

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA PROLİFERATİF AKTİVİTE,
ANJİOGENEZ VE pS2 REAKTİVİTESİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

(57 OLGU)

T 88266

Uzmanlık Tezi

Dr. E. Burçin TUNA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emek ÖZEN

İZMİR, 1999

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	1
Giriş.....	2-30
Gereç-Yöntem.....	31-35
Bulgular.....	36-42
Tartışma.....	43-51
Sonuçlar.....	52-53
Özet.....	54-55
Kaynaklar.....	56-61

ÖNSÖZ

Prostat adenokarsinomları (PK) erkeklerde en sık görülen non-kutanöz malignitelerden biridir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve ülkeler arasında insidansları önemli farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, beslenme ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişim ve progresyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Gleason derecelemesi (GD) PK'larında bağımsız bir prognostik faktördür. GD'lemesinin gözlemciler arası ve gözlemcinin kendi içindeki güvenilirliği; sırayla %80 ve %90 olarak saptanmıştır. GD'lemesi günümüzde de hala bağımsız bir prognostik faktör olma özelliğini korumaktadır. Bugüne kadar PK'larında, GD'si ve evre gibi kesin prognostik önemleri saptanmış faktörler yanında, proliferatif aktivite, anjiogenez ve değişik onkogenlerin prognostik önemleri de bir çok çalışmaya konu olmuştur.

Bu çalışmada amaç, 57 adet prostat adenokarsinom olgusunda GD'si, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derecesi, TNM evresi, tümör hacmi, yaşam süresi, proliferatif aktivite, anjiogenez ve pS2 reaktivitesi gibi şimdiye kadar değişik çalışmalara konu olmuş, ancak tümü birarada incelenmemiş bu faktörlerin birbirleriyle ve bağımsız prognostik faktörlerle olan ilişkilerini incelemektir. Buradan elde edeceğimiz sonuçlara göre, bu parametrelerle PK'larının klinik gidişinde, GD'si kadar yol gösterebilecek yeni bir prognostik faktör olup olamayacağını saptamayı amaçladık.

Tez çalışmamda ve patoloji eğitimim sırasında değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Emek Özen'e, bu çalışmanın ilerleyiş aşamalarında, her zaman ilgi ve desteğini hissettiğim Doç. Dr. Kutsal Yörükoğlu'na teşekkür ederim. Bu tezle ilgili olguları sağlayan ve klinik bilgiler konusunda katkılarda bulunan Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ziya Kırkalı, Yrd. Doç. Dr. Uğur Mungan'a da teşekkür ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak başladığım günden bugüne, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emek Özen, Prof. Dr. M. Şerefettin Canda, Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. A. Ali Küpelioglu, Prof. Dr. H. Uğur Pabuçcuoglu, Prof. Dr. H. Aydanur Kargı, Doç. Dr. Kutsal Yörükoğlu, Doç. Dr. Meral Koyuncuoğlu, Doç. Dr. Sülen Sarıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Erdener Özer, Yrd. Doç. Dr. Özgül Sağol'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Uzm. Dr. Oya Göre ve Uzm. Dr. Alp Kılıçalp ile değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve laboratuvar görevlileri ile diğer personele de teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan değerli eşim Dr. M. Z. Abidin Tuna'ya sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ

Prostat adenokarsinomları (PK) ABD’de kanser ölümlerinin %10’undan sorumludur (1). Erkeklerde non-kutanöz malignitelerin en sık görülenidir ve kanserin yol açtığı ikinci ölüm nedenidir (2-4). Siyah erkeklerde beyazlara göre daha sık gözlenmektedir (1). PK’ları çocukluk çağı ve adölesanlarda seyrekir. 10 yaş altında 5 olgu, 10-21 yaş arasında 21 olgu bildirilmiştir. Çocukluk çağındaki tümörler hemen her zaman az diferansiye özellikte olup, tedaviye yanıtızdırlar ve ortalama yaşam süresi 3-10 ay arasındadır. Çoğu çalışmada siyahların beyazlara göre daha ileri evrede olduğu gösterilmesine karşın aynı evredeki siyah ve beyaz hastaların yaşam süreleri birbirine eşittir. Klinik olarak saptanan PK’larının insidansları ülkeler arasında önemli ayrımlar göstermektedir (5). En yüksek insidans İsviçre ve ABD’dedir. İskandinav ülkelerinde oran yüksek iken Doğu ülkelerinde daha düşüktür. İsviçre’de 1993 yılındaki mortalite oranı 100.000’ de 44.6 dır (6). Klinik olarak belirgin karsinom insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Olguların %95’i 45-89 yaşları arasında olup, yaş ortalaması 72’dir. 50 yaş üzeri erkeklerde 100.000’de 23 iken, 75 yaş üzerinde 100.000’de 1200’ dür. Erkeklerdeki PK’u epidemiyolojisi kadınlardaki meme karsinomuna benzerlik gösterir. Her iki kanser türü, akciğer kanserlerinden sonra her iki cinste de ikinci sıklıktaki ölüm nedenidir. Kanserın erken dönemlerinde her ikisi de hormon bağımlıdır. 1989-1994 yılları arasında %94 oranında artan yeni olgu sayısı tahmin edilmektedir (7).

Güncel olarak PK’larında etiyołoji, epidemiyoloji, anatomik lokalizasyon, histolojik sınıflama, öncül lezyonlar ve prognostik faktörler ana çizgileriyle şöyledir:

ETİYOLOJİ

Normal prostat epitel hücrelerinin metastatik ya da androjen bağımsız kanser hücrelerine değişimini kanıtlayan moleküler bulgular hızlı bir gelişim göstermektedir. Çoğu insan kanserlerinde, karsinogenezisin çok aşamalı olduğu gösterilmişse de, prostatta tek basamaklı olduğunu kanıtlamak güç olmuştur. Yalnız son zamanlarda, prostat karsinogenezisine katılan tümör supressör genleri ve onkogenleri saptamak için araştırmalar yapılmaktadır. Prostat kanserleri, solid tümörler arasında histolojik ve latent (raslantısal) olmak üzere iki biçimde bulunması nedeniyle özellik göstermektedir. 50 yaş üzerindeki erkeklerin %30’unda, 80 yaş üzerindeki erkeklerin ise %60-70’inde saptanmaktadır.

PK’larında etiyołojide etkili olabilecek faktörler başlıca şunlardır:

a) Prostat kanserlerinde hücre kinetiği; PK'nun büyümesi, ölen hücreler ile proliferen hücrelerin oranına bağlı olarak dengelenir. Normal prostat epitel hücrelerinde proliferasyon ve ölüm oranı dengelidir ve düşük hızdadır. Epitelyal hücrelerin turnoveri yaklaşık olarak 500 gündür. Bu hücrelerin yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziye (HGPIN) değişimi, hücre proliferasyonu ve hücre ölümünde artışı mümkün kılacak, hücre turnoverinin artışına neden olur.

b) Germ line mutasyonlar: Prostat karsinogenezinde bir çok basamaklar saptanmıştır. Tüm PK'larının yaklaşık %9'unun, olguların ise %45'inin, 55 yaşından küçük erkeklerde görülmesi Mendel kurallarına göre otozomal dominant kalıtılan kanser yatkınlığına bağlanabilir. Bu çalışmalar germ line mutasyonlarının, PK'larının başlangıcında ve karsinogenezin anlaşılmasında oldukça önemli olabileceğini göstermektedir.

c) DNA metilasyonu: Solid tümör karsinogenezindeki erken bulgular, DNA metilasyonundaki değişiklikler olarak görülmektedir. 17. Kromozomun hipermetilasyonu bu alandaki tümör supresör genlerinin inaktivasyonuna yol açar.

d) Tümör supresör genleri ve onkogenler: Çeşitli potansiyel tümör supresör genlerinin kaybı prostat hücre değişiminde geç bulgu olarak gösterilmiştir. Heterozigozite kaybı, kromozom delesyonlarının olduğu alanlarda, kromozom 8p, 10q, 13q, 17p ve 18q'da potansiyel tümör supresör genleri saptanmıştır. Klinik olarak lokalize PK'lu olguların yaklaşık olarak %70'inde, 8p22 kromozom delesyonu gösterilmiştir.

e) Androjen reseptör mutasyonu: Androjen reseptöründeki bazı mutasyonlar primer tümörlerde devamlı olarak saptanmıştır. Androjen reseptöründeki mutasyonların sonucunda, androjen blokajından sonra prostat kanser hücrelerini seçen bir büyüme avantajı sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu mutasyonlar diğer büyüme faktörlerinin androjen reseptörlerine yanıt vermesini sağlayarak, hücreler androjene dirençli olduktan sonra da onları aktif hale getirebilmektedir.

f) Büyüme faktörleri ve epitelyal stromal etkileşimler: Büyüme faktörlerinin, mutasyonlar sonucu aktiviteleri değişen androjen reseptörleri üzerindeki potansiyel etkilerinden ayrı, normal ve kanserli prostatta büyümenin kontrolüne de katkıda bulunacağı gösterilmiştir. Transforming growth factor-beta, epidermal growth factor, platelet-derived growth factor ve nöroendokrin peptidlerin, prostat epitelinin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve invazivliğin modülatörleri olarak gösterilmiştir. Kemik hücrelerinin, prostat hücre proliferasyonunu uyarıcı büyüme faktörleri, prostat hücrelerinde kemik oluşumunu uyarıcı faktörler ürettiği gösterilmiştir. Böylesi bir bilgi, PK'larının niçin kemik metastazını tercih ettiğini potansiyel olarak açıklayabilir.

Epidemiyoloji

PK'larının yaşla görülme sıklığı ve ölüm hızı, ırk ve etnik yapıya olduğu kadar ülkeden ülkeye de dramatik olarak değişiklik göstermektedir. 1989 yılında insidans hızı siyahılarda en yüksek iken doğu ülkelerinde en düşük insidanstadır. ABD'de 1973-1989 yılları arasındaki insidansı, yıllık 100.000'de 2.7 iken, 1989-1991'de bu oran 100.000'de 23.5'a ulaşmıştır. PK'larının insidansındaki artış, 1990'lı yıllarda tarama testi olarak PSA'nın yaygın bir şekilde kullanıma girmesi nedeniyledir (7).

Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmalar, PK'ları için etiyojik ya da predispose faktörleri saptamada yardımcı olmuştur. Diyet, sosyoekonomik durum, meslek, enfeksiyöz hastalık hikayesi, seksüel durum, sigara kullanımı, vücut yapısı ya da hormonal faktörlerin, PK'u ile kesin bir ilişkisi gösterilememiştir. PK'larının androjen bağımlı olduğu, erken kastrasyonun koruyuculuğunun bilinmesi, seks hormon durumu gibi sonuçlar çelişkili olsa da, androjenik hormonların rolünü destekler özelliktedir. Puberte öncesinde kastre edilen kişilerde görülmez iken karaciğer sirozuna bağlı gelişen hiperöstrojenizm durumunda görülme sıklığı azalmaktadır. Nodüler hiperplazili hastalarda karsinom geliştiğini gösteren bulgular inandırıcı değildir (1). Yapılan çalışmalar, PK'lu olgularda, genetik faktörlerin olası rolünü ortaya çıkarmıştır. Babasında ya da erkek kardeşinde PK' u olan erkeklerde risk 2 ile 3 kat oranında artmaktadır. Birinci dereceden akrabalarda, iki ya da daha çok kanser olgusu var ise risk 5 kat artış göstermektedir (7). Subklinik karsinomların prevalansındaki benzerlikler ve dünyanın değişik yerlerinde klinik olarak belirgin karsinomların insidanslarındaki büyük farklılıklar, beslenme ve çevresel faktörlerin, hastalığın gelişiminde ve progresyonunda etkili olabileceğini göstermektedir. Serum PSA testi ve taramalarla saptanan olguların artmış olan sayıları nedeniyle, endüstriyel ülkelerde PK'larının insidansı yüksektir. Radikal prostatektomi uygulanan, erken evreli PK'larında bile, ölçülebilen PSA olarak tanımlanan rekürrens oranı %17'dir. On yıllık rekürrens hızının % 30 olduğu düşünülmektedir. Başlangıçtaki tümör evresi daha ileri olduğunda bu oran % 22'dir. Az diferansiye tümörlerdeki (Gleason 7 ve üzeri) rekürrens oranı % 45 olarak saptanmıştır (6). PSA değeri, "önceden belirleyici" bir faktör olma özelliğindedir. 1994 yılında ABD'de tahmin edilen 200.000 PK olgusu mevcuttur. 1995'de bu sayının 300.000 den fazla olduğu tahmin edilmektedir. Görüldüğü gibi ABD'de insidansta artış izlenmektedir. Tanının büyük bir kısmı iğne biyopsisi ile konmaktadır (8). İğne biyopsisi ile tanı alan hastaların oranı %73 olarak saptanmıştır (9).

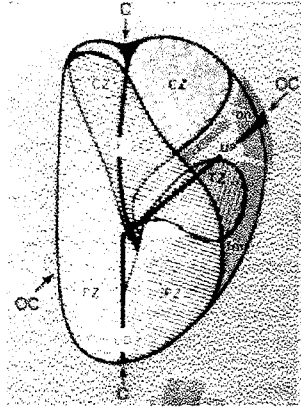
Özet olarak PK'larında kesin risk faktörleri arasında; yaş, ırk ve aile öyküsü yeralır ve bu faktörlerin değiştirilebilmesi mümkün değildir. Olası risk faktörleri arasında; yağlı diet ve

hormonlar yer alır. Potansiyel risk faktörleri olarak da; vasktomı (eğer etkili ise oldukça düşüktür.), kadmiyum minerali, vitamin A eksikliği sayılabilir.

PK'larında korunma yöntemleri olarak American Cancer Society ve American Urological Association, 50 yaşında başlatılan, yıllık PSA kan testleri ve rektal muayeneyi önermektedir (7).

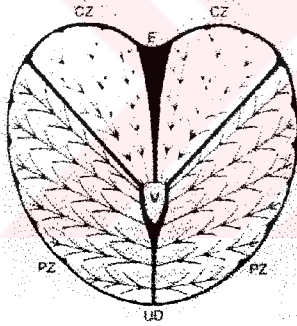
Anatomik lokalizasyon

Gastrointestinal sistem dışında bir çok visseral organda malign transformasyon için epitelin farklı kısımlarının tercih edilmesi konusu çok şaşırtıcı olmamıştır. Prostat, 80 yıldır bu konunun odağı olmuştur. 1912'de ilk olarak Lowsley, bu küçük organda , aralarında sadece milimetrik uzaklık bulunan bölgeler arasında kanser prevalansında önemli farklılıklar bulunabildiği görüşünü önermiştir. Adenokarsinomların, seçici olarak posterior lobda geliştiğini saptamıştır. Bu bölge prostatın embriyonik gelişiminde gelişmemiş duktusların kümelenme paternlerinin çalışılmasıyla tam olarak tanımlanmıştır. Lowsley, posterior üretral duvarın distalinden, verumontanuma tomurcuklanan, ejakulatuar duktusa vertikal olarak uzanan ve rektal yüzeye ulaşan bir posterior kümelenme tanımlamıştır. Bu görüşle ilişkili 2 temel sorun vardır. İlk sorun; Lowsley'in araştırmaları fetuslara sınırlı olup, kansere bölgesel yatkınlık görüşünü desteklemek için erişkinlerle yapılan çalışmalarının olmamasıdır. İkinci sorun; posterior lob tanımında, normal erişkin prostatında, anatomik sınırların hiçbir zaman saptanamamış olmasıdır (7,10,11). Bu görüş tam olarak kabul görmese de uzun yıllar popülaritesini korumuştur. Yetişkin prostatında herhangi bir lobu tanımlamada anatomik sınırlar bulunmadığından bu karışıklığı çözmede önerilen görüş; karsinom için oldukça hassas olan büyük "bezin dış kısmı" ve benign prostat hiperplazisi (BPH) için hassas olan küçük "bezin iç kısmı" şeklinde, sadece biyolojik önemi olan sınırlar arasında yapılmasıdır. İç kısım submukozal bezlerden ve daha küçük mukozal bezlerden oluşmaktadır. Dış kısım ile olan sınırlar, şekilsel olarak gösterilebilir fakat bu temel bölünme için kesin sınırlar açıkça tanımlanmamıştır (11). Üretra bu sınırları göstermede referans noktasıdır. Bu ilişkiler en iyi sagittal düzlemde izlenebilir (Şekil 1).



