiye	9	1	TUR
3	82	Az diferansiye	9	1	TUR
4	67	Az diferansiye	10	1	TUR

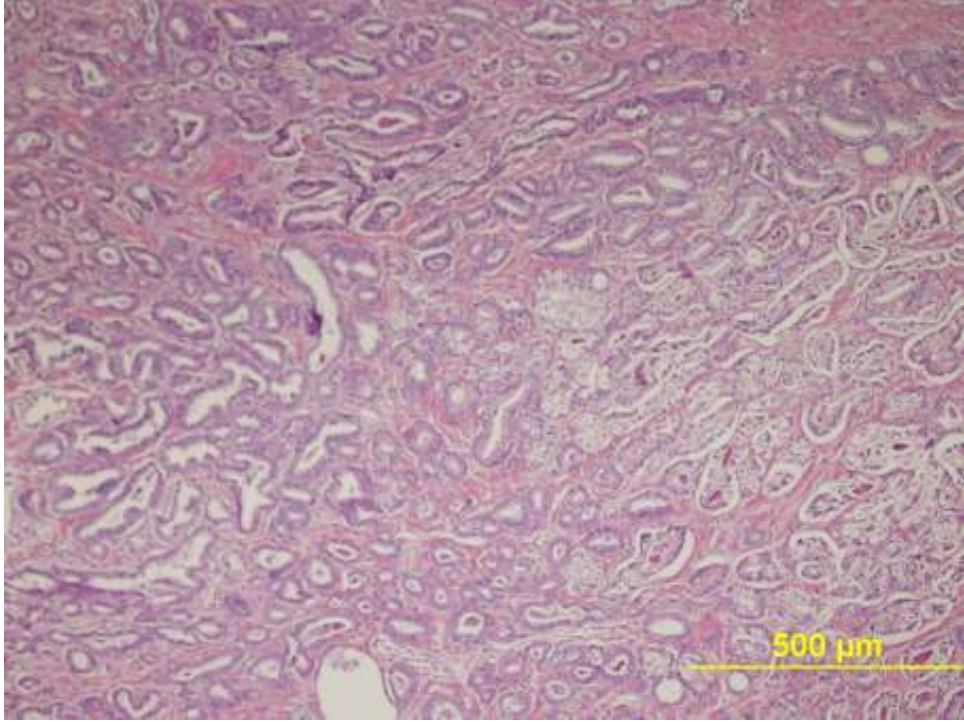
Ki-67 pozitif boyanan olgular diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırıldığında iyi ve orta diferansiyasyon derecesine sahip olgularda boyanma izlenmezken, az diferansiye 29 olgunun 4 tanesinde boyanma izlendi (Tablo 4.7). Yapılan SPSS 11 paket programındaki Chi-Square testi sonucuna göre Ki-67 pozitifliği ile diferansiyasyon dereceleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,036$).

Tablo 4.7. Ki-67 pozitif olguların diferansiyasyona göre dağılımı

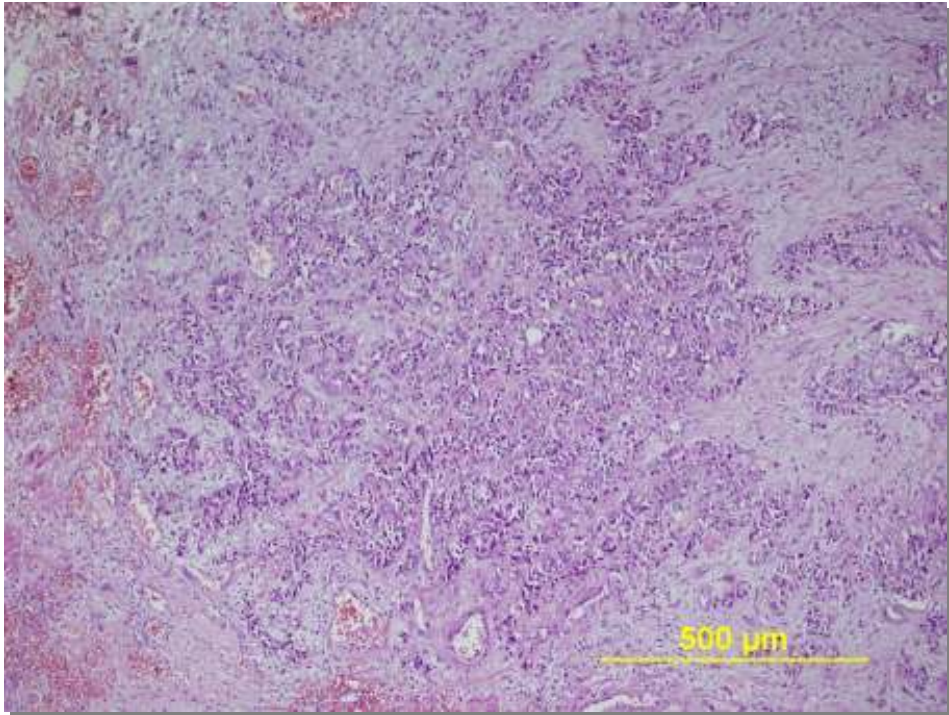
Boyanma Sonucu	İyi diferansiye	Orta diferansiye	Az diferansiye	Toplam
Negatif	2	33	25	60
Pozitif	0	0	4	4
Toplam	2	33	29	64

Ki-67 ile pozitif boyanma gösteren 4 olguda % 5'ten az hücrede boyanma (+ 1 boyanma yoğunluğu) izlendi.