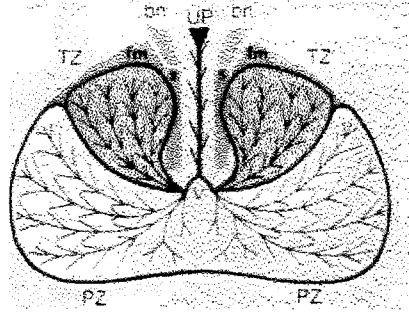
Şekil 1. Prostatik üretra, mesane boynu ve prostat apeksi arasında, orta hatta posterior duvarın öne açılanmasıyla yaklaşık olarak eşit boyutlarda proksimal ve distal segmentlere bölünür. Bu açı kabaca 35 derece olup değişkendir ve BPH'lilerde daha geniştir.

Distal üretral segment ejakulatuar duktus ilişkisini gösteren koronal kesitler, prostatın iki esas bölgesi arasındaki anatomik ilişkileri göstermeyi sağlayan kesitlerdir (Şekil 2).



Şekil 2. Periferik Zon (PZ) normal prostat bezinin yaklaşık olarak %70'ini oluşturur. Koronal planda başlıca laterale uzanan duktuslar posteriora uzanan minör dallar ve anteriora uzanan majör dallar gözlenir.

Prostatik üretranın proksimal segmenti verumontanumdan mesane boynuna uzun eksen boyunca uzanan oblik koronal kesit ile görülebilir (Şekil 3).



Şekil 3. Santral Zon (CZ) prostat bezinin ~ %25'ini oluşturur. Prostatik üretranın proksimal segmenti verumontanumdan mesane boynuna uzun eksen boyunca uzanan oblik koronal kesitle görülebilir. Prostatik üretral segment prostat bezinin ~%5'ini oluşturur. Bunun hemen hepsi Transizyonel Zon (TZ) olarak ifade edilir. İki küçük bağımsız lobdan oluşan bu zonun duktuslarını, bir noktada üretral duvarın posterolateral girintileri ayırır.

PZ enflamasyona en hassas olan bölgedir ve çoğu karsinomların orijin alanıdır. Bazı karsinomlar TZ' da oluşurlar ve çoğu TUR materyallerinde rastlantısal olarak saptanırlar. CZ, karsinom ve enflamasyona dirençli bölgedir (11). Adenokarsinomların çoğu TZ dışından kaynaklanırlar. Tüm distal segment boyunca üretradan başlıca yanlara yayılan duktuslardan oluşan, genç erişkin prostatının %70'ini oluşturan PZ' dur. PZ ve TZ' nun yapısal ve epitelyal morfolojisi aynıdır. Duktal-asiner yapıları basittir, sekretuar hücre sitoplazmaları soluk-berrak görünümlü, nükleusları uniform ve bazaldedir. CZ, prostatın ~ %25 ini oluşturur ve adenokarsinom gelişimi seyrektr. Glandüler dokusu yapısal ve sitolojik olarak ayrıdır. Bu ilk olarak 1953'te Gil-Vernet tarafından tanımlanmıştır. Hücreleri biyolojik olarak pepsinojen II ve doku plasminojen aktivatörü (tPA) salgılayan tek hücredir. Prostattan başka bir yerde bulunmazlar. Ayrıca duktal-asiner yapıları komplekstir. Büyük duktus ve asinusları örten epitel bir miktar düzensizlik gösterebilir, sitoplazmaları PZ'daki hücrelerden daha az soluktur. Tüm duktus ve asinuslarda, sitoplazmik solukluğun nedeni, sadece elektron mikroskopik olarak izlenebilen çok sayıda bulunan küçük ve berrak vakuollerdir. Tüm zonların duktus ve asinuslarındaki, sekretuar hücrelerin sitoplazmaları PSA ve PAP ile eşit yoğunlukta boyanırlar. CZ, tüm prostat epitelinin %40'ını oluştursa da adenokarsinomların sadece % 5-10'unu oluşturur. Tüm kanserlerin yarıdan fazlası PZ' da oluşurlar. Burası en büyük bölgedir. Ve kanserin rektal palpasyonla kolayca ulaşıldığı yerdir.

Sınıflama

Tüm PK'larının %95'inden fazlasını adenokarsinomlar, geri kalanını transisyonel hücreli karsinomlar (TCC) ile daha az sıklıkta görülen skuamöz hücreli karsinomlar (SCC), undiferansiye karsinomlar ve karsinoidler oluşturmaktadır. Adenokarsinomlar, TCC ile SCC, undifferansiye karsinomların büyük bir kısmı ve muhtemelen karsinoidler, embriyonik ürogenital sinüs epitelinden kaynaklanırlar. Erkeklerde ürogenital sinüs epiteli transisyonel epitele diferansiye olur. Yüzeyinde, mesane yüzey epitelinin karakteristiği olan şemsiye hücrelerinden çok kolumnar, sekretuar hücreler bulunur. Bu özel transisyonel epitel, prostat bezinin büyük ana duktusları içerisine uzanır ve submukozal periüretal glandları kısmen ya da tamamen döşer. Bu nedenle, prostatın ikinci sıklık gösteren tümörünün TCC olması şaşırtıcı değildir.

Buna göre PK larının, köken aldığı hücre tipine göre sınıflaması şöyledir (11) :

1.EPİTELİYAL TÜMÖRLER

- a.Adenokarsinom
- b.Transizyonel hücreli karsinom
- c.Nöroendokrin karsinom

2.STROMAL TÜMÖRLER

- a.Rabdomiyosarkom
- b.Leiomiyosarkom

3.SEKONDER TÜMÖRLER

- a.Mesanedan direkt invazyon
- b.Kolon adenokarsinomundan invazyon
- c.Metastaz (Akciğer, Malign melanom)
- d.Lenfomalar

Prostat adenokarsinomları ; morfolojik görünümlerine ve kaynaklandıkları alana bağlı olarak ise şu şekilde sınıflanmaktadır (1).

- 1.Periferik duktus ve asinusların (sekonder) adenokarsinomu
- 2.Büyük primer duktusların adenokarsinomları olmak üzere 2 sınıfa ayrılırlar.

Prostat adenokarsinomlarının varyantları şunlardır (1)

- 1.Duktal adenokarsinom
- 2.Küçük hücreli diferansiye olmayan karsinom
- 3.Müsinöz (Kolloidal) karsinom
- 4.Taşlı yüzük hücreli karsinom

- 5.Sarkomatoid hücreli karsinom
- 6.Karsinosarkom
- 7.Adenoid basal hücreli karsinom
- 8.Androjen blokaj tedavisi sonrası gelişen karsinom
- 9.Lenfoepiteliyoma benzeri karsinom

PROSTAT KARSİNOMUNUN ÖNCÜL LEZYONLARI

Uterin serviks, endometrium, gastrointestinal sistem, ürotelyum ve solunum sistemi gibi bir çok organda premalign lezyonlar iyi bilinmektedir. Bu lezyonlar özellikle invaziv karsinoma benzer morfolojik özelliklere sahip, premalign değişikliklerin bir çok kriterini taşırlar. Bu antiteler ve karsinom arasında uzamsal bir ilişki bulunmaktadır. PK'larında 3 öncül lezyon olduğu düşünülmektedir. Bunlar, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) ve malignite ilişkili değişiklikler (MACs) dir.

Daha önceleri literatürde, intraduktal displazi, atipik epitelyal displazi, atipik glandüler hiperplazi, sitolojik atipi, duktal-asiner displazi ve büyük asiner atipik hiperplazi deyimlerinin kullanıldığı sinonim terimler yerine, 1989 yılında düzenlenen bir konferansta, premalign prostatik değişiklikler için prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) teriminin kullanılmasına karar verilmiştir (12-18).

Prostat bezinin atipik epitelyal proliferasyonları yıllardır bilinmektedir. Sık görülen atipik proliferatif bozukluklar luminal (sekretuar) hücrelerin PK' na benzeyen, nükleer değişikliklerini içeren anormal proliferasyonlar olarak tanımlanan, duktus-asinusları etkileyen PIN dir. Bir çok çalışmada eş zamanlı bulunan, prostatın invaziv adenokarsinomu ile bu proliferasyonlar arasında güçlü ilişkiler gösterilmiştir (6).

PK'u için öncül olabilecek lezyonlardan ilki ve en güçlü ilişkisi olduğu düşünülen PIN dir (18,19). Bir çok çalışmaya konu olan bu lezyonlardan yüksek dereceli PIN (HGPN) en olası öncül lezyon olarak düşünülmektedir. Orta ve az derecede gelişmiş karsinomların büyük bir kısmında HGPN gözlenmekte iken, özellikle TZ' dan kaynaklanan iyi gelişmiş karsinomlar ile olan birlikteliği sık değildir. Bu nedenle morfolojik, fenotipik ve genotipik bulgulara göre iyi gelişmiş adenokarsinom ile HGPN lar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu da iyi gelişmiş adenokarsinomların diğer öncülleri bulunabileceğini akla getirebilir. İkinci olarak üzerinde durulan olası öncül lezyon, yayınlarda fazla sayıda eş anlamları bulunan ve sıklıkla atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) teriminin kullanıldığı lezyondur. Bu lezyonun öncül bir lezyon olduğunu destekleyen bulgular, bugün için zayıf olup sonuçsuz kalmıştır (3,20). Üçüncü olası lezyon, malignensi- ilişkili değişiklikler olarak

adlandırılmaktadır. Burada non-kanseröz epitel ile iyi gelişmiş adenokarsinom arasında morfolojik geçiş bulunmaz. Fakat bu varsayım için de destekleyici bulgular zayıftır (20).

PIN, önceden varolan prostatik duktus, duktuli ve asinuslarında hücresel proliferasyonun morfolojik devamlılığındaki prekanseröz bir sonuçtur. 1987'de Bostwick ve Brawer prostatik duktusların örtücü epitelinin, yapısal ve özellikle sitolojik değişikliklerinin spektrumunu karakterize etmek için PIN terimini kullanmışlardır. Bu araştırmacılar, döşeyici epitelin yapısal ve sitolojik anormalliklerini, şiddetin derecesine bağlı olarak, PIN 1-2-3 olarak, 3 derece içinde sınıflamayı önermişlerdir. 1989'da düzenlenen International Consensus Conference ile düşük dereceli ve yüksek dereceli (LGPIN-HGPIN) olmak üzere 2 derecede sınıflandırma kararı alınmış ve kabul edilmiştir (12,15-17,19). LGPIN' dan HGPIN ve erken invaziv karsinom, DNA içeriği, genetik instabilite, mikrodamar dansitesi, proliferatif aktivite, nükleer ve nükleolar anormalliklerde artma, sekretuar differansiyasyon belirleyicilerinin progressiv kaybı, basal hücre tabakasının devamlılığının bozulmasıyla ayırt edilmektedir (12,19).

HGPIN'lar, morfolojik, immünohistokimyasal (İHK), moleküler ve morfometrik özellikleri, adenokarsinoma benzeyen sitolojik özellikler gösteren fakat stromal invazyonu olmayan, önceden varolan duktus-asinuslar içinde hücresel proliferasyonla karakterizedir. HGPIN'la karsinomun hücresel özellikleri ayırtedilemez. En önemli özellik HGPIN'da, basal hücre tabakasının korunmuş olmasıdır (3,13,21,22).

1) PIN ile ilgili özellikler şunlardır

a) LGPIN ve HGPIN' larda yapısal özellikler

LGPIN: Prostat duktus ve asinuslarını döşeyen epitel stratifiye görünümde olup, sitolojik olarak belirgin anisonükleozis göstermektedir. Elongate hiperkromatik bir nükleus, küçük bir nükleol görülebilir, fakat bu özellik belirgin değildir. Basal hücre tabakası sağlamdır. PIN tanısı, yapısal ve sitolojik özelliklerin birlikteliğini gerektirir. Bu özelliklerin bir kısmını gösteren lezyonlar displastik değil atipik olarak düşünülür.

HGPIN: Hücresel kalabalıklaşma ve stratifikasyon daha belirgin olmak üzere LGPIN'a benzer özellikler gösterir. Döşeyici epitel, papiller çıkıntılar yapan düzensiz görünümündedir. Nükleusların çoğu büyük ve düzensiz olup sıklıkla belirgin nükleol içerirler. Nükleuslar invaziv kansere benzer özelliktedir. Basal hücre tabakasını saptamak güçtür ve çoğu kez kesintiye uğramıştır. Basal hücre tabakasını saptamak için İHK'sal olarak, yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK) uygulanır. HGPIN'larda tufting, mikropapiller, kribriform ve flat olmak üzere 4 yaygın patern gözlenmektedir. Tufting ve mikropapiller paternler en sık görülen

paternler olup olguların %85'inden fazlasında izlenirler. Kribriform ve flat paternler %33 oranında bulunurlar. Tümörün Gleason derecesi, HGPIN'nın paterniyle ilişkili değildir (14, 15). HGPIN'nın yapısal paternleri arasında prognostik farklar bulunmaz (18).

b) PIN'ların Epidemiyolojisi

Bostwick ve Brawer bu lezyonun kanserli prostatlarda, kansersiz prostatlarla karşılaştırıldığında artmış oranda bulunduğunu saptamışlar. Mc Neal ve Bostwick bu oranı, kanserli prostatlarda %82, benign prostatlarda %43 olarak saptamışlar. PIN'ın şiddeti aynı şekilde kanserli olgularda daha yüksek bulunmuştur. HGPIN özellikle 55 yaş üzerinde sık görülmektedir. Afrikalı Brezilyalılarla, beyaz Brezilyalılarda insidans aynı iken, Afrikalı Brezilyalılarda daha yaygın olduğu dikkati çekmiştir. Bu gözlem Afrikalı Brezilyalılarda klinik PK'nun yüksek insidansını açıklamada yardımcı olmaktadır (16). PIN'ların büyük büyütme alanlarında, yaklaşık %20 oranında mikroinvazyonlar bulunmaktadır ve bu oran tüm paternlerde eşit sıklıktadır. PIN'ların, özellikle HGPIN'ların, en büyük önemi adenokarsinomların önceden belirleyici (prediktif) bir göstergesi olmasıdır. Bu lezyon saptandığında, yakın izlem ve biyopsi takibi önerilir. HGPIN, hasta yaşı, serum PSA miktarı kanserin oldukça önemli göstergeleri iken ırk, rektal tuşe bulguları, transrektal USG sonuçları, biyopsideki PIN miktarı, PIN'ın yapısal paterni gibi diğer faktörler o kadar önemli değildir. İHK sal çalışmaları PIN'daki PSA ekspresyonlarının, benign epitel ve kanserde gözlenen düzeyden daha az olduğunu göstermektedir.

c) PIN'larda mikrodamar dansitesi

Kanserlerin büyümesi ve metastaz yapabilmeleri için yeni kan damarı oluşumu (neovaskülarizasyon) gerekir. HGPIN'larda mikrodamar sayısı, benign ya da hiperplastik prostattan daha fazla, fakat adenokarsinomdakinden daha azdır. PIN'daki mikrodamarlar normal benign prostattan daha kısa, düzensiz sınırlı, açık lümenlidir ve endotel hücre sayısı artmış olup basal memrandan daha uzakta yerleşim gösterirler (18). Anjiogenez neovaskülarizasyon olarak bilinir. Yeni kan damarı oluşumu, normal büyüme ve gelişim için önceden gerekli olan şeydir. Normal erişkinlerde aktif anjiogenez seyrek olarak görülür. Anormal anjiogenez özellikle kanser ve öncüllerinde sık görülen önemli bir özelliktir.