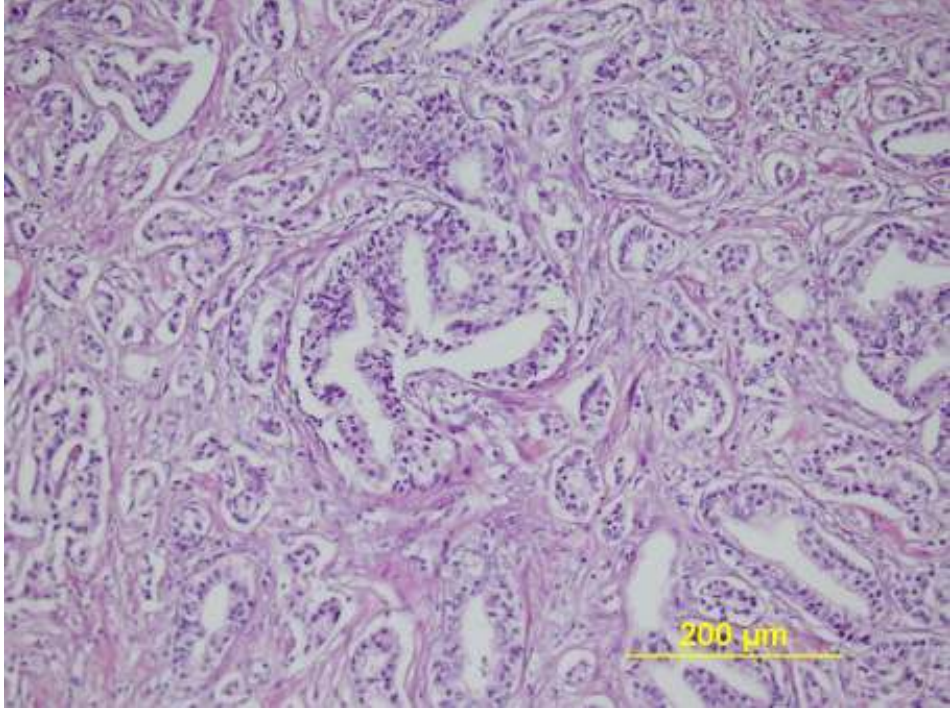
Ki-67 pozitifliği ve boyanma yoğunluğu ile diferansiyasyon dereceleri SPSS 11 paket programındaki Chi-Square testi ile değerlendirildiğinde az diferansiye grup ile diğer iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p= 0,036$). Ancak iyi ve orta derecede diferansiye olgular arasında bu teste göre farklılık mevcut değildir.



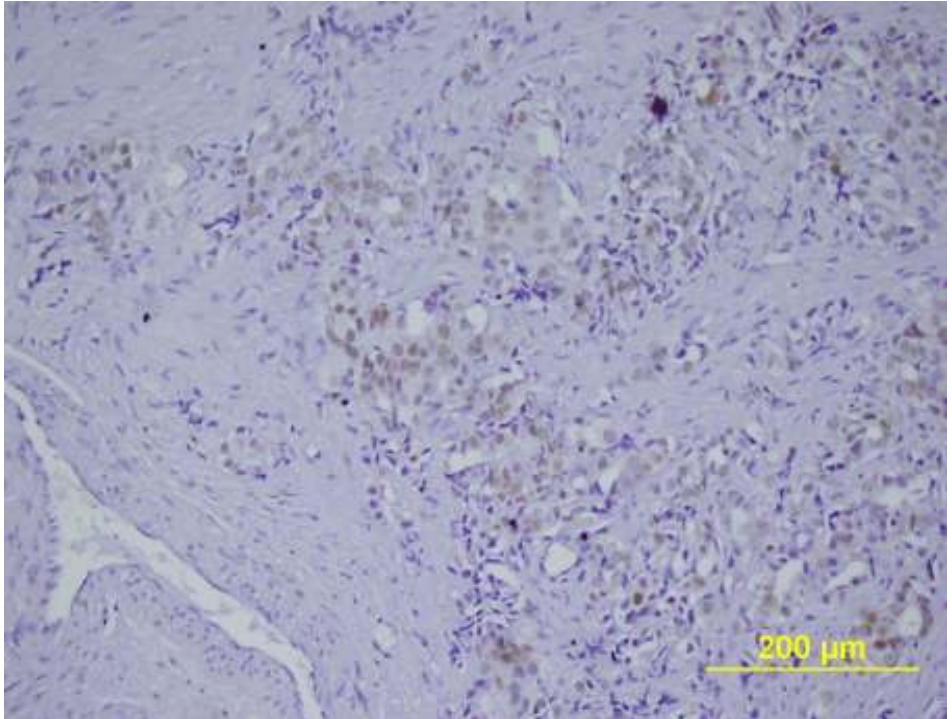
Şekil 4.1. Gleason skor 3+3=6 olan prostat karsinomu (HEx100)



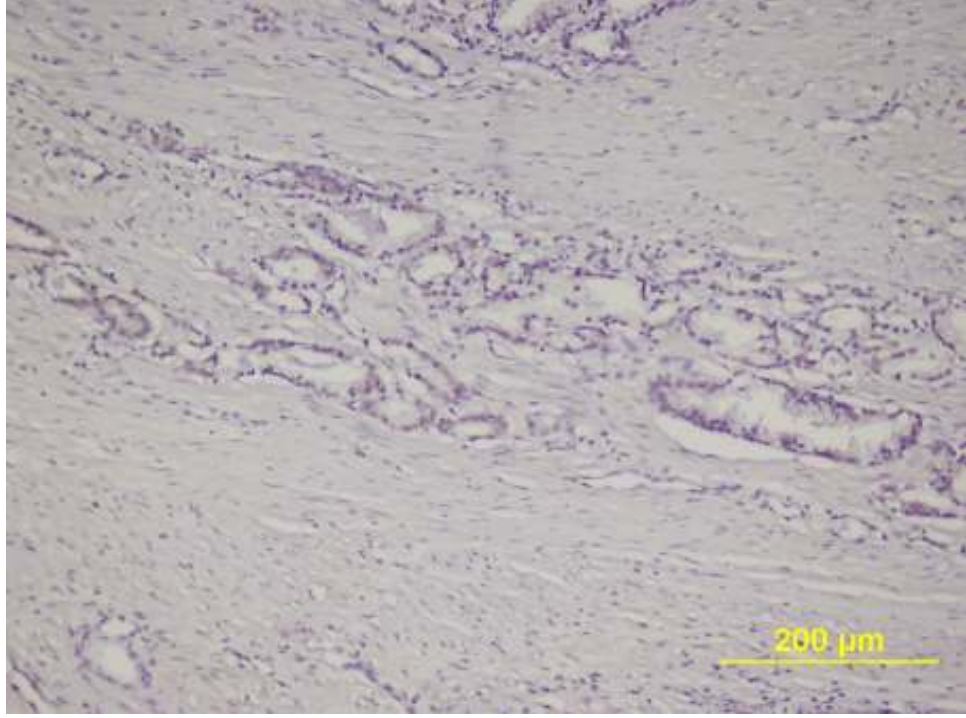
Şekil 4.2. Gleason skor 5+4=9 olan prostat karsinomu (HEx100)



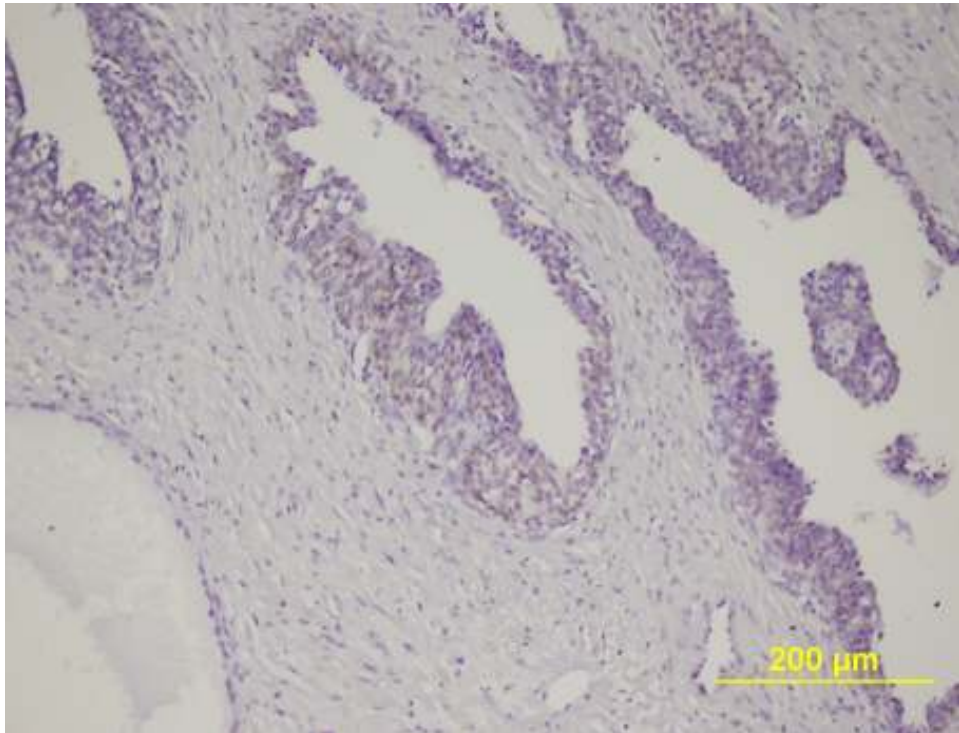
Şekil 4.3. Gleason skor 4+3=7 olan prostat karsinomu (HEx100)



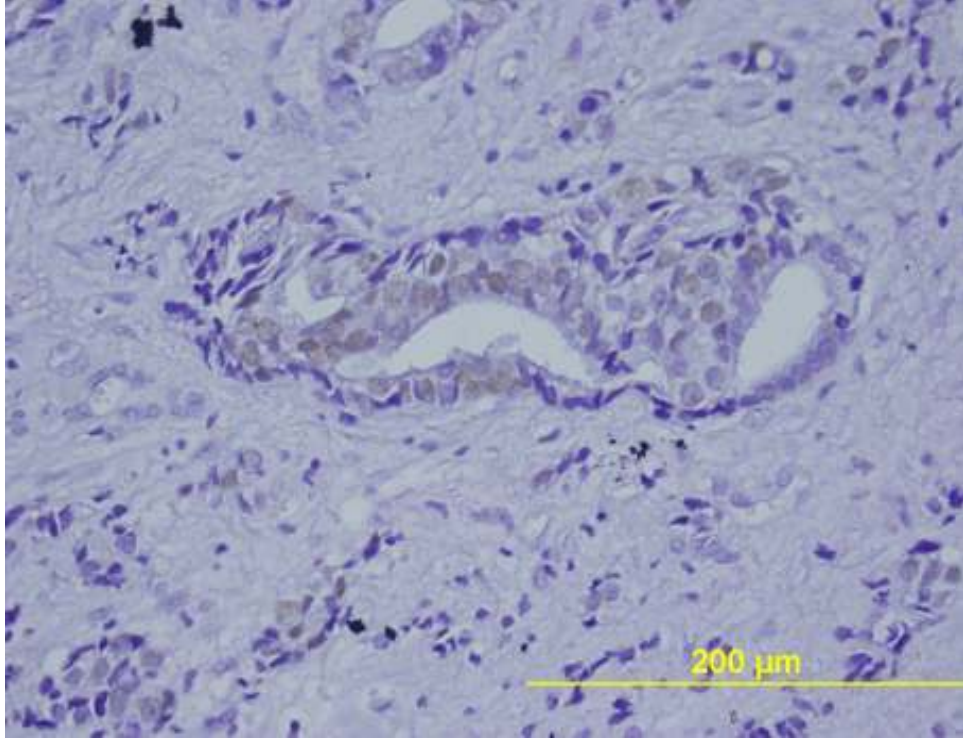
Şekil 4.4. p53 ile (+) 3 boyanma yoğunluğu (x200)