Tümör anjiogenezini karakterize eden 5 basamak vardır.

- 1) Endotel aktivasyonu,
- 2) Tip IV kollajenazı içeren, proteolitik enzimlerle kapiller basal membran ve stromanın yıkımı,
- 3) Endotel hücre proliferasyonu,

4) Endotel hücrelerinin anjiogenik uyarı yönünde migrasyonu ve

5) Kalıcı kapiller biçimi (23).

d) Nöroendokrin Ayrışma

Yapılan çok sayıdaki çalışmada, PIN'da nöroendokrin ayrışma (NEA) varlığı prostatik neoplazinin patogeneğinde ve muhtemelen invaziv karsinom gelişiminde rol oynamaktadır. PIN'ların %88'inde en azından bir NE belirleyici pozitifdir (24).

e) PIN'larda Basal Hücrelerin Rolü

Basal hücreler; östrojen, androjen, epidermal büyüme faktörü (EBF) ve diğer non-steroid büyüme faktörlerini içeren çeşitli düzenleyici faktörlerin hedef yeridir. Prostatik epitelin, malign transformasyonu sırasında bazal hücreler proliferatif işlevlerini kaybederler ve sekretur luminal hücrelere geçiş gösterirler. Bu proliferatif anormallikler, prostatik epitel hücre sistemi içinde programlanmış hücre ölümünün şiddetli düzenleyici bozukluklarına eşlik ederler. Bcl-2 onkoproteini, normal durumlarda proliferatif kısımda (bazal hücre tabakası) programlanmış hücre ölümünü engellerler. HGPIN'da sekretuar luminal hücrelere yayılır. Bu sırayla displastik epitelin genetik instabilitesini artırabilir. Tümör invazyonu sırasında, geçiş gösteren hücreler, bazal hücreye özgü fenotipini kaybedip, PK'da asıl fenotipi gösteren endokrin hücre tipinin özelliklerini kazanır. Stromal invazyon durumunda geçiş gösteren hücreler neoplastik basal membran materyali üretirler ki bu ekstrasellüler matrikse penetre olmalarına izin verir (25).

Prostat bezinde adenokarsinomlar için olası öncül lezyon olarak düşünülen ya da öne sürülen 2 farklı atipik lezyondan diğeri AAH dir. AAH prostat bezinin özellikle TZ da görülen, küçük asiner proliferasyonlardır. Mc Neal özellikle AAH'lerin, TZ kaynaklı adenokarsinom olarak refere edilen, alveolar-medüller karsinom olarak bilinen karsinomların, olası öncül lezyonları olduğunu öne sürmektedir. PIN, PK'larının olası öncül lezyonu olarak yaygın bir şekilde kabul görürken, AAH'lerin önemi hala tartışmalıdır (21,26). Bununla birlikte en son konferansta prostat bezinde potansiyel olarak preneoplastik olduğu düşünülen sadece 2 histolojik lezyondan biri olarak kabul edilmektedir. Prostatta atipik olarak düşünülen küçük glandüler proliferasyonlar için kullanılan bir çok terim bulunmaktadır. Bunlar arasında; atipik hiperplazi, AAH, atipili primer hiperplazi, atipili glandüler hiperplazi belirgin atipi, küçük alveolar proliferasyon ve adenozis terimleri yer alır. Prostatta bir çok küçük asiner proliferasyonlar bulunur. Bunlar AAH'den ayrılmalıdır. Bunlar içinde atrofi, postatrofik hiperplazi, sklerozing adenozis, küçük asiner adenokarsinomlar yer alır.

2) AAH'nin histolojik tanısı

Adenokarsinomu taklit eden küçük asiner yapıların proliferasyonlarıyla karakterizedir. Küçük büyütme altında bu lezyon, bazen infiltratif özellikler gösterse de genelde iyi sınırlıdır. Küçük asiniler hiperplastik nodülle birlikte görülürler ve sıklıkla nodülün periferinde, bazen de içinde yer alırlar. Asiniler küçük, yuvarlak ve uniformdurlar. Nükleuslar yuvarlak ve uniform özellikte olup nükleol belirsiz ya da küçük olabilir. Kristalloid ve basofilik musin sekresyonları bulunabilir, fakat bu bulgu, iyi gelişmiş adenokarsinomlarda daha sıktır. Basal hücre nükleusları en azından bazı asinuslarda saptanabilir. Yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK) basal hücre tabakasının (inkomplet) bulunduğunu destekler.

AAH ayırıcı tanısında, atrofi, postatrofik hiperplazi, sklerozing adenosis ve adenokarsinom yer alır. Adenokarsinomla ayırıcı tanısında, adenokarsinomlarda daha büyük bir nükleus, nükleol, kristalloid ve basofilik sekresyon varlığı ile infiltratif sınırın oluşu önemlidir. Diğer önemli kriterler ise, AAH'de lobüler büyüme paterni, büyük bir nükleol olmaması, küçük-büyük glandların birarada olması, İHK'sal olarak HMWK nin AAH'de pozitif, adenokarsinomda negatif olmasıdır.

AAH'nin prevalansı değerlendirilen materyale bağlı olarak değişkenlik gösterir. Transüretral rezeksiyonlarda (TUR) ve biyopsi materyallerinde AAH odağı % 19.6'nın üzerindedir. Son yayınlarda kansersiz TUR materyallerinde % 1.6-7.3 arasındadır. Biyopsideki oranı daha düşük olup % 0.8 olarak saptanmıştır.

AAH'nin prostattaki dağılımı sıklıkla TZ' dadır. Olguların %74 ü TZ' a sınırlı olup, % 12 oranında diğer zonlarda görülmektedir. AAH kanserli prostatlarda kansersiz olanlara göre daha yüksek oranda bulunur. Benign materyallerin % 19.6'sında, kanserli olguların % 60'ında izlenmektedir. Kanser içeren TUR materyalinde ve iğne biyopsilerinde % 18.2 olarak saptanmıştır.

3) MACs

Üçüncü olası öncül lezyon, malignite ilişkili değişiklikler (MACs) adı altında toplanmıştır. Burada non-kanseröz epitel ile iyi gelişmiş adenokarsinom arasında morfolojik bir geçiş bulunmaz (9, 20). Bu değişiklikler Nieburgs tarafından normal hücrelerde belirgin olmayan, premalign ve malign lezyonlara yakın değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Çalışmaların çoğu uterin serviks ve kolon mukazasında yapılmıştır. MACs son zamanlarda PIN ve PK'u ile birlikteliği olan prostatlarda gözlenmiştir. Derece ile ilişkisiz ve PK'dan uzak bulunan, incelikleri olan lezyonlardır. MACs için olası 4 yorum vardır.

1) Bu değişiklikler prostat kanserinin yayılımının göstergesi olabilir,

- 2) Bu değişikliğin herhangi bir iritan faktöre prostat epitelinin tamamen non-spesifik yanıtı olması olasıdır,
 - 3) Bu değişiklikler PK'na yolaçan karsinojenik uyarıya, preneoplastik yanıt olabilir,
 - 4) Karsinom varlığına spesifik yanıt olabilir.
3. ve 4. olasılıklar prostata uygulanabilir. Morfolojik olarak normal doku, genetik olarak anormaldir. Açıklama ne olursa olsun, PIN ya da PK'lu hastaların tedavilerine yön verilmesinde önemli bir araç olarak MACs'ın kullanılması mümkün olabilir (21).

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik bir faktör, sonucu özenli bir şekilde gösteren belirleyici ya da belirleyiciler olarak tanımlanır. Prognostik faktörlerin saptanması güç ve önemlidir. The American Joint Committee on Cancer (AJCC), prognostik faktörler için; anlamlı ve bağımsız olup, klinik olarak önemli ve tedaviyi belirleyici özelliklere sahip olması gerektiğini belirtmektedir. Prostat kanserlerinde, prognozu belirlemede önemli olan bir çok faktör tanımlanmıştır. Bunların bir kısmı klinik ve cerrahi olarak, bir kısmı da patolojik ve mikroskopik özelliklere göre yapılmaktadır. Bugüne kadar evre, bir çok kanser için temel prognostik faktör olarak kullanılmıştır. Evrenin, hastalığın yaygınlığını tanımlamada kullanıldığı özellikle dikkate alınmalıdır. PK'ları için belkide en iyi prognostik faktördür. Fakat kesinlikle her zaman, tek başına en iyi bir belirleyici olmayabilir. Lokalize PK'larının tanısında kullanışlı prognostik faktörler arasında; yaş, komorbidite, klinik evre, histolojik derece, PSA miktarı yer alır. Bu değişkenlerin her biri hem önemli hem de bağımsız olarak saptanmışlardır (27).

PK'larında önemli oldukları belirtilen belli başlı prognostik faktörleri şunlardır:

1. KLİNİK EVRE

PK'larında önemli bir faktördür. PK'larının evrelemede iki amaç vardır. Bunlardan ilki prognozu, ikincisi de hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi belirlemektir. İleri evre prognozu kötü yönde etkilemektedir (28,29). PK'larında yaygın şekilde kullanılan ve ilk olarak 1956 yılında Whitmore'un uyguladığı ve daha sonra 1975'de Jewet tarafından modifiye edilen sınıflama sistemidir. PK'larının evreleme sistemi 1975'de, American Joint Committee for Cancer Staging ile tümör, lenf düğümü ve metastaz (TNM) olarak kabul edilmiştir (30).

Bu sisteme göre kullanılan en son evreleme sistemi şöyledir (31):

TX=Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0= Primer tümör bulgusu yok.

T1=Palpasyon ile ya da görüntüleme yöntemleri ile klinik olarak belirgin olmayan tümör.

T1a= Çıkarılan dokududa rastlantısal olarak saptanan tümör (%5'ten az kanserli doku).

T1b=Çıkarılan dokuda rastlantısal olarak saptanan tümör (%5'ten fazla kanserli doku).

T1c= PSA yüksekliği gibi nedenlerle prostat ince iğne biyopsisinde saptanan tümör.

T2= Prostata sınırlı palpe edilen tümör.

T2a= Bir lobu tutan tümör.

T2b= Her iki lobu tutan tümör.

T3= Prostat kapsülü boyunca yayılan tümör.

T3a= Ekstrakapsüler yayılım (tek ya da iki taraflı).

T3b= V.seminalis(ler) yayılan tümör.

T4= Tümör v.seminalis dışındaki komşu yapıları tutmuş ya da fiks olmuştur (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kası, ya/ya da pelvik duvar).

***İğne biyopsisi ile bir ya da iki lobda saptanan tümör, palpe edilemiyor ya da görüntüleme ile güvenilir olarak gösterilemiyorsa T1c olarak,**

***Prostat apeksine ya da kapsül içine invazyon (dışına değil) T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.**

NX= Bölgesel lenf düğümü değerlendirilemiyor.

N0= Bölgesel lenf düğümü metastazı yok.

N1= Bölgesel lenf düğümünde ya/ ya da lenf düğümlerinde metastaz

MX= Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.

M0= Uzak metastaz yok.

M1= Uzak metastaz var.

M1a= Bölgesel olmayan lenf düğümü tutulumu.

M1b=Kemik(ler) tutulumu.

M1c= Diğer uzak yerlerin tutulumu

*** Bir alandan fazla tutulum varsa en ileri evre kullanılır (pM1c en ileri evredir).**

Diğer bir evreleme sistemi ise şu şekildedir (1):

Evre A : Palpe edilebilen lezyon bulunmaz.

Fokal (A1)

Diffüz (A2)

Evre B : Prostata sınırlı lezyon

Küçük, tek nodül (B1)

Büyük, multipl nodüller (B2)

Evre C : Periprostatik alana sınırlı

V.seminalis tutulumu yok, 70gr altında (C1)

V.seminalis tutulumu var, 70 gr üzerinde (C2)

Evre D : Metastatik hastalık

Pelvik lenf düğümü metastazı ya da hidronefroza neden olan üretral obstrüksiyon (D1)

2. PATOLOJİK EVRE

Patolojik evrenin en iyi göstergesi, Gleason derecesi ve tümör hacmidir (33-35). Patolojik evreleme dokuların çıkarılmasından sonra prostat ve pelvik lenf düğümlerinin histolojik incelemesini takiben, tanımlanmış olan prostat dışında ve içinde hastalığın yaygınlığını gösterir. Patolojik evre, TH, cerrahi sınırların durumu, ekstrakapsüler yayılımın derecesi ile v.seminalis ve pelvik lenf düğümlerinin tutulumunu gösterebileceği için, prognozu göstermede klinik evreden daha kullanışlıdır. PK'ları için günümüzde kabul gören bir patolojik evreleme sistemi yoktur. Radikal prostatektomi materyallerinin değerlendirilmesindeki esas patolojik evre «organa sınırlı» olan ya da «olmayan» şeklindeki sınıflamadır. Alt sınıflama, periprostatik doku, v.seminalis ve pelvik lenf düğümünde kanserin bulunuşuna göredir. Buna göre;

- 1-Hastalık prostat kapsülüne sınırlı ise organa sınırlı,
- 2- Periprostatik doku içine prostat kapsülü dışına yayılım varsa, kapsüler penetrasyon (v.seminalis tutulumu yok),
- 3- V. seminalisin kas duvarı içinde prostat kapsülü dışına yayılım varsa, v.seminalis tutulumu,
- 4- Pelvik lenf düğümü tutulumu .

Patolojik evre son olarak şöyledir (31);

pT2: Organa sınırlı tümör

pT2a: Tek taraflı

pT2b: İki taraflı

pT3: Kapsül dışında yayılım

pT3a: Kapsül dışına yayılım

pT3b: V.seminalis invazyonu.

pT4: Mesane, rektum invazyonu.