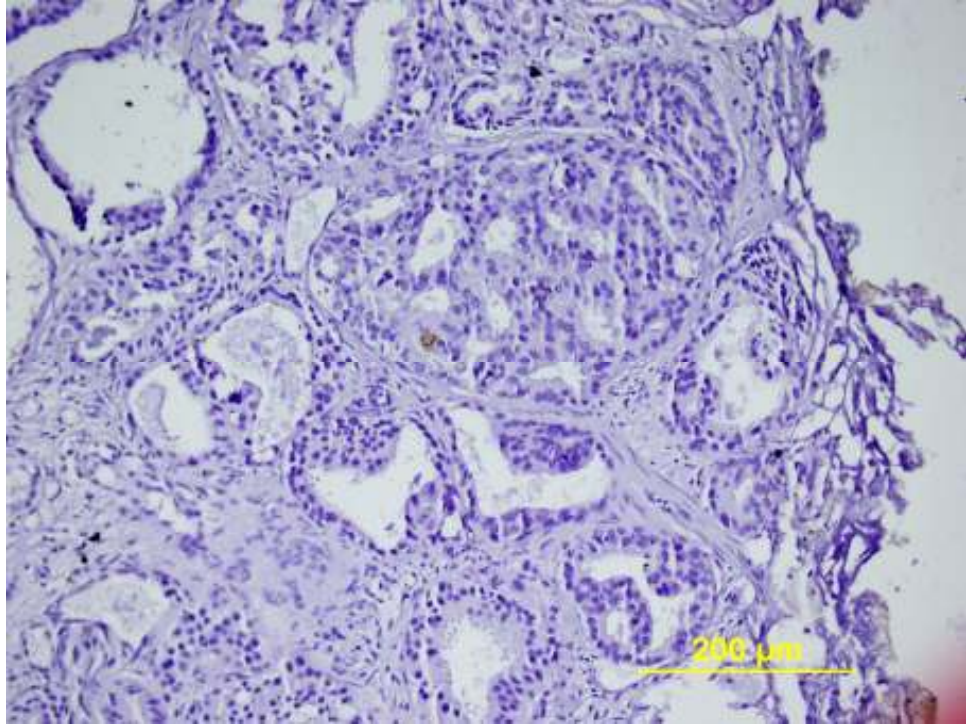
Şekil 4.5. p53 ile (+) 2 boyanma yoğunluğu (x200)



Şekil 4.6. Tümöre komşu HPİN odağında (+) 2 boyanma yoğunluğu gösteren p53 pozitifliği (x200)



Şekil 4.7. p53 ile (+) 2 boyanma yoğunluğu (x400)



Şekil 4.8. Ki-67 ile (+) 1 boyanma yoğunluğu (x200)

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen organ kanseridir. Kansere bağılı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır ve kansere bağılı ölümlerin % 10'unu oluşturur (2). 2005 yılı Amerikan Kanser Birliğı istatistiklerine göre, 2004 yılında Amerika'da 230.110 yeni vaka bildirilmiştir. Aynı yılda prostat kanserinden ölen erkek sayısı 29.000 olup, kanser ölümlerinin ikinci sırasında yer almaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde prostat kanseri görülme oranı % 15,3 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 4,3'tür (20).

Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Prostat kanser tanısı almış erkeklerin % 75'i 65 yaş ve üzerindedir. Fakat bu tümör genç adultlarda hatta çocuklarda bile gözlenebilir. Yapılan otopsi çalışmaları sonucunda 50 yaşın üzerindeki erkeklerin % 15-30'unda ve 80 yaşın üzerindeki erkeklerin % 60-70'inde prostat kanseri saptanmıştır (2,3). Bu çalışmamızdaki hastaların en genci 47, en yaşlısı 83 yaşında olup, genel yaş ortalaması 71,5 idi. 60-69 yaş arası hastalarımızın yüzdesi 28,1, 70-79 yaş arası hasta yüzdemiz 51,6 olup literatürler benzerlik göstermektedir.

Prostat kanserlerinin % 70-80'i periferik yerleşimli olup, organın posterior ve posterolateral bölgesindeki glandlarda ortaya çıkar. Geri kalan olgular en çok transizyonel zonda bulunurlar ve TUR materyalleri ile tanı konulur. Olguların % 85'den fazlası multifokaldir. Bilateral veya multifokal tümörlü olguların çoğunda diğer odaklar küçük, düşük grade'li ve klinik olarak önemsiz tümörlerdir (8,12,19).