***Patolojik olarak T1 sınıflaması yoktur.**

3. MİKROSKOPİK DERECELEME

Histolojik dereceleme önemli bir prognostik faktördür (27). Tümörlerin histolojik sınıflaması neoplazmları, özellikle farklı histogenetik kökenlerine göre ayırıp, tümörlerin biyolojik davranışları hakkında ön bilgi sağlamaktadır. Dereceleme sisteminin prognostik önemi, hastaların farklı gruplarının yaşam olasılıkları ile tümör derecesinin iyi korele olduğu gösterilebilirse, kabul edilebilir olur. PK'ları için en az 40 farklı histolojik sınıflama yayınlanmıştır, fakat sadece 19'u prognostik önemi için yakından incelenmiştir. Bunların 6'sı

dereceleme sistemi olarak kabul edilmiştir. Yayınlanan dereceleme sistemlerinden bir kısmı, prognoz ile yeteri kadar ilişkili olmadığından, bir kısmı da morfolojik kriterlerinin güvenilir bir şekilde uygulanamayacağından yetersiz bulunmuşlardır. Mostofi tarafından önerilen dereceleme (DSÖ), her ne kadar uygulanan tek tanışal kriterin prognostik önemini göstermiş olsa da, dereceleme sisteminin klinik önemini gösteren klinik veri yoktur.

a) Mostofi tarafından histolojik dereceleme (DSÖ) için 4 büyüme paterni saptanmıştır;

- 1) İyi differansiye adenokarsinom: Büyük iyi sınırlı, uniform olarak oval-yuvarlak bezler tek sıralı silindirik epitelle döşelidir. Epitel hücrelerinde polarite vardır.
- 2) Az differansiye adenokarsinom: Boyut ve biçimleri farklı olan küçük bezler bulunur. Epitel bazen çok sıralı olarak görülebilir ve kübik hücrelerden oluşur, polarite bulunmaz.
- 3) Kribriform adenokarsinom: Çok sayıda bez benzeri lümenleri olan ve stroma ile çevrelenen, bağ doku içermeyen eleğe benzer epitelyal yapılar bulunur.
- 4) Solid indifferansiye adenokarsinom: Bez yapıları gösterilebilecek kadar uzun değildir, büyüme hücrelerin solid yumakları biçimindedir.

Bu büyüme paternlerine 1 ile 4 arasında numaralar verilir.

Nükleer anaplazi ise 3 dereceye ayrılmıştır.

- 1) Hafif nükleer anaplazi: Aynı boyutta küçük nükleuslar, küçük nükleol (+/-)
- 2) Orta nükleer anaplazi: Nükleer ve nükleolar boyutlarda orta derecede değişen farklılıklar vardır.
- 3) Belirgin nükleer anaplazi: Belirgin değişiklik gösteren büyük nükleus ve nükleoller bulunur.

Bunlara da 1 ile 3 arasında numara verilir.

Prostat kansinonlarının kombine histolojik derecelemesi, histolojik büyüme paterni sayısı ile nükleer anaplazi sayılarının toplanmasıyla elde edilir. Buna göre:

Derece I: Sayıların toplamı =2-3

Derece II: " =4-5

Derece III: " =6-7 olarak kabul edilir (29).

Günümüzde dereceleme sistemlerinden özellikle 2 si literatürde ve bir çok merkezde kullanıldığı için önemlidir. Yaygın olarak kullanılan dereceleme sistemi Gleason derecelemesidir (GD). Bu dereceleme glandüler paterne göre yapılmaktadır. PK' larının derecelemesinde önerilen diğer sistemlerin bazılarına zıt olarak sitolojik özelliklerin tümör derecesinde önemi ve yeri yoktur. GD' lemesinde; primer ve sekonder glandüler paternler

belirlenir, bunların toplanmasıyla elde edilen sayı GD ne eşittir. Glandüler paternler 1-5 arasındadır.

b) GLEASON DERECELEMESİ (1)

Gleason patern 1: Nodüler kenarlı olup, düzgün küçük, yuvarlak bezler vardır ve bunlar benign bezlere benzerler. Stromal invazyon minimaldir.

Gleason patern 2: Tümör kenarı daha düzensizdir. Diğer özellikleri Gleason 1 e benzer (Resim-1).

Gleason patern 3A: İnfiltratif orta büyüklükte angule bezler vardır. Stromal invazyon vardır. Hücreler daha basofilik sitoplazmalıdır.

3B: İnfiltratif, daha küçük angule bezler

3C: Papiller ve kribriform bezler (Resim-2).

Gleason patern 4A: İnfiltratif bezler, geniş, mikroasiner, kribriform özelliktedir.

4B: İnfiltratif bezler mikroasiner, kribriform ve papiller, hipernefroid patern (Resim-3).

Gleason patern 5A: Komedo karsinom özelliğinde

5B: Lümen yoktur, solid görünümlüdür (Resim-4)

Toplam sayı 2 den başlar, tümör her alanda aynı paternde izlenirse örneğin her tarafta 4 paterni gösteren bir tümörün gleason skoru $4+4=8$ olarak ifade edilir. Tümördeki primer (en sık izlenen) patern 5, sekonder (İkinci sıklıkta izlenen) patern 3 olduğunu kabul edersek bu tümörün GD'si $5+3=8$ dir. Bu dereceleme sisteminin avantajları, öğrenme ve uygulama kolaylığıdır. Gözlemciler arası ve gözlemcinin kendi içindeki güvenilirliği sırayla; % 80 ve % 90 olarak saptanmıştır (5). Gleason sayılarının gruplara ayrılması kesin olarak tanımlanmamış olsa da, Gleason skoru; 2-4 (düşük derece), 5-7 (orta derece), 8-10 (yüksek derece) olarak verilir. Fakat Gleason 7 skoru, 5 ve 6'ya göre daha kötü prognoza ve yüksek progresyon hızına sahiptir. Bu nedenle orta dereceli tümör olarak düşünülmemelidir. Şimdi ise sıklıkla; 2-4, 5-6, 7, 8-10 olarak gruplandırılmaktadır (27). GD' lemesi prostat karsinomlarında bağımsız prognostik bir faktördür. Hem preoperatif hem de radikal prostatektomi materyalinde saptanan GD' si son patolojik evre ile ilişkilidir. GD'si postradikal prostatektomi progresyonunun güçlü bir göstergesidir (5). Araştırmalar sonucunda GD 2-4 arasında olan tümörlerde lenf düğümü metastazı; %0-27 (~%12), 5-7 arasında; %10-54(~%35), 8-10 arasında; %26-93 (~%61) olarak saptanmıştır.

Histopatolojik dereceleme sistemi Cancer 1997'de şu şekilde yapılmıştır (31);

GX=Derece değerlendirilemiyor.

G1= İyi diferansiye (hafif anaplazi)

G2= Orta diferansiye (orta anaplazi)

G3-4= Az diferansiye ya da indiferansiye (belirgin anaplazi)

*GD'sine göre;

2-4= İyi diferansiye

5-6= Orta diferansiye

7= Orta-az diferansiye

8-10= Az diferansiye.

4. CERRAHİ SINIRLAR

PK'lu, radikal prostatektomi materyallerinde cerrahi sınırların patolojik olarak gözönünde bulundurulması önemlidir (35). Fakat prostatın, ürogenital diafram, pelvik yan duvarlar, rektum, mesane boynu gibi yapılarla yakın ilişkisinden dolayı cerrahi sınırı değerlendirmede güçlükler vardır (36). Çoğu alanda pelvik yan duvar ve rektumdan prostatı ayıran yumuşak dokular sadece 1-2 mm dir. Bu nedenle radikal prostatektomi materyalinin patolojik incelemesinde, sadece bir miktar periprostatik yağ doku bulunur. Radikal prostatektomi materyallerinde pozitif cerrahi sınır sıklığı %30-40 arasındadır (5). Sınırları değerlendirmedeki güçlükler, prostatın derinde yer alan bir organ olması ve çevresinde kolaylıkla zedelenebilecek yapıların bulunması ve radikal olarak çıkarılma güçlüğü nedeniyle (35, 36). Kanser cerrahisinde radikal terimi, tümörü çevreleyen, klinik olarak tutulumu olmayan dokuların birkaç cm lik alanının çıkarıldığı durumlar için kullanılır. Bu az miktardaki doku, intraoperatif ya da postoperatif dokunularak kolaylıkla bozulabilir. Bu olgularda, patolog için pozitif ya da negatif olduğu belli olmayan sınırlar için organın dış tarafı mürekkep ile boyanmalıdır (35).

Pozitif cerrahi sınır (CS), dış yüzü mürekkep ile boyanan prostata bitişik olan kanser hücrelerinin varlığı, şeklinde tanımlanır. Materyale operasyon sonrası dokunmakla oluşan yarıklanmalar sonucu doku içine giren mürekkebi yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Fakat, materyalin dikkatli bir şekilde tutulması ve bu potansiyel problemin farkında olunması genellikle bu sorunu çözmeye yardımcı olur. CS' lar genellikle patolojik evrelemede yer almaz. Ohori ve ark. kendi serilerinde elde ettikleri radikal prostatektomi materyallerinin % 24'ünde CS (+) olarak bulmuşlardır. CS (+) liğinin tümör volümü ile güçlü ilişkisi vardır. Hacmi 4 cc den az tümörlerde CS (+) liğinin çoğu, cerrahi insizyon ile oluşmaktadır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda CS (+) liğinin önemi kesin değildir. Epstein ve ark CS' ların, v.seminalis ve lenf düğümü metastazı olmayan hastalarda GD den ayrı, sadece kanser progresyonunun göstergesi olduğunu, Ohori ve ark. ise CS (+) liğinin prognozda önemi

olmadığını saptamışlardır. Şu anda CS(+) hastalarda postoperatif adjuvan tedavinin yararlılığı konusunda ortak bir görüş yoktur (4). Radikal prostatektomi materyallerinde CS (+) liğinin sıklığı, %16-46 arasında değişmektedir (37).

Kimi zaman CS (+) liğine neden olabilecek durumlardan biri kapsüler insizyon denilen, cerrahın yetersiz eksizyonu sonucu, rezeksiyonunu, dikkatsiz bir şekilde, prostatın dışından ziyade içinden yaptığı durumdur. Yani prostat, CS (+) liğine yol açan, tümör alanından insize edilmiştir. Diğer bir durum da, bazı alanlarda bez çevresi yeteri kadar eksize edilmediğinde görülen ve radikal prostatektomiye anatomik yaklaşıma bağlı olarak görülen bir durumdur. Cerrahiden ayrı olarak tümörün oldukça yaygın ve/veya yüksek dereceli olması da sınırı pozitif olarak kabul ettiren bir durumdur (35). Kapsüler insizyonun sıklığı çalışmalar arasında değişiklikler göstermektedir ve bu sıklık %1-2 gibi çok düşük oranlarda iken, kimi serilerde ise bu oran daha yüksek olarak saptanmıştır. Kapsüler insizyonun sık görüldüğü alanlar posterolateral ya da posterior ve apikal alanlardır.

Çeşitli çalışmalarda CS (+) liği de farklı insidanslarda olup bunun çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında hasta seçiminden, CS ları değerlendiren patoloğa kadar görülen değişiklikler yanı sıra, cerrahi teknikler ve cerrahi materyalin teknik olarak değerlendirilme farklılıkları da rol oynamaktadır. PK' larının patolojik evrelemesinde önemli olan bir faktör de kapsüler invazyon, kapsüler penetrasyon ve kapsüler perforasyon ile eş anlamlı olan ekstraprostatik yayılımdır (EPE). EPE yi tanımlamak için ilk olarak prostat kapsülünün anatomisinin anlaşılması gerekir. Prostat kapsülü, prostat parankiminin bir uzantısı olup kollagen ve düz kasların transvers yerleşimli liflerinden oluşur. Prostatın her alanında değişkenlik gösterir. Kapsülün ortalama kalınlığı 0.5-2 mm arasında olup %31'ini düz kas lifleri oluşturur. Apeksin dış kenarında mesane tabanında kapsül, ince ve sınırları belirgin değildir. Önde prostatın düz kas lifleri ve fibröz stroması, pelvik duvarın iskelet kası ve düz kası ile iç içedir. Bu gibi farklılıkları olan kapsül değişmez özellikli, iyi sınırlı anatomik yapı olarak kabul edilmez. Apekte ve mesane tabanında kapsülü tanımak ya da tanımlamak zordur.

EPE; prostat kapsülünün dışına kanserin yayılımı olarak tanımlanır ve bu şekilde kabul edilir. EPE'nin ekstraprostatik dokunun kompozisyonuna ve alanına bağlı olan 3 kriteri vardır. Bunlar sırasıyla;

1. Yağ doku içinde
2. Perinöral ve nörovasküler lifler içinde
3. Anterior kas içinde kanserin bulunmasıdır.

Klinik olarak lokalize kanserlerde radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda EPE (Evre3) değişik kaynaklarda %23, %41, %43, %45 ve %52 sıklığında

görülmektedir. Tümör hacmi ve EPE arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. EPE li hastalar organa sınırlı kanserli hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca EPE li hastaların çoğunda CS (+) liği vardır. EPE ve CS (+) liğinin birlikteliği tek başına olan EPE den daha kötü prognoza sahiptir (4).

Çok değişkenli analizlerde GD ve rezeksiyonun kapsüler sınırı progresyon ile kuvvetle ilişkili olan bağımsız faktörlerdir. Fokal EPE li düşük dereceli tümörler ve EPE li, negatif sınırlı düşük dereceli tümörlerin progresyon riskleri oldukça düşüktür. Bu iki grupta adjuvan tedavi kullanımı konusunda bir karara varılmamıştır. EPE si olan, CS (+) ve yüksek dereceli tümörlü hastaların %70'i radikal prostatektomi sonrası progrese olurlar ve bu grup hastalara postoperatif adjuvan tedavi önerilmektedir (35). Bir başka kaynakta ya 5 yıl üzerinde hastaliksız izlenen ya da progresyon gösteren CS (+) hastaların sadece %19'unda lokal rekürrens saptanmıştır. Aksine CS (+) hastaların %50'si postoperatif yüksek serum PSA düzeyleriyle ölçülen progresyon bulguları göstermiş. Bulgular çok değişkenli analizler kullanılarak incelendiğinde, hem GD'si hem de CS'lar radikal prostatektomi sonrası progresyonun bağımsız göstergesi olmuştur. Sonuçta progresyonun tek ölçüsü olarak yüksek PSA düzeyi, klinik progresyon içine geçişte gerekli değildir (5).

5. TÜMÖR HACMİ

Tümör hacmi (TH), PK'larında prognozu göstermede önemli bir faktör olmakla birlikte, oldukça zor, pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir. TH'nin doğru bir şekilde tahmin edilmesi klinik olarak, tümörler her zaman palpabl olmadıklarından pratik değildir. Palpabl olduklarında da tahmin edilmeleri kolay değildir. Bu nedenle klinik evrelemede tümörle tutulan glandın yüzdesinin tahmin edilmesi esasına dayanır. (32, 38, 39). Prostat kanserlerinde TH'nin doğru olarak ölçülmesi diğer organlara göre oldukça güçtür. Diğer organlarda makroskopik olarak çevredeki benign dokudan ayırım kolaydır. Bu nedenle tümörün makroskopik görünümüne dayanan ölçüm yöntemi daha kolaydır. Oysaki PK'larında tümörü makroskopik olarak çevredeki benign dokudan ayırmak çok güçtür. Hatta makroskopik olarak görülebilir bile olsa mikroskopik inceleme ile karşılaştırıldığında, tahmin edilen miktar düşük olabilir.