Son yıllarda erken tarama yöntemleriyle tesbit edilen vakalar olmasına rağmen, çoğu vaka postmortem değerlendirmede veya başka nedenlerle (benign prostat hiperplazisi gibi) alınan cerrahi örneklerinde insidental olarak bulunmaktadır (3). Erken tarama yöntemlerinden biri olarak serum PSA düzeyi kullanılmaya başladığından beri, görülme yaşı düşmüştür. Yüksek risk altında bulunan erkeklere (ailesinde erken yaşta prostat kanseri görülenler) 45 yaşından itibaren tarama testleri yapılması önerilmektedir (8).

Prostat kanseri genellikle yavaş büyüyen ve geç bulgu veren bir tümör olmakla birlikte, histolojik olarak heterojen bir yapıya sahip olması nedeniyle seyri oldukça değişkendir (53). Bu nedenle prognozu belirlemede çeşitli faktörlerin etkili olduğu vurgulanmaktadır. CAP tarafından bu prognostik faktörler klasifiye edilmiş olup, üç kategori içine alınmıştır. Kategori I literatürle desteklenmiş, hasta tedavisinde kullanılabilen faktörleri içerir. Kategori I'de serum PSA düzeyi, Gleason grade, patolojik stage ve cerrahi sınırlar yer alır. Kategori II'de biyolojik ve klinik gidişi serilerde çalışılmış faktörler vardır. Bu kategoride DNA ploidi, tümör volumü ve histolojik subtipler bulunur. Kategori III'de ise I ve II'de olmayan lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon, hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi, p53 ve diğerleri yer almaktadır (5,7,34).

Prostat kanserinin histolojik gradelemesinde günümüzde Gleason gradeleme sistemi kullanılmaktadır. Gleason sistemi mikroskopik olarak küçük büyütmelerde izlenen glandüler patern ve büyüme paterninin stroma ile ilişkisi temeline dayanır. Diğer sistemlerden farklı olarak sitolojik özellikler değerlendirilmeye alınmaz. Tümörde primer ve sekonder paternler belirlenir. 1'den 5'e kadar derecelendirilir ve bu iki sayı toplanarak Gleason skoru elde edilir. (3,7,12). Gleason skoru hastalığın agresifliği, artmış hücre proliferasyonu, anöploid DNA içeriği, onkojen aktivasyonu ve tümör supresör gen mutasyonu ile korelasyon gösterir. Skor arttıkça tümörün kapsül dışına yayılımı, veziküla seminalis ve pelvik lenf nodu tutulum olasılığı artmaktadır; dolayısıyla hastanın sağ kalım oranı kısılmaktadır. Bu sistemin prognostik değeri Gleason skoru 2-4 ve Gleason skoru 8-10 olan tümörler için fazlayken, vakaların çoğunluğunu oluşturan Gleason skoru 5-7 olan tümörler için değeri daha azdır (6,7). Gleason skorunun adenokarsinomun biyolojik davranışını ve metastaz potansiyelini gösteren en güçlü belirteçlerden biri olduğu aşikar olmasına rağmen, birçok çalışmada tek başına klinik gidişi göstermediği bulunmuştur (19,34).

P53 proteinin birçok kanserde varlığı gösterilmiştir. Akciğer, kolon, meme karsinomları da dahil olmak üzere birçok kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur (2). Özdemir'in bir makalesinde farklı tümörlerde immunohistokimyasal yöntemle tesbit edilen p53 pozitifliği tablo olarak verilmiştir (Tablo 5.1). Buna göre mesane tümörlerinde p53 pozitifliği % 50 oranında görülürken, prostat tümörlerinde bu oran % 30 olarak belirtilmiştir (49).

Tablo 5.1. Değişik tümörlerde bildirilen p53 pozitifliği (49)

Tümör tipi	P53 pozitifliği
Akciğer	% 56
Mesane	% 50
Kolon	% 50
Özefagus	% 45
Prostat	% 30

Genel olarak diğer malignitelerde olduğu gibi, prostat kanserinde de tümör derecesi önemli bir parametredir. Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda Gleason skorunun iyi bir prognostik parametre olduğuna dikkat çekilmektedir (3). Birçok çalışmada Gleason skoru ile p53 immunoreaktivitesi arasında pozitif bir ilişki tesbit edilmiştir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Değişik serilerde Gleason skoru ile pozitif p53 immunoreaktivite ilişkisi (4,54,55,56).

Araştırmacılar	Gleason skor 5-7	Gleason skor 8-10
Kılınç ve ark.	% 11.7	% 33.3
Van Veldhuizen ve ark.	% 12	% 18
Thompson ve ark.	% 5	% 8
Henke ve ark.	% 7	% 12
Orhan ve ark.	% 20.6	% 25
Çelikel ve ark.	% 33.3	% 37.5
Petrescu ve ark.	% 35.2	% 38.4

Prostat adenokarsinomlarında immunohistokimyasal yöntemle p53 boyanma oranlarını, Van Veldhuizen ve arkadaşları % 79, Thompson ve arkadaşları % 17, Visakorpi ve arkadaşları % 18, Brooks ve arkadaşları % 17, Bookstein ve arkadaşları % 12,7, Kılınç ve arkadaşları % 15 olarak bildirmişlerdir (4,54,57).

Fonseca ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, p53 ekspresyonunun düşük evre prostat karsinomlarında daha az bulunduğunu tesbit etmişler; bunun prostat kanser gelişiminin erken dönemlerinde sekonder bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmanın en önemli bulgusu, p53 protein ekspresyonu ile tümör evresi arasında pozitif bir korelasyon bulunması olmuştur (58). Bizim olgularımızda p53 pozitifliği gösteren 4 radikal prostatektomi materyalinin 2 tanesi T3, 2 tanesi T2 evre tümörlerdi.