TH her bir kesitteki en büyük tümör odağının maksimum uzunluklarının ölçülmesi veya stereolojik olarak nokta sayma yöntemi ile hesaplanır. Bu alan maksimum uzunluğa dik olan tümör boyutu ile de ölçülür. Ve bu iki ölçümün çarpımıyla bulunur. Sonra bu değerler toplanıp büzüşme katsayısı olan 1.3 sabit sayısı ile çarpılır. TH'nin bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığına karar verilememiştir. TH'nin evre ve derece ile ilişkisi vardır (32, 38, 39). TH,

klirik evre B kanserlerde, GD ve patolojik evre ile ilifkilidir. Preoperatif olarak hem rektal muayene hem transrektal USG, TH'ni oldukça eksik tahmin eder. TH'nin radikal prostatektomi sonrası progresyonu göstermede bağımsız olmadığı görülmüstür. Sonuç; TH'nin radikal prostatektomi materyallerinde klinik karar için önemli olmadığıdır. Genelde büyük tümörler yüksek dereceli, küçük tümörler düşük dereceli olsalarda istisnaları vardır. Boyut ve derece arasındaki ilişkiyi, düşük dereceli tümör olarak başlayan ve daha sonra yüksek dereceli lezyonlara dedifferansiye olan, miktarı belli olmayan boyuta ulaşan tümör hipotezi açıklar. İlerlemif boyutlarda saptanan yüksek dereceli tümörler, başlangıçta yüksek dereceli olabilirler, hızlı büyümeleri nedeniyle ileri boyutlarda saptanırlar. Aynı şekilde düşük dereceli tümörler oldukça yavaş gelişirler ve daha az hacimlerde saptanırlar (5).

TH'nin GD, kapsüler penetrasyon, vesiküla seminalis tutulumu, lenf düğümü metastazı ve cerrahi sınırlar ile orantılı ve ilişkili olduğu görülmüstür. TH, GD, patolojik evre ve rezeksiyon sınırları birbirleriyle ilişkili olan değişkenlerdir. TH'nin rolü patolojik evre, derece, cerrahi sınır ile yakın ilişkili olduğundan, TH'nin preoperatif doğru olarak llmesi, PK'lu hastaların tedavisinin yönlendirilmesinde çok önemli olabilir (35, 38).

Prostat kapsülü uniform, kompakt transvers yerleşimli düz kas lifleri ile değişen oranlarda kollagen liflerden oluşmakta ve kalınlığı ve düz kas ile kollagen liflerinin oranı aynı prostatta, farklı alanlarda ve farklı prostatta değişiklik gösterir. TZ kanserleri, EPE yi değerlendirmede ayrı olarak tutulmalıdır. Kapsül ile ilişkisi bulunan sadece TZ kanseridir. Bu nedenle, TZ kanserlerinin yarısından fazlasında EPE nin olması şaşırtıcı değildir. Non TZ kanserlerinin ayrıntılı incelemelerinde %51'inde komplet EPE izlenirken %30'unda yaygınlık 1 cm den fazla olarak izlenmiştir. Kanser hacmi, v.seminalis invazyonu ve lenf düğümü metastazı ile benzer ilişki gösterir (10).

TH'nin 3 cc den az olduğu olgularda EPE nin, %18, v.seminalis tutulumunun 34 olgunun 1 inde pozitif olduğu, 3 cc den fazla olduğu olgularda, %79, v.seminalis tutulumunun ise 15 kez fazla olduğu saptanmıştır (33). Kimi araştırcılar da 0.5 cc den az olan tümörlerde yüksek dereceli olmayanların seyrek olarak progrese olduklarını ve klinik olarak önemsiz olabildiklerini ortaya koymuşlardır (39).

6. YAş-IRK

Bir çok çalışmada histolojik adenokarsinom odakları ilk olarak 4. dekatla gözlenmiş, 5. dekatla görülme sıklığında artış izlenmiştir. Ve bu gözlem siyahlarda daha belirgin olarak göze çarpmaktadır. Aynı yaştaki siyah ve beyazlar arasındaki fark belirgindir. Aseptomatik erkeklerde prostatta histolojik karsinom saptanma sıklığı, herbir dekatla artış göstermektedir. 9.

dekatta tüm erkeklerin %80'inden çoğunda histolojik karsinom saptanmaktadır. Histolojik kanserin prevalansı, beyazlarda, siyahlarda ve Doğu'lularda benzerdir. Fakat klinik olarak saptanan PK'nun insidansı belirgin olarak farklıdır. Siyahlarda mortalite oranı yüksektir. Bu gözlemlerin, PK'larının biyolojisindeki ırk farklılığına mı ya da kanserlerin erken saptanmadaki yetersizliğine mi bağlı olduğuna açıklık kazandırmamıştır (40).

7. SERUM PSA-PAP DÜZEYLERİ VE PSA-PAP'ın İHK sal OLARAK GÖSTERİLMESİ

PSA organ spesifik bir proteindir ve prostatın her bölgesinde epitel hücrelerinde bulunur (41). Radikal prostatektomiye takiben progresyonun göstergesi olarak serum PSA düzeyi kullanılmaktadır. Progresyon, klinik olarak lokal rekürrens ya da metastatik tümörün ortaya çıkması olarak tanımlanır (38). PSA hem benign hem de malign prostatik epitel hücreleri tarafından üretilen 34 kDA bir serin proteazıdır. Bu enzimin fizyolojik fonksiyonu seminal koagulumun lizisidir. Son 10 yılda PK'larının tedavisinde ve tanısında artan bir role sahip olduğu kabul edilmektedir. İHK'sal ve insitu hibridizasyon ile analiz edildiğinde PSA ekspresyonunun hücresel düzeyde, malign prostat epitel hücrelerinden çok benign olanlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Fakat PK, BPH ve normal prostat, dokunun her gramı için, benzer miktarlarda PSA içerirler. Normal prostatta asinileri döşeyen uzun kolumnar epitel hücreleri apikal uçlarından asinilere direkt olarak PSA sekrete ederler. Bu PSA'nın çok az miktarı sistemik dolaşıma karışır. Prostat sekresyonundaki PSA konsantrasyonu, serumdakinin yaklaşık 1 milyon katıdır. Yükselmiş serum PSA konsantrasyonu genellikle normal prostatik dokunun bozulmasına sekonder olarak gelişir. Normal prostat epitel hücreleri lenfatik ve kapillerlerden sağlam basal hücreler ve basal membran ile ayrılır. Bu tabakanın bozulması, dolaşıma PSA'nın geçişine izin verir.

Serum PSA'sının rektal tuşe ile saptanamayan PK'larını saptayabileceği gösterilmiştir. Non-palpabl lezyonlarda PK araştırılmış ve yüksek serum PSA'sı nedeniyle biyopsi yapılarak PK'u saptanmış ve radikal prostatektomi uygulanmıştır (42). Kimi araştırmacılar, prostat hacmine bölünen sPSA değeri olarak tanımlanan PSA indeksi (PSAI) ya da PSA dansitesi (PSAD) kullanımını önermektedir. PSAD 0.1 den büyük olan hastaların büyük kısmında karsinom, 0.1 den küçük olanların az bir kısmında karsinom saptamışlardır. PSA, PK'larının taramasında rektal tuşeye ek olarak, önemli olmaktadır. Çoğu BPH'li hastada sPSA düzeyi yüksek, fakat bunların büyük bir kısmında okült kanser, PIN, akut enflamasyon gibi yüksek PSA düzeyini açıklayacak diğer patolojiler bulunur. sPSA sındaki seri artışlar okült karsinom

olduğu endişesini artırmalıdır. PIN ile birlikteki yüksek PSA düzeyleri sonraki biyopsilerde invaziv karsinomun artmış insidensini göstermektedir (43).

Benign prostat dokusu PSA immünreaktivitesi PK dan daha homojen ve yoğundur. İntraluminal sekresyonlar ve korpora amilasea PSA ve PAP pozitifdir. Transisyonel epitel, stromal hücreler, basal hücreler immünreaktif değildir. Skuamöz metaplastik epitel genelde negatifdir. PSA-PAP immünreaktivitesi ile tümör derecesi arasında ilişki saptanamamıştır. Derece ve boyanma arasında ilişki saptanmıştır. Yüksek dereceli tümörler, iyi differansiye tümörlerden daha az boyanma göstermektedir (44).

PAP-PSA'nın radyasyon tedavisi sonrasındaki sensitivitesinde değişiklik görülmezken, hormon tedavisi sonrasındaki sensitivitesinde belirgin azalma görülmüştür.

Prostat biyopsilerinde PAP-PSA için İHK'nın tanısal kullanımı, benign ve malign prostat epiteli arasında ayırım yapmaz iken, az differansiye TCC, lenfoma ve non-spesifik granüloamatöz prostatitten, prostatın az differansiye adenokarsinomunu ayırmada son derecede kullanışlıdır. Nefrogenik adenom ile iyi differansiye adenokarsinom ayırımında da ayırdedici özelliktedir (44).

PK'larını taramada; önceki bir ya da daha fazla biyopsisi negatif olan ve PSA konsantrasyonu:4.1-10 ng/ml olan hastalarda, sPSA sı ve PSAD ölçümlerinin yararı araştırılmıştır. Toplam PSA miktarı kanserle ilişkili değil fakat kanserli erkeklerde serbest PSA yüzdesi belirgin olarak düşük ve PSAD belirgin bir şekilde yüksek olarak saptanmıştır (45, 46).

8. ANJIOGENEZ

Anjiogenez solid neoplazilerin büyüme ve progresyonunda önemli bir faktördür. Meme, mesane, serviks, kutanöz melanom gibi spesifik tümör tiplerinde, vaskülaritenin agresif davranışın çok önemli prognostik göstergesi olduğunu gösteren deneysel bulgular vardır. PK'ları ileri yaştaki erkeklerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Taramaların artması, malign potansiyeli bilinmeyen karsinomların fazla sayıda saptanmasına neden olmuştur. Araştırmacılar, prostat tümörlerinde patolojik evreyi saptamada, tümör anjiogenezini araştırmışlardır. Hastalara gereksiz tedavilerden kaçınmak için, PK'lu kişilerde malign potansiyeli belirlemede güvenilir yöntemler gereklidir. Patolojik evre, özellikle v. seminalis tutulumu veya pelvik lenf düğümü metastazının mükemmel bir prognostik faktör olduğu çok kez gösterilmiştir. Malign potansiyeli belirleyen faktörlerin çoğu, histolojik derece, TH, DNA ploidi, PSA seviyesi prognostik bilgiyi sağlar ve patolojik evre ile ilişkilidir. Fakat bunlar genelde tek bir hasta için, kullanışlı prognostik bilgiyi sağlayamayabilir. Folkman ve ark tümör progresyonunun, prevasküler ve vasküler faz olmak üzere 2 farklı fenotipik evreye

bölünebileceğini göstermişlerdir. Vasküler faz, hızlı tümör büyümesi ve metastaz potansiyeli ile ilişkilidir. Tümör vaskülarizasyonu, metastatik hastalık ve prognozla ilişkili bulunmuştur. Son araştırmalar çeşitli büyüme faktörlerinin üzerinde odaklanmıştır (47, 48). Yeni bir prognostik göstergenin kesin biyolojik önemi olmalıdır. Tümör büyümesi ve metastazının, tümör anjiogeneze bağlı olduğunu gösteren deneysel bulgular vardır. Tümör anjiogenezi; yeni damarların gelişimidir. Böylesi neovaskülarizasyon, tümör hücrelerinden, tümör ilişkili enflamatuvar hücrelerden ve/veya ekstrasellüler matriksten (ECM) salınan faktörlerle uyarılabilir (49).

Çeşitli spesifik kanser tiplerinde anjiogenez araştırılmış ve yapılan çalışmalarda, invaziv TCC larda, tümör vaskülaritesi kötü prognozun önemli bir göstergesi olurken, tümör damar sayısı ve tümör evresi, yaşam süresinin bağımsız göstergesi olarak saptanmıştır. PK'larında ise artmış kapiller dansite, metastatik hastalıkla ilişkili olarak bulunmuştur. Primer tümör vaskülaritesi metastazın, bağımsız ve güçlü bir göstergesi olarak saptanmış ve GD ile damar sayısı korele olarak bulunmuştur (50).

Diğer potansiyel belirleyiciler içerisinde, büyüme faktörleri ve reseptörler, onkogenler, tümör süprese genleri, proliferasyonla ilişkili protein ekspresyonları incelenmiştir (47).

9. NÖROENDOKRİN DİFFERANSİYASYON

Prostatik nöroendokrin hücreler (NEh) endokrin-parakrin ya da APUD (amin precursor uptake and decarboxilation) hücreleri olarak da bilinirler. Prostat NEh'ler prostatın çevre bölümlerinde, duktuslar, üretra ve mesane boynunda bulunurlar. Bu hücrelerin prostattaki düzenleyici rolleri tam olarak bilinmiyorsa da bu hücrelerin, büyüme ve diferansiyasyonu düzenlediği tahmin edilmektedir. PK'larında NE diferansiyasyon denildiğinde; küçük hücreli NE karsinom, karsinoid benzeri tümörler ve NE diferansiyasyonlu PK'larının biri akla gelir. Küçük hücreli NE karsinom PK'larının %1-3'ünü oluşturur ve PK'ları ile birlikte bulunabilir. Oldukça agresiv davranışlı ve tedaviye yanıtız bir türdür. Karsinoid benzeri tümörlerde oldukça seyrek görülürler. Bunlar klasik olarak karsinoid morfolojisinde değildirler, daha çok berrak sitoplazmalı, yuvarlak, küçük uniform nükleuslu hücre kümelerinden oluşurlar. NE belirleyicilerle boyandıklarında bu tümörler sıklıkla fazla NE diferansiyasyon gösterirler. GD, evre ve NE diferansiyasyon prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur. NE diferansiyasyon., evre ve dereceden bağımsızdır. GD 7 ve üzerindeki tümörlerde progresyonun oldukça iyi bir göstergesidir. NE diferansiyasyon kısa yaşam süresiyle ilişkilidir. Prognostik önemi evreden bağımsızdır (24).

10. DİĞER PROGNOSTİK BELİRLEYİCİLER

Prognozu belirlemede rol oynayan diğer faktörler arasında androjen reseptör durumu yer alır. İHK'sal olarak androjen reseptörünün saptanamadığı tümör olgularındaki prognoz, bu belirleyicinin olduğu olgulardan daha kötüdür. Yine DNA ploidi, hem daha yüksek GD ile hem de lokal ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Klonal karyotipik anomalili hastalar, normal karyotipli kişilere göre daha kısa yaşam süresine sahiptir (1).

Kanser araştırmasında atılan en büyük adımlardan birisi, insan malignansilerinde onkogenlerin keşfedilmesi ile olmuştur. Çeşitli malignansilerin ilerlemesinde ve gelişiminde kabul gören 60'ın üzerinde protoonkogen ve onkogen tanımlanmıştır. PK'larının gelişimi ile kesin ilişkili bulunan birkaç onkogen vardır. Bunlar arasında en fazla ilgi görenler ras ve myc gen ailesinin üyeleridir (51).

Her ne kadar bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanamasa da, p21 ras onkogen ekspresyonu, nükleer anaplazi ve mikroskopik derece (GD) ile ilişkili bulunarak, prognozla yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. (1).

Bir diğer faktör olan p53 geni, 13. kromozomun kısa kolunda yerleşen bir tümör supresör genidir. İnsan neoplazilerinde sıklıkla mutant p53 bulunur. DNA hasarından sonra apoptozu indükler, iyonize radyasyon sonrası radyasyonlu hücrelerde artmış olarak bulunur. Hücre siklusu durur ve DNA onarımı için süre tanınır. Onarım mümkün değilse, hasarlanan hücreler apoptoz ile ortadan kaldırılır. Normal p53'ün yarı ömrü çok kısadır, bu nedenle histolojik kesitlerde hemen hemen saptanamaz. Mutant p53, apoptozu indüklemekte etkisizdir. Karsinom olgularının yaklaşık yarısında saptanmaktadır. Meme, kolon, pankreas karsinomlarında kötü prognozla ilişkilidir (11). p53 geninin mutasyonu yarı ömrü uzun inefektif proteine sebep olur. Yarı ömrün uzaması nükleer birikime neden olur ve İHK sal olarak saptanmasını sağlar. p53 proteininin nükleer birikimi erken evreli PK'larının %20'sinden azında, ileri evre PK'larında daha sık saptanmıştır. PIN olgularında ise oldukça seyrekir.

Hücre kinetiğini gösteren, çeşitli yöntemlerle ölçülebilen proliferatif aktivite belirleyicileri histokimyasal olarak belirlenen AgNOR ile immunhistokimyasal olarak saptanan Ki-67 (MIB-1) ve PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) dir. PCNA siklin olarak da bilinen 36 kD ağırlığında DNA polimeraz Δ için kofaktör rolü olan nükleer bir proteindir. Hücre siklusunun S fazında en yüksek düzeyine ulaşır G2 fazında azalır ve M fazında izlenmez. Ki-67 antijeni de hücre proliferasyonu esnasında salınan nonhiston nükleer bir proteindir. Hücre siklus analizleri Ki-67'nin G1, S, G2 ve M fazlarında salındığını göstermektedir. G1'in erken döneminde azalır G0 fazında bulunmaz. Bu antijen nükleolar yüzeyde bulunur (52-54).

PCNA ve Ki-67 (MIB-1) indeksi; x400 büyütmede en az 500 hücre sayılarak, pozitif nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi olarak ifade edilir (52).

Çeşitli çalışmalarda, benign prostat hücrelerine göre malign prostat hücre nükleuslarında, Ki-67 ve PCNA gibi proliferatif belirleyicilerin artmış ekspresyonları gösterilmiştir. Yine bu belirleyicilerin artmış ekspresyonları benign epitele göre PIN lezyonlarında da saptanmıştır. Ve HGPIN daki ekspresyon, invaziv adenokarsinomda gözlenene benzemektedir. Normal prostat epitelindeki immünreaktif hücrelerin büyük kısmı basal hücre fenotipindedir. HGPIN larda immün boyanan hücrelerin, sadece %6-10'u basal hücrelerdedir. İmmün boyanan displastik luminal hücreler de artmış olarak bulunmaktadır. Bu gözlem, PIN'daki luminal hücrelerin de, sonradan proliferatif aktivite potansiyeli kazandıklarını göstermektedir. PK'u ya da PIN'a komşu stromal ve endotel hücre nükleuslarında artmış PCNA ekspresyonu da saptanmıştır. Bu PIN lezyonlarının komşuluğunda, artmış kan damarı yoğunluğunun gözlemi ile ilişkili olabilir. Bu bulgular, displastik epitelin parakrin anjiogenik faktörler salgılayabileceğini göstermektedir (51).

pS2 geni ilk olarak meme karsinom hücrelerinin "complementary " DNA'sında saptanmış olan sisteinden zengin 84 aa kodlayan sekretuar bir proteindir. pS2 geninin 428 332 5' bölgesi östrojene yanıt veren, DNA'dan zengin bir yapıdır. pS2 geni ER(+) meme karsinomlarında oldukça fazla eksprese edilmektedir. mRNA ve pS2 proteini primer endokrin tedaviye yanıtta ve daha uzun yaşam süresiyle ilişkili gibi görülmektedir. pS2'nin normal insan dokusunda bulunmadığı bildirilse de serviks ve over kanserlerinde, GİS, tiroid, mesanede değişen oranlarda eksprese edilmektedir. Son çalışmalar, pS2 gen ekspresyonunun gastrointestinal mukozanın metaplastik lezyonları ve Crohn hastalığı gibi ülseratif durumlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. pS2 özellikle GİS ve meme patolojisinde dikkat çekip ilgi uyandıran bir konu olmuşsa da bu özel proteinin benign ve malign prostat dokusundaki dağılımı hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Az sayıdaki olgulardan elde edilen veriler, prostat kanserlerinin pS2 reaktivitesi göstermediğini belirtmektedir. Ve bu verilere göre PK'larında pS2 proteini NE diferansiyasyonla yakın ilişkili olarak saptanmıştır (55).

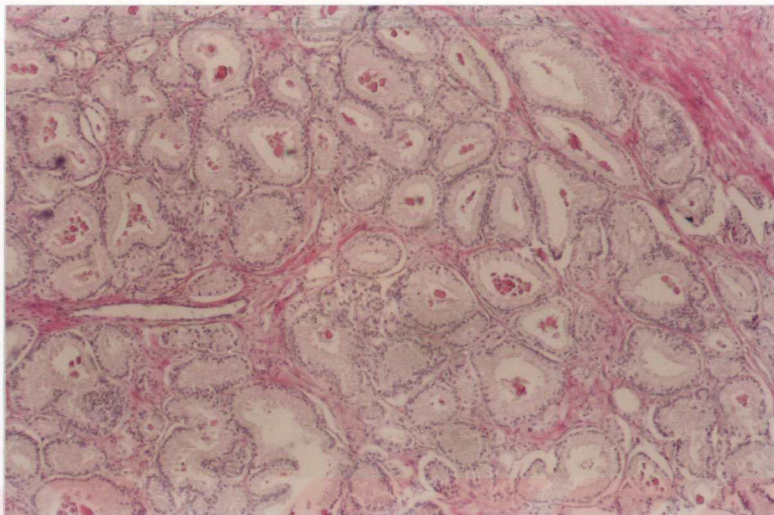
Bu çalışmanın amacı, prostat adenokarsinomlarında bağımsız bir prognostik faktör olan GD si dışında, proliferatif aktivite, pS2 ve anjiogenez ölçümlerinin prognostik önemi ve bu parametrelerin evre, GD, TH, DSÖ derecesi ile ilişkilerini araştırmaktır.

Buna göre hedefler;

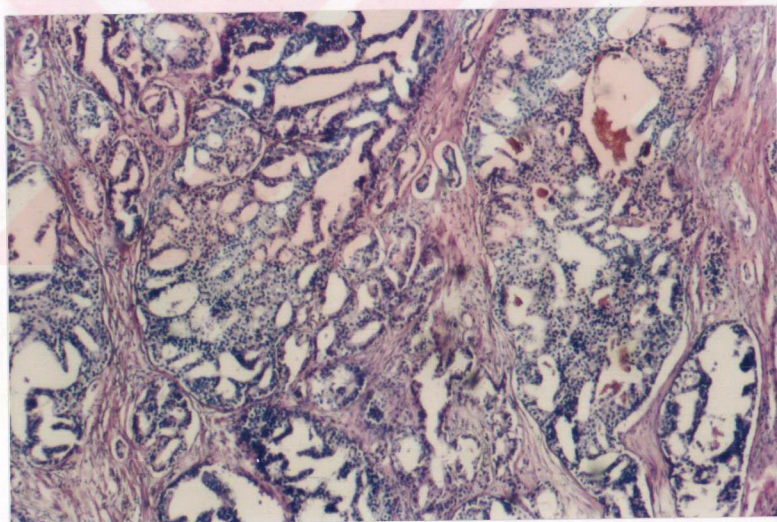
1. Prostat adenokarsinomlarının, GD'lemesine ve DSÖ derecesine göre derecelerinin belirlenmesi ve tümör hacimlerinin hesaplanması,
2. Tümörde pS2 aktivitesinin belirlenmesi,

3. Morfometrik yöntemlerle olguların anjiogenik aktivitelerinin (VSD, NVES değerlerinin) hesaplaması,
4. Olguların Ki-67 ile proliferatif aktivitelerinin saptanması,
5. Çok sayıda araştırmaya konu olan tümöre ait bu parametrelerin, immünohistokimyasal yöntemlerle incelenerek, bunların prognostik önemleri kanıtlanmış histopatolojik parametrelerle olan ilişkilerinin araştırılması,
6. Bu parametrelerin birbiriyle ilişkili olup olmadığının saptanması,
7. Bu parametrelerden var ise, bağımsız olanlarının belirlenmesidir.

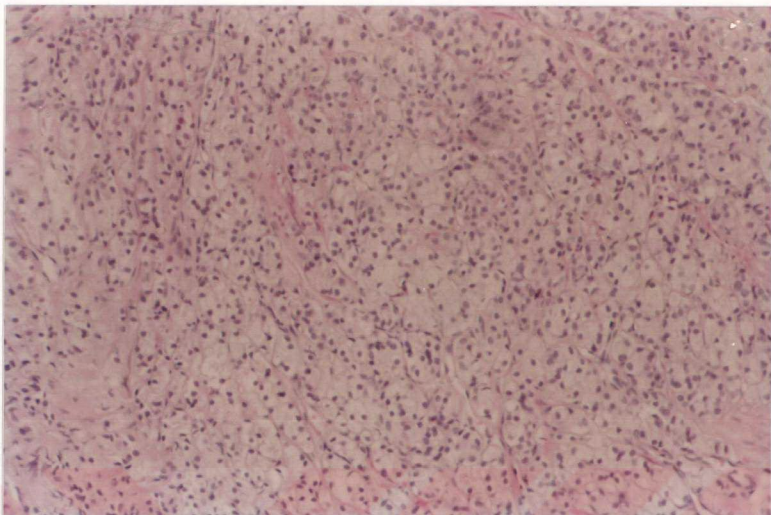




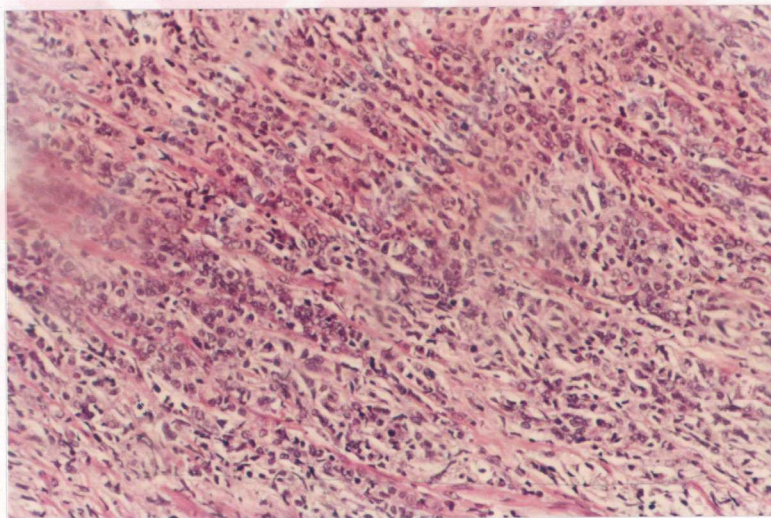
Resim 1. Gleason patern 2 (H-E, x 40)



Resim 2. Gleason patern 3 (H-E, x 40)



Resim 3. Gleason patern 4 (Hipernefroid patern) (H-E, x 100)



Resim 4. Gleason patern 5 (H-E, x 100)

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1982-1998 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı alan 63 adet olguya ait radikal prostatektomi materyali yeniden gözden geçirilmiş, parafin bloklarına ulaşılamayan 6 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. 57 olguya ait tüm H&E boyalı preparatlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ait preparat arşivinden çıkarılıp tekrar gözden geçirilmiş ve histopatolojik adenokarsinom tanıları doğrulanmış ve tümör hacimleri hesaplanmıştır. Olguları en iyi örnekleyen tümörlü preparatlara ait %10'luk formalinde fikse, parafine gömülü bloklar seçilerek, bu bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlıktaki kesitler poli-l-lizin ile kaplı lamlara alınarak İHK'sal boyama için oda ısısında en az 24 saat bekletilmiştir.

Olguların yaş, PSA düzeyleri, izlem süreleri, TNM ye göre klinik evreleri, hasta takip dosyalarından yararlanılarak kaydedilmiştir.

Hazırlanan kesitlerde pS2 proteini, proliferatif aktivite için Ki-67 ve anjiogenezi değerlendirmek için CD31 monoklonal antikorları, streptavidin biotin immunperoksidaz yöntemi ile çalışılmıştır. Kullanılan antikorlar ve dilüsyon oranları sırasıyla şöyledir; PS2;DAKO M7184, dilüsyon 1:50, Ki-67;DAKO M0722, dilüsyon 1:50, CD31;DAKO M0823, dilüsyon 1:40

Tüm immunhistokimyasal uygulamalar sırasında araştırılan primer antikor için önceden kuvvetli pozitiflikleri denenerek bulunmuş dokulara ait kesitler, pozitif kontrol göstergesi (Ki-67 için tonsil, pS2 için meme dokusu, CD31 için çevre prostat dokusu) olarak kullanılmıştır.

İmmunhistokimya:

İmmun boyama, peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin-biotin yöntemi kullanılarak yapılmıştır. İmmunhistokimyasal boyama işlemine geçmeden önce oda ısısında en az 24 saat bekletilen kesitler 20 dakika ksilolde bekletilerek deparafinize edilmiştir. Daha sonra %96'lık alkolden başlayarak %70'lik alkolde dek alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edilmiştir. Bu aşamadan sonra pS2, Ki-67 ve CD31 antikorları uygulanacak deparafinize kesitler immunhistokimyasal boyama öncesinde sitrat tampon solüsyonu (10mM, pH 6) içinde özel kaplara yerleştirilerek, mikrodalga fırında üç kez beşer dakika süre ile kaynatılmış ve böylece epitopun açığa çıkması sağlanmıştır. Kesitler bundan sonra 15-20 dakika süreyle oda ısısında soğumaya bırakılmıştır. Soğuma işleminden sonra kesitlerin çevresi damlatılacak antikorların ve solüsyonların dokuların üzerinde kalmasını sağlamak amacıyla sınırlayıcı kalemle çerçeve içine alınmıştır. Sonra kesitler önceden hazırlanan pH sı 7.2 phosphate-buffered saline (PBS)

solüsyonunda 5 dakika yıkanmıştır. Daha sonra ise kesitlerin üzerine %3 lük hidrojen peroksit damlatılarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Böylece primer antikör için hazır hale gelmiştir. Daha sonra izlenen aşamalar şöyledir:

- 1) Kesitler üzerine pS2 (1/50), Ki-67 (1/50), CD31 (1/40) primer antikörleri damlatılarak tüm kesitn yüzeyini kaplaması sağlanmış ve oda ısısında 30 dakika beklenmiştir.
- 2) PBS de 5 dakika yıkanarak bağlanmamış antikörlerin uzaklaşması sağlanmıştır.
- 3) Kesitlere bağlayıcı biotinize sekonder antikordan damlatılmış ve 10 dakika beklenmiştir.
- 4) Kesitler 5 dakika PBS de yıkanmıştır.
- 5) Streptavidin peroksidaz solüsyonu kesitler üzerine damlatılarak 5 dakika beklenmiştir.
- 6) Kesitler 5 dakika PBS banyosunda tutulmuştur.
- 7) Peroksidaz aktivitesini göstermek için kromojen olarak, 3,3'-diaminobenzidinetetraklorür (DAB) solüsyonundan kesitler üzerine damlatılmış, kahverengi renklenme gözlenene dek beklenmiş, sonra kesitler çeşme suyunda yıkanmıştır.