Kılınç ve arkadaşları 40 prostat adenokarsinomunu içeren bir çalışmada 6 olguda (% 15) p53 immünoaktivitesi tesbit etmişlerdir. Gleason skoru 2-4 olan 11 olguda negatif, Gleason skoru 5-7 olan 17 olgunun 2'sinde (% 11,7) ve Gleason skoru 8-10 olan 12 olgunun 4'ünde (% 33) pozitif p53 immünoaktivitesi izlemişlerdir (54). Biz çalışmamızda olguları WHO'nun önerisine uyarak literatürdeki diğer çalışmaların çoğundan farklı olarak, Gleason skoru 2-4 olanları iyi diferansiye, skoru 5-6 olanları orta diferansiye ve skoru 8-10 olanları ise az diferansiye olarak sınıflandırdık. Çalışmamızda Gleason skoru 2-4 ve 5-6 olan olgularda boyanma izlenmezken, Gleason skoru 8-10 olan olgularda pozitif boyanma saptandı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak p53 pozitifliği ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,001).

Orhan ve arkadaşlarının 100 prostat kanseri, 20 BPH ve 10 HPİN olgusunu içeren çalışmalarında immünohistokimyasal yöntemle ras, c-myc onkojeni ve p53 boyanma yoğunlukları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada BPH olgularında p53 ekspresyonu saptanmazken, PİN olgularında % 20 ve kanser olgularında % 22 oranında p53 ekspresyonu gözlenmiştir. Sonuç olarak kanser, BPH ve PİN olguları arasındaki p53 ekspresyon farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (56). Bizim çalışmamızda benign glandlarda p53 pozitifliği izlenmedi; bir vakada tümöre komşu HPİN odağında p53 ile (+) 2 boyanma yoğunluğu saptandı.

Çelikel ve arkadaşları çalışmalarında p53 pozitifliğini % 33 olarak bulmuşlardır. Gerek literatürdeki diğer çalışmalar arasında, gerekse bizim çalışmamız

ile diğer çalışmalar arasında P53 boyanma yüzdelerinde önemli farklılıklar görülmektedir. P53 boyanma yüzdelerindeki değişkenliğin bu kadar fazla olmasının nedeni olarak literatürde belirtildiği üzere olgu seçimi, materyallerin çeşitliliği (TUR, RP, iğne biopsisi), uygulanan primer antikor ve immunohistokimyasal yöntemlerin farklılığı ve özellikle olguların farklı çalışmalarda, Gleason skoruna göre farklı şekilde gruplandırılmasına bağlamaktayız (4,54).

Ki-67 ilk defa 1983'te Gerdes ve arkadaşları tarafından tanımlanan, yaygın kullanılan hücre proliferasyon belirleyicisidir. 345-395 kilo dalton ağırlığında nükleer bir proteindir. Bu proteini kodlayan gen 10. Kromozomda lokalizedir. Bu antijenin yoğun olarak nükleus içinde spesifik bir lokalizasyonu vardır. Hücre siklusunun bütün aktif fazlarında (G1,S,G2 ve M fazı) eksprese edilir; istirahat halinde olan hücrelerde gözlenmez (38,39,42).

Ki-67 pozitif hücrelerin fraksiyonu ile hastalıkların klinik gidişi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Birçok kanserde prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadır. Non-Hodgkin Lenfoma, yumuşak doku tümörleri, akciğerin yassı hücreli karsinomu, menengioma, meme karsinomu ve prostat karsinomunda prognostik bir markır olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (46,47,48). Kolon adenokarsinomlu olgularda yapılan bir çalışmada az diferansiye adenokarsinomların Ki-67 indeksi, iyi diferansiye ve orta derece diferansiye adenokarsinoma göre yüksek bulunmuştur (59).

Thompson ve arkadaşları 29 prostat karsinomu ve 34 BPH vakasını içeren bir seride prostat karsinomlarının % 76'sında, BPH vakalarının ise % 29'unda Ki-67 pozitifliği tesbit etmişlerdir. Ki-67 boyanmasının, yüksek büyüme potansiyeline sahip tümörlerin tanınmasında kullanılabilceği sonucuna varmışlardır (52). Yine Mucci ve arkadaşları normal prostat dokusunda Ki-67 ekspresyonu gözlemlenmezken, prostat karsinomlarında Ki-67 ekspresyonunu yüksek bulmuşlardır (60). Çalışmamızda benign glandlarda Ki-67 pozitifliği izlenmedi. Pozitiflik az diferansiye prostat karsinomlarında saptandı.

Şahan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Ki-67 immunoreaktivite yoğunluğu ile Gleason skoru yüksek ve düşük gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Aynı çalışmada Ki-67 immunoreaktivite yoğunluğu ile tümörlerin evresi

arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (61). Khatami ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada, Ki-67 yüzdesi ile Gleason grade arasında güçlü bir korelasyon tesbit etmişlerdir ve farklı gradeler arasında büyük varyasyonlar olduğunu bulmuşlardır (44). Bu çalışmamızda Gleason skoru düşük olan vakalarda Ki-67 ekspresyonu izlenmezken, Gleason skoru yüksek olan olgularda pozitiflik saptanmıştır. Yaptığımız istatistiksel analizde literatürle uyumlu olarak, Ki-67 ekspresyonu ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir ($p=0.036$)

Bubendorf ve arkadaşları Ki-67 indeksi ile tümör evresi ve Gleason skoru arasında ilişki tesbit edememişlerdir (62). Bizim çalışmamızda Ki-67 pozitifliği gösteren olguların 3'ü TUR, 1'i de iğne biopsisi olduğu için bu olgularda patolojik tümör evresi değerlendirilememiştir.