Tüm kesitlerde zıt boyanma sağlamak için Haris hematoksilen kullanılmıştır.

Çeşme suyunda yıkandıktan sonra %70 lik etil alkolden %96 lık alkole kadar dizilerden geçirilerek ksilolde 20 dakika bekletilmek suretiyle şeffaflanma sağlanmış ve Entellan (Merck) damlatılarak kapatılmıştır.

İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi:

CD31 ve damar yoğunluğunun belirlenmesi; 57 adet radikal prostatektomi materyaline uygulanan CD31 İHK'sal boyama işleminde teknik nedenlerle 11 adet olgu çalışma dışı bırakılmış ve 46 adet olgu değerlendirmeye alınmıştır (*). Endotel hücrelerini göstermek amacıyla tümörlü kesitler CD31 ile boyanmış böylece mikrodamar yoğunluğu ve mikrodamar sayısını belirlemek için hazır hale getirilmiştir. Bu kesitler ışık mikroskopunda 100x'lük büyütmede sabitlenmiş, bununla bağlantılı kamera (Sony CCD, Japan) ile monitöre (Sony Trinitron, Japan) yansıtılmış ve böylece 525x lik bir büyütme elde edilmiştir. Daha sonra monitördeki bu alana, 11 yatay 11 dikey test çizgisi bulunan 121 nokta içeren karelerden oluşan saydam yerleştirilmiştir (Resim-5). Bu saydam sınırları içinde kalan tümör dokusunda rastgele seçilen 10 alanda, çizgilerin kesişim yerine düşen damarların toplam kesişme nokta sayıları (NI), bu alan içinde kalan toplam damar sayıları (NV) kaydedilerek her biyopsi örneği için aşağıda belirtilen formüllere göre VSD ve NVES değerleri hesaplanmıştır. Vasküler yüzey yoğunluğu (VSD), mikrodamar sayısı (NVES), şu formülle hesaplanmıştır:

$$1-VSD=NI \times 2 / LTL.Vs$$

$$2-NVES=Nv/Vv$$

Ki-67 indeksinin (proliferatif aktivitenin) değerlendirmesi: Aynı nedenlerden dolayı çalışmada 40 olgu değerlendirilebilmiştir (**). Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanılmış ve olgulara uygulanan Ki-67 immunhistokimyasal yöntemiyle kahverengi nükleer boyanma olumlu olarak değerlendirilmiş ve tümörün yoğun boyanan alanlarında 400x'lik büyütmede 10 farklı alanda ortalama 500-1000 hücre sayılmıştır (Resim-6). Ki-67 indeksini belirlemede, pozitif boyanan hücrelerin boyanmayan hücrelere oranı, yüzde olarak belirtilmiştir.

pS2 değerlendirmesi: PS2 pozifliği çeşitli çalışmalarda farklı şekillerde yorumlanmıştır. Bu çalışmada reaktivite tüm kesitlerde pozitif boyanan asinilerin yüzdesi tahmin edilerek semikantitatif olarak değerlendirilmiştir (Resim-7) (55).

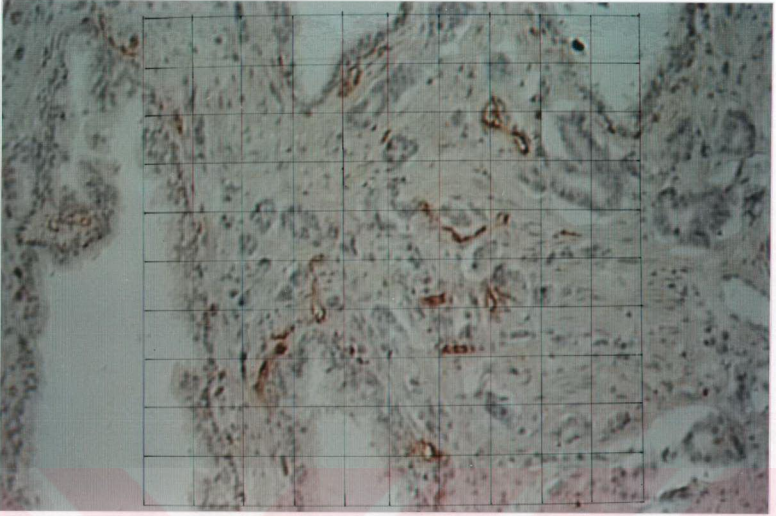
İstatistiksel analiz:

İstatistiksel işlemler, SPSS (Scientific Package for Social Sciences) for Windows programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapılmıştır. Bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinen Gleason derecelemesi (GD) diğer değişkenlerle (TNM evre, tümör hacmi (TH), DSÖ derecesi, Ki-67, VSD, NVES, pS2) tek değişkenli analizde Oneway ANOVA ve Chi-Square testi ile karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucuna göre 0.05'e eşit ve küçük olasılık katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p \leq 0.05$).

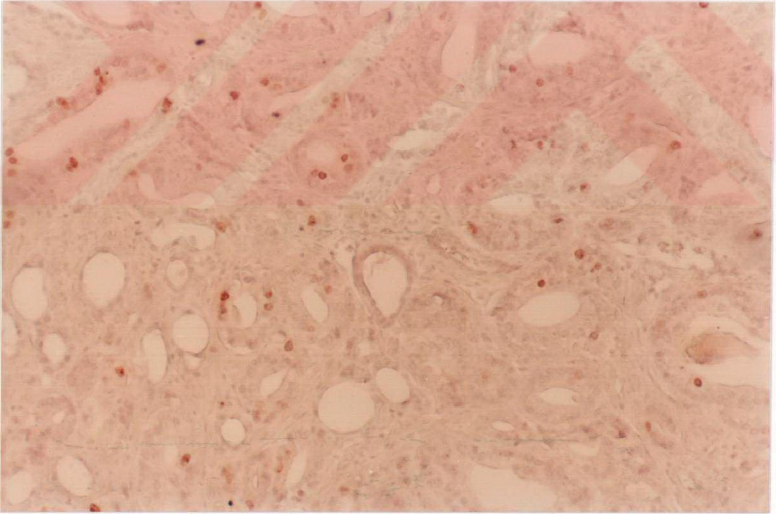
Spearman korelasyon testi ile iki sayısal değişken arasında doğrusal ilişki olup olmadığı araştırılmış ve elde edilen ($r=$) değerleri 0-0.25 arasında ise ilişki yok, 0.25-0.50 arasında ise zayıf-orta derecede ilişki, 0.50-0.75 arasında ise iyi derecede ilişki, 0.75-1.00 arasında ise çok iyi derecede ilişkili olarak kabul edilmiştir.

Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli analiz (Lojistik regresyon) ile değerlendirilmiştir. Burada bir ya da birden çok bağımlı değişken üzerine etki etme olasılığı olan bağımsız değişkenlerin kendi aralarındaki etkileri araştırılarak bağımsız prognostik faktörler saptanmıştır.

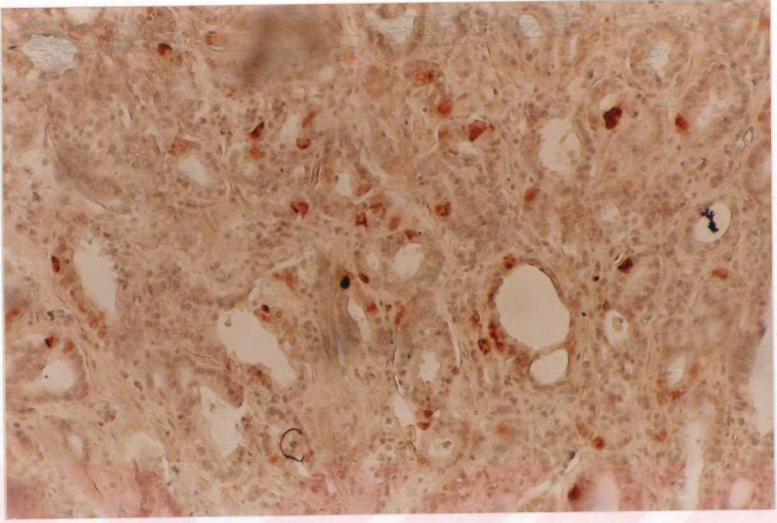
Proliferatif aktiviteyi belirleyen Ki-67 değerleri %3'den küçük ve büyük olarak iki gruba, VSD değerleri 4 mm^{-1} 'den küçük, $4-10 \text{ mm}^{-1}$ arası ve 10 mm^{-1} den büyük olmak üzere 3 gruba, NVES değerleri, 25 mm^{-2} 'den küçük ve büyük olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. pS2 immünreaktivitesi ise bezlerdeki sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre (+1) ile (+4) arasında olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Olguların PSA değerleri $\leq 4 \text{ ng/ml}$, $4 \text{ ng/ml} < \text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$ ve $\text{PSA} > 10 \text{ ng/ml}$ olmak üzere 3 gruba ve TH'de $0 \leq \text{TH} < 1 \text{ cc}$, $1 \text{ cc} < \text{TH} \leq 4 \text{ cc}$, $4 \text{ cc} < \text{TH} < 12 \text{ cc}$ ve $\text{TH} \geq 12 \text{ cc}$ olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.



Resim 5. CD31 ile vasküler yapıları boyanan PK'larında kullanılan test sistemi (X525)



Resim 6. PK'larında Ki-67 ile olumlu nükleer boyanma (x 100)



Resim 7. PK'larında pS2 ile olumlu sitoplazmik boyanma (x 100)

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 57 PK olgusunun yaşları 35 ile 76 yaş arasında değişmekte olup, Gleason derecelerine göre yaş ortalaması ise şöyledir: GD= 2-4 (n=13) arasında 59.2, GD=5-7 (n=35) arasında 65.2 ve GD=8-10 (n=9) arasında olanlarda ise 67.7 dir. Olguların yaş, GD, DSÖ derecesi, evre, PSA ve TH'leri ile proliferatif aktivite, anjiyenez ve pS2 reaktiviteleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların yaş, GD, DSÖ derecesi, evre, PSA ve TH'leri ile proliferatif aktivite, anjiyenez ve pS2 reaktiviteleri.

İo	Yaş	GD	DSÖ derecesi	Evre	PSA (ng/ml)	TH (cc)	Ki-67 (%)	pS2 (+1, +4)	NVES (mm ⁻²)	VSD (mm ⁻¹)
/91	56	3	1	1b	3.1		**	0	*	*
/92	66	7	2	2a	11.3	21.6	5	0	20.56	13.19
/92	70	7	2	3a	21.6	2	5.3	+	13.83	3.51
/92	64	7	2	2c	47	1.5	5.6	0	51.8	18.48
/93	66	8	2	3c	32	5	**	+	82.63	23.01
/93	62	5	2	4	22	11	6.4	+	58.08	32.7
/93	72	7	2	2a	9.8	5.9	**	0	*	*
/93	60	5	2	2c	9.8	5.9	**	0	*	*
/94	62	7	3	3c	24	9.45	8.6	+	92.13	14.1
/94	64	7	2	3c	38.6	7	0.6	+	75.51	11.3
/94	68	6	2	3c	21	7	**	0	*	*
/94	64	6	2	3c	56	12	**	0	15.27	1.81
/94	66	8	2	3c	12	12	**	++	11.4	1.04
/94	59	7	2	3c	10	5.4	**	0	*	*
/94	65	5	2	3c	25.3	12	5.8	0	*	*
/94	67	5	2	2c	22.3	4	**	0	40.66	5.39
/94	62	8	2	2c	10.7	0.8	**	0	41.7	13.4
/94	65	7	2	3c	42	5.6	1.4	++	712.5	223.6
/94	60	5	2	3c	11	2.5	2.6	+++	9.97	1.08
/94	67	8	3	2c	15.7	12	4.66	0	11.5	1.15
/95	56	7	2	3c	50	80	**	0	28.2	2.96

/95	66	5	2	2c	14	1.2	**	0	2.11	17.75
/96	69	7	2	4	14.5	1.2	0.6	0	27.11	3.36
/96	65	4	2	2b	5.6	2	**	0	12.71	1.62
/96	63	4	1	1c	31.4	8	**	++	15.75	2.29
/96	69	7	1	2b	10.4	4	2.0	0	33.55	11.68
/96	76	9	3	4	33	14	3.6	0	61.78	10.57
/96	68	9	3	4	6.8	10	2.8	++	8.95	1.29
/96	63	9	2	3c	20	6.4	3.7	0	19.26	3.7
/96	57	4	1	2c	10.2	2.4	4.2	+++	38.27	4.04
/96	74	10	3	3a	23	10.5	6.39	++++	22.15	3.4
/96	66	4	2	3c	6.8	0.1	1.12	0	36.55	4.1
/96	73	4	1	3a	9.7	2	0.5	0	62.14	17.18
/97	67	7	2	2c	16	5.3	0.37	0	34.07	5.1
/97	70	6	2	3c	99	8.2	1.75	0	42.29	4.88
/97	53	5	2	3c	43	20	3.7	0	14.84	2.25
/97	53	7	2	3c	91	12	4.5	0	34.15	12.21
/97	72	3	1	2c	18.4	0.8	3.8	0	82.43	13.89
/97	70	4	1	2c	4.7	1.8	6.4	0	32.0	10.44
/97	70	5	1	2c	11	2.3	**	0	32.02	9.86
/97	56	6	2	3c	16	12	2.2	++++	78.5	18.6
/97	70	4	2	2c	23	1.08	1.25	0	25.42	13.06
/97	67	4	2	2c	17.2	2.05	2.6	0	20.91	7.31
/97	66	4	1	2b	7.9	2.3	6.03	0	14.61	6.75
/97	72	4	1	2c	20.6	3.3	0.6	0	41.02	7.06
/97	64	6	2	2b	16.6	2.6	2.0	0	22.45	14.25
/97	64	8	2	2b	13	2	2.8	0	35.1	11.48
/97	66	5	2	3b	13	1.9	3.8	0	*	*
/97	64	7	2	3a	20.10	2.5	4.0	+	43.3	13.8
/97		6	2	3a	10.2	2.1	2.0	+	48.08	26.1
/97	68	6	2	3b	11.4	0.5	**	0	*	*
/98	75	7	2	3c	45.9	12	**	+	31.33	9.60
/98	57	7	2	3c	20	12	9.5	++	33.68	19.5
/98	74	7	2	3a	6	3.2	2.8	+	*	*

1998	4	1	3a		4.3	6.4	0	*	*
1997	5	2	2b	6.72	4.6	3.4	0	27.0	11.72
1998	5	2	3a	6.57	1.7	7.5	++	*	*

*CD31 İHK'sal boyamada çalışma dışı bırakılan olgular.

**Ki-67 İHK'sal boyamada çalışma dışı bırakılan olgular.

Tablo II. Olguların GD, yaş, PSA değeri, TNM evresi, DSÖ derecelerine göre dağılımı.

GD	n =	Yaş (ortalama)	PSA (ng/ml)	TNM Evresi				DSÖ derecesi		
				1	2	3	4	1	2	3
2-4	13	59.2	12.8	1	8	3	-	9	4	-
5-7	35	65.02	26.1	-	12	21	2	2	32	1
8-10	9	67.7	18.8	-	3	4	2	-	5	54

Olguların TNM sistemine göre patolojik evreleri GD=2-4 arasındaki olgularda 1 nin patolojik evresi 1, 9 unun evresi 2 (2'si 2b, 7'si 2c), 2'sinin evresi ise 3 (1'i 3a, 1'i 3c). GD=5-7 olan olgularda 11'i evre2 (2'si 2a,2'si 2b, 7'si 2c), 21'i evre3 (5'i 3a,3'ü 3b, 13'ü 3c), 1 olgu ise evre 4 olarak saptanmıştır. GD=8-10 olan olgularda ise 2'si evre 2c, 6'sı evre3 (2'si 3a, 4'ü 3c) ve 2'si evre 4 dendir.

Bu olguların DSÖ derecesine (Dünya Sağlık Örgütü) göre 11'i derece 1, 41'i derece 2, 5'i ise derece 3'tür.

57 adet prostat adenokarsinom olgusunun 13'ü GD=2-4, 35'i GD=5-7, 9 u GD=8-10 arasında yer almaktadır. Bu olguların ortalama serum PSA değerleri sırayla; 12.8 ng/ml, 26.1 ng/ml ve 18.8 ng/ml olarak saptanmıştır. Tümör hacimleri ise ortalama 2.16 cc, 7.36 cc ve 7.78 cc arasındadır.

57 olgudan 54'ü tam izleme alınabilmiş ve izlem süreleri 2-80 ay arasında değişmekte olup ortalama izlem süresi 31.35±22.46 aydır. İzleme alınan olgulardan 3'ünden 2'si postoperatif komplikasyonlardan, diğeri ise tümör nedeniyle 63. ayda ex olmuştur. 1 olguda metastaz, 4 olguda nüks saptanmıştır. Ex olan olgulardan biri GD=3, TH=0.8 cc, PSA değeri=18.4 ng/ml, evresi 2c diğeri olgunun değerleri ise sırayla; 7, 9.45 cc, 24 ng/ml, evre 3c olup son olgunun değerleri ise sırayla şöyledir; 6, 0.5 cc, 11.4 ng/ml, 3b'dir. Metastazı olan olgunun değerleri sırayla; 9, 14 cc, 33 ng/ml, evre 4'dür. Nüks gelişen 4 olgunun GD'leri

sırayla; 9, 7, 7, 5, TH'leri; 10 cc, 9.45 cc, 80 cc, 11 cc, PSA değerleri; 6.8 ng/ml, 24 ng/ml, 50 ng/ml, 22 ng/ml, evreleri ise; 4, 3c, 3c, 4'dür. Olgularda saptanan ex, metastaz ve nüks vakalarının azlığı nedeniyle prognoz ile ilişkisi araştırılamamıştır. Bu nedenle prognostik bir faktör olduğu bilinen evre ile karşılaştırma yapılmıştır. Evre ile karşılaştırma yapılırken organa sınırlı evre 1-2, organ dışına yayılmış evre 3-4 şeklinde ayrılmıştır.

Tablo III. Olguların evrelere göre Ki-67 skoru.

Evre	Ki-67 (%)		n
	Ki-67 ≤ 3	Ki-67 >3	
2	10	6	16
3	8	12	20
4	2	2	4

p=0.981(Oneway ANOVA)

Ki-67, pS2, TH ile evre arasında yapılan tek yönlü analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo III-IV). Fakat GD, NVES, VSD ve DSÖ dereceleri ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Sırayla $p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$) (Oneway ANOVA) (Tablo. V-VI-VII-VIII).

Tablo IV. Olguların evrelere göre pS2 reaktivite dağılımı

Evre	pS2 Değeri					n
	0	1	2	3	4	
1		-	1	-	-	1
2	21	1	-	1	-	23
3	14	6	5	1	2	28
4	3	1	-	-	1	5

p=0.162 (Oneway ANOVA)

Tablo V. Olguların Evrelere göre GD dağılımı.

Evre	GD 2-4	GD 5-7	GD 8-10	n
1	2	-	-	2
2	8	12	3	23
3	3	21	4	28
4	-	2	2	4

p=0.005 (Oneway ANOVA)

Tablo VI. Olguların evrelere göre NVES değerleri.

Evre	NVES (mm ²)		n
	<25	≥25	
1	1	-	1
2	7	14	21
3	7	13	20
4	1	3	4

p=0.001 (Oneway ANOVA)

Tablo VII. Olguların evrelere göre VSD değerleri.

Evre	VSD (mm ⁻¹)			n
	≤4	4-10	>10	
1	1			1
2	3	7	10	20
3	7	3	10	20
4	2		2	4

p=0.001 (Oneway ANOVA)

Tablo VIII. Olguların evrelere göre DSÖ derece dağılımları

Evre	DSÖ derecesi			n
	1	2	3	
1	2			2
2	7	15	1	23
3	2	24	2	28
4		2	2	4

p=0.001 (Oneway ANOVA)

Benzer olarak Ki-67 ile PSA ve TH ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (p=0.002 ve p=0.017) (Tablo IX).

Tablo IX. Olguların Ki-67 skoruna göre TH lerinin dağılımı.

Ki-67 Skoru (%)	Tümör Hacmi (cc)			
	0-1	1-4	4-12	>12
≤ 3	1	13	5	1
> 3	1	6	6	7

p=0.017 (Oneway ANOVA)

Değişkenler arasında doğrusal ilişki araştırıldığında ; Ki-67 ile TH arasında zayıf-orta derecede bir ilişki saptanmıştır (r=0.315). Evre ile GD (r=0.410) ve DSÖ (r=0.480) arasında zayıf-orta derecede ilişki gözlenmiştir. NVES ve VDS değerleri (r=0.670) arasında ayrıca DSÖ derecesi ile GD arasında (r=0.6989) iyi derecede ilişkiler saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde (Lojistik regresyon analizi) tüm bu parametrelerden sadece GD ve DSÖ derecesi bağımsız bir prognostik parametre olarak bulunmuştur (p=0.005 ve p=0.001). Ayrıca VSD ile DSÖ derecesi ve GD ile VSD evre ile iyi derecede ilişkili bulunmuştur (r²=0.505 ve r²=0.429) (Tablo X).

Tablo X. Olgularda incelenen parametrelerin Spearman korelasyon değerleri ($r=$)

	Evre	GD	PSA	VSD	Ki-67	NVES	TH
GD	0.410						
PSA	0.202	0.172					
VSD	0.125	0.076	0.124				
Ki-67	0.112	0.070	-0.037	-0.112			
NVES	0.116	0.05	0.150	0.990	-0.152		
TH	-0.283	-0.361	-0.428	0.046	0.335	0.040	
PS2	0.229	0.211	-0.080	0.167	0.186	0.187	0.193
DSÖ derecesi	0.480	0.698	0.163	0.005	0.144	0.018	0.39

TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomları Avrupa ve ABD’de malign hastalıklardan ölen erkeklerde ikinci ölüm nedenidir. İnsidansı yaş ile artış göstermektedir. Görülme sıklığı bu kadar yüksek olan prostat adenokarsinomlarının gelişim ve progresyonunda onkogen ve protoonkogenlerin rolleri ile prostat tümörigenezindeki moleküler mekanizmalar hakkında çok az bilgi vardır. Son gelişmeler, tümör suprese edici genler ile onkogenlerin aktivasyonu gibi çok sayıdaki genetik değişikliklerin, bu tümörlerin patogeneğinde önemli olabileceğine işaret etmektedir (3,7).

Prostat adenokarsinomları sıklıkla PZ’da gözlenmektedir ve bu alan enflamasyona en hassas olan bölge özelliğinde olup, prostat bezinin yaklaşık %70’ini oluşturmaktadır. TZ’daki karsinomlar rastlantısal olarak saptanırlar. CZ ise enflamasyona ve karsinoma dirençli olan bölgedir ve tüm PK’lerinin ancak %5-10’u bu bölgeden gelişmektedir. PK’lerinin %95’ini adenokarsinomlar geri kalanını ise TCC’lar oluştururlar (7,11).

Uterin serviks, endometrium gastrointestinal sistem, urotelyum ve solunum sistemi gibi bir çok organda premalign lezyonlar tanımlanmıştır (13). Son yıllarda PK’ları için de öncül olduğu düşünülen özellikle 2 lezyon üzerinde durulmaktadır. Bunlar PIN ve AAH olarak isimlendirilen lezyonlardır (19). Bir çok çalışmada eş zamanlı bulunan, prostat adenokarsinomu ile bu proliferasyonlar arasında güçlü ilişkiler gösterilmiştir (6). Orta ve az diferansiye karsinomların büyük bir kısmında HGPN gözlenmekte iken özellikle TZ’dan kaynaklanan iyi diferansiye karsinomlar ile birlikteliği sık değildir. Bu da iyi diferansiye adenokarsinomların gelişiminde AAH gibi başka bir olası öncül lezyon olabileceğini akla getirmektedir. PIN’ların özellikle HGPN’ların en büyük önemi adenokarsinomların önceden belirleyici bir göstergesi olmasıdır ve bu lezyon saptandığında yakın izlem ile biyopsi takibi önerilmektedir (18). PK’larında günümüze kadar bir çok prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörlerden histolojik derece (GD) ve evre hala değeri olan prognostik faktörlerdendir. DNA ploidi radikal prostatektomi olgularında yoğun olarak çalışılan ve belirgin bir değeri olmasına karşın yaygın olarak kullanım görmeyen bir parametredir. Tümör içindeki heterojenite ve düzenli sonuçların olmaması gibi nedenlerle biyopsilerde, DNA ploidisinin kullanılabilirliği kesin değildir. Geçerli yeni prognostik faktörler ile bunları belirlemede kullanılan istatistiksel yöntemler ise eleştiriseldir (tartışmalıdır). Her hastanın prognostik skor ya da indeksinin belirlenmesinde, bir çok bağımsız faktör etkili olmaktadır. İdeal yöntem ile anatomik evre, histolojik derece, PSA düzeyi, yaş ve komorbiditeden, kesin olmayan prognostik bir skora ulaşılabilir. Bu konudaki çalışmalar, PK’lu hastaların araştırılmasında ve

bu hastaların korunmasında önemli bilgiler sağlayacağı için öncelikli araştırma konusu olmalıdır (27).

PK'larında en önemli prognostik faktör olan mikroskopik dereceleme, kullanılan dereceleme sistemine bakılmaksızın patolojik ve klinik evre ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Prognoz ve patolojik evreyi belirlemede kullanılan bir çok dereceleme sistemi bulunmaktadır. Bugün en sık kullanılan ve geniş kabul gören, geçerli olan sistem Gleason derecelemesidir (1, 7). Kullanılan GD'lemesinin bağımsız bir prognostik değişken olduğunu gösteren inandırıcı bulgular vardır. Bir çalışmada, lokalize PK'lu radikal prostatektomi ile tedavi edilen 1143 olguda Gleason tümör derecesi, progresyonun tek önemli göstergesi olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise radikal prostatektomi ile tedavi edilen klinik evre B PK'lu olguların çok değişkenli analizlerinde Gleason skoru büyük bir farkla en iyi belirleyici olmuştur (1). Ayrıca GD'nin, hastalığın patolojik yaygınlığı ile direkt ilişkili olduğu saptanmıştır. GD'lemesinde glandüler patern gözönüne alınır, birincil (materyalin büyük kısmında izlenen patern) ve ikincil (materyalde ikinci sıklıkta izlenen patern) paternlerin toplanmasıyla elde edilen sayı dereceye eşittir. Lokalize PK'lu olgularda, hastalığın yaygınlığının güçlü göstergesi olarak kabul edilen GD'nin, prognostik önemi, çok değişkenli analizlerle desteklenmiştir. Radikal prostatektomi sonrası takip edilen hastalarda ki progresyon; postoperatif yükselen PSA değeri olarak tanımlanır. Yapılan çok değişkenli analizlerde GD, kapsüler penetrasyon ve cerrahi sınırlar, progresyonun güçlü ve bağımsız ön belirleyicileri olarak saptanmıştır. Epstein ve ark yaptığı bu çalışmada lenf düğümü ve v.seminalis tutulumu olmayan hastalarda, tahmin edilen progresyon riski, 5 yıllık takiplerde GD=2-4 olan olgularda %0, GD=5-6 olan olgularda %3, GD=7 olan larda %25 ve GD=8-10 olan olgularda ise %43 olarak saptanmıştır. Bu olguların 10 yıllık takiplerindeki progresyon değeri ise sırayla; %4, %19, %50 ve %66 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada Mc Neal ve ark TH'nin klinik evre T2 kanserlerde GD ve patolojik evre ile iyi ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Fakat Epstein, TH'nin bağımsız bir ön belirleyici olmadığını saptamıştır. Yani radikal prostatektomi olgularında, TH'nin değerlendirilmesi klinik karar için önemli değildir, ancak belirlenen TH, düşük hacimli olanların çok iyi prognozlu, yüksek hacimli olanların ise kötü prognozlu olduğunu gösterebilir. PK'lu olgularda tümörün yaygınlığını önceden belirlemek için kullanılan herhangi bir kriter tek başına kullanıldığında prognostik önemi sınırlı iken, prostat iğne biyopsilerindeki GD'si, serum PSA değeri ve lokal hastalık yaygınlığı (T evresi) gibi parametrelerin birlikte kullanımı ile evreyi doğru bir şekilde belirleme değeri, anlamlı olarak artabilir (56).

Serum PSA'sının rektal muayene ile saptanamayan PK'larını saptayabileceği gösterilmiştir. Non-palpabl lezyonlarda PK'ları araştırılmış ve yüksek serum PSA'sı nedeniyle

biyopsi yapılarak PK'ı saptanmıştır (42). Çoğu BPH'lı hastada sPSA düzeyi yüksek, fakat bunların çoğunluğunda, okült kanser, PIN, akut enflamasyon gibi yüksek PSA değerini açıklayacak diğer patolojiler bulunur. sPSA'sındaki seri artışlar, okült karsinom olduğu endişesini artırmalıdır (43). Yapılan çalışmalarda PSA-PAP immünreaktivitesi ile tümör derecesi arasında ilişki saptanamamıştır. Fakat yüksek dereceli tümörler, iyi dereceli tümörlerden daha az boyanma göstermektedir (44).

Bu çalışmada yapılan tek yönlü analizlerde GD; evre ve DSÖ derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sırasıyla $p=0.005$, $p=0.001$). Ayrıca evre, GD ile anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$). Ayrıca GD'si DSÖ derecesi ile iyi ilişkili ($r=0.698$), evre ve TH ile zayıf-orta derecede ilişkili ($r=0.410$ ve $r=0.371$) olarak saptanmıştır. Çok yönlü analizde ise GD ve DSÖ derecesi bağımsız birer prognostik faktör olarak saptanmışlardır ($p=0.005$ ve $p=0.001$). Bu sonuç günümüzde de geçerliliğini koruyan sonuçlarla uyumludur. Ayrıca VSD ile DSÖ derecesi ve GD ile VSD evre ile iyi derecede ilişkili bulunmuştur (sırayla $r^2=0.505$ ve $r^2=0.429$).

Anjiogenez yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) demektir. Ve bir çok solid neoplazilerin büyümesinde ve progresyonunda önemli bir faktördür. Bir çok spesifik tümör tipinde vaskülaritenin agresiv davranışın prognostik göstergesi olduğunu