Yaptığımız çalışmada prostat adenokarsinomlarında Ki-67 ve p53 pozitifliği az diferansiye olgularda tesbit edilmiştir. Bu anlamlı pozitifliğin daha invaziv ve agresif seyir gösteren tümörlerin belirlenmesinde ve buna uygun tedavi seçiminde etkin olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

- 1) Hastalarımızın yaş dağılımı 47-83 yaş arasında olup, ortalama yaş 71,5'tur.
- 2) P53 ile yapılan immunohistokimyasal incelemede 64 olgudan 8 tanesinde pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik oranı % 12,5'tir.
- 3) İyi ve orta diferansiye prostat adenokarsinom olgularında p53 ile immünoreaktivite izlenmemiştir. Tümör çevresi HPİN alanlarında ise, p53 immünoreaktivitesi saptanmıştır.
- 4) İmmunohistokimyasal olarak p53 ve Ki-67 ile benign glandlarda boyanma izlenmemiştir.
- 5) Az diferansiye prostat adenokarsinom olgularında p53 ile değişen yoğunluklarda pozitiflik izlenmiştir. Diferansiyasyon oranı azaldıkça p53 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Az diferansiye olgularda genel pozitiflik oranı % 27,6'dır.
- 6) Ki-67 ile yapılan immunohistokimyasal çalışmada 64 olgudan 4 tanesinde pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik oranı % 6,25'dir. Boyanma gösteren olguların tümü az diferansiyedir.
- 7) Olgularımızda immunohistokimyasal olarak Ki-67 ve p53 pozitifliğinin az diferansiye prostat karsinomlarında pozitif olması, bu markırların daha agresif ve invaziv tümörleri belirlemede önemli katkılarının olabileceği görüşünü desteklemektedir.
- 8) Prostat karsinomu olgularında Ki-67 ve p53 ekspresyonlarının diğer parametrelerle beraber değerlendirildiğinde, derecelendirmede faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2004; 54 (1): 8-29.
- 2- Kumar V, Abbas A.K, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1024-1058.
- 3- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth ed. New York: Mosby, 2004; 65, 1361-1411, 2817.
- 4- Çelikel A, Kaya H. Prostat adenokarsinomunda p53 ekspresyonu: Histopatolojik parametreler ve apoptoz ile ilişkisi. The Turkish Journal of Pathology. 2000; 16 (1-2): 53-56.
- 5- Bostwick G.D, Grignon D, Hammond E. Prognostic factors in prostate cancer. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 995-1000.
- 6- Van Brussel J.P, Mickisch G.J. Prognostic factors in prostate and testis cancer. BJU International. 1999; 83: 910-917.
- 7- Humphrey P. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol. 2004; 17: 292-306
- 8- Walsh P, Refik A. Campbell Üroloji. Sekizinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 1237-1296, 3003-3079.
- 9- Mc Neal JE. Histology for Pathologists. Second ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 997-1018.
- 10- Hekimgil M. Prostatın zonal anatomi ve histolojisi. Mesane ve Prostat Patolojisi Kursu, Ankara: 2007; 54-59.
- 11- Williams PL. Gray's Anatomy. 36th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980; 1420-1422.
- 12- Mills E.S, Carter D, Reuter V. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
- 13- Mills, Stacey E. Histology for Pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 923-944.
- 14- Mc Neal JE. Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urology. 1981; 11-16.
- 15- Tanagho EA. Smith's General Urology. 17th ed. San Francisco: McGraw-Hill Companies, 2008; 1-16.
- 16- Özorak A. Prostat biopsilerinde 6-10-12 kadran biopsilerin prostat kanseri saptama oranları ve prostat kanseri saptanması için optimal alınması gereken parça sayısının

araştırılması. T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2007; 9.

- 17- Humphrey P. Prostate Pathology. Chicago: ASCP Press, 2003; 3-23.
- 18- Amin MB, Bostwick GD. Pigment in prostatic epithelium and adenocarcinoma: A potential source of diagnostic confusion with seminal vesicular epithelium. *Mod Pathol.* 1996; 9(7): 791-795.
- 19- Eble N.J, Sauter G, Ebstein J. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004; 158-198.
- 20- Ramon J, Denis J. Prostate cancer. Berlin: Springer, 2007; 1-8.
- 21- Düzcan S. Prostat adenokarsinomlarını taklit eden benign lezyonlar. Mesane ve Prostat Patolojisi Kursu. Ankara: 2007; 117-128.
- 22- Düşmez D. Prostat karsinomlarında tanısal ipuçları ve ayırıcı tanı. Türkiye Ekopatoloji Dergisi. 2001; 7 (1-2): 61-65.
- 23- Tuna B. Karsinom kriterleri ve prostatik intraepitelyal neoplazi. Mesane ve Prostat Patolojisi Kursu. Ankara: 2007; 63-73, 82-95, 96-115.
- 24- Ebstein J.I. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol.* 2004; 17: 307-315.
- 25- Hull D, Ross J. Variants of prostatic adenocarcinoma. *Pathology Case Reviews.* 2008; 13: 135-138.
- 26- Luhringer D.J, Gross M. Gleason grade migration: Changes in prostate cancer grade in the contemporary era. *PCRI.* 2006; 9 (3): 1-5.
- 27- Ebstein J.I, Baydar D.E. Gleason grading system, modifications and additions to the original scheme. *Turkish Journal of Pathology.* 2009; 25 (3): 59-70.
- 28- Ebstein JI, Allsbrock WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29 (9): 1228-1
- 29- Mikuz G. Clinical Pathology of Urologic Tumors. UK: Informa Healthcare, 2007; 93-99.
- 30- Srigley J.R. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2004; 17: 328-348.
- 31- Qian J, Wollan P, Bostwick G.D. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Human Pathol.* 1997; 28 (2): 143-148.
- 32- Weiss A.M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 3: 440-442.
- 33- Ambereen A.I, Sarosh M, Mohammed T. The frequency of HGPIN, alone and coexisting with CAP (carcinoma prostate) in prostatectomy specimens. *Pak J Pathol.* 2007; 18 (2): 56-59.

- 34- Ross J.S, Sheehan C.E, Dolen E.M, Kallakury V.S. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2002; 9 (2): 115-128.
- 35- Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M. Prostate carcinoma I: Prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes. *BJU International*. 2005; 97: 485-491
- 36- Freedland J.S, Isaacs W.B, Platz E. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: A search database study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7546-7554.
- 37- Sebo J.T, Cheville J.C, Riehle L.D. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation and preoperative serum prostate specific antigen. *Cancer*. 2001; 91 (11): 2200-2204.
- 38- Ross W, Hall P.A. Ki-67: From antibody to molecule to understanding? *J Clin Pathol: Mod Pathol*. 1995; 48: 113-117.
- 39- Li R, Heydon K. Ki-67 staining index predicts distant metastasis and survival in locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10: 4118-4124.
- 40- Sallien PK, Haapasalo HK, Visakorpi T and ark. Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA ve S-phase fraction using archival parafin-embedded samples. *J Pathol*. 1994; 174: 275-282.
- 41- Brown DC, Gatter KC. Ki-67 protein: The immaculate deception. *Histopathology*. 2002; 40: 2-11 (Abstr.).
- 42- Gerdes J, Scholzen T. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000; 182 (3): 311-322.
- 43- Deaton RJ, Yang XJ. Alteration of proliferation and apoptotic markers in normal and premalignant tissue associated with prostate cancer. *BMC Cancer*. 2006; 17 (6): 73.
- 44- Khatami A, Hugosson J, Wang W. Ki-67 in screen-detected, low-grade, low-stage prostate cancer, relation to prostate specific antigen doubling time, Gleason score and prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2009; 43: 12-18
- 45- Kill R. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. *Journal of Cell Science*. 1996; 19: 1253-1263
- 46- Zbell P, Stapleton A, Kattan M. Assessment of the biologic markers p53, Ki-67 and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Am Cancer Society*. 1998; 82: 168-175.
- 47- Koda M, Sulkowski S, Kanczuga-Kuda L. Expression of ER alpha, ER beta and Ki-67 in primary tumors and lymph node metastases in breast cancer. *Oncol Rep*. 2004; 11: 753-759.

- 48- Claudio P, Zamparelli A, Claudio L. Expression of cell-cycle-regulated proteins pRb2/p130, p107, p27, p53, mdm-2 and Ki-67 (MIB-1) in prostatic gland adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2002; 8: 1808-1815.
- 49- Özdemir E. Ürotelyal karsinogenezin anlaşılmasında p53 anahtarı. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1998; 18: 277-284
- 50- Grignon D.J, Caplan R, Sarkar H.F. P53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89 (2): 158-165.
- 51- Kuzey G. *Temel Patoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007; 149-162.
- 52- Thompson SJ, Mellon K, Charlton RG. P53 and Ki-67 immunoreactivity in human prostate cancer and benign hyperplasia. *British Journal of Urology*. 1992; 69 (6): 609-613.
- 53- Kandemir N.O, Barışık N, Gül A. Prostat karsinomlarında p53 nükleer birikiminin klinikopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi*. 2000; 16 (3-4): 100-102.
- 54- Kılınç N, Yıldız M, Yılmaz F. Prostat adenokarsinomlarında p53 immunoreaktivitesi ile Prostat Spesifik Antijen, Gleason skoru ve evre ilişkisi. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1999; 1: 315-319.
- 55- Petrescu A, Marzan L, Codreanu O, Niculescu L. Immunohistochemical detection of p53 protein as a prognostic indicator in prostate carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2006; 47 (2): 143-146.
- 56- Orhan D, Tolunay Ö, Sak S. Prostat kanserinde immunhistokimyasal ras ve c-myc onkogenleri ve p53 tümör baskılayıcı gen ekspresyonun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi. *Ankara Patoloji Bülteni*. 1999; 16 (3): 20-25.
- 57- Bookstein R. P53 mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. *J Cancer Research*. 1993; 53: 3369-3373.
- 58- Fonseca G.N, Srougi M, Leite K, Nesrallah L, Ortiz V. The role of Her 2/neu, bcl-2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma. *Sao Paulo Med J*. 2004; 122 (3): 124-127
- 59- Kefeli M, Karagöz F, Barış S. Kolorektal karsinomlarda e-cadherin ve Ki-67 ekspresyonunun evre, histolojik tip ve derece ile ilişkisi. *Turkish Journal of Pathology*. 2005; 21 (1-2): 8-10.
- 60- Mucci R, Rubin M, Strawderman M. Expression of nuclear antigen Ki-67 in prostate cancer needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92 (23): 1941-1942
- 61- Şahan E, Tetikkurt Ü.S, Balcı C. Prostatik asiner adenokarsinomda p53 ve bcl-2 ekspresyonları ile Ki-67 proliferasyon indeksinin değerlendirilmesi, histopatolojik ve klinik prognostik faktörlerle ilişkisi. *Türk Üroloji Dergisi*. 2003; 29 (3): 250-257.

- 62- Bubendorf L, Sauter G, Mach H. Ki-67 labelling index: An independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol.* 1996; 178 (4): 437- 441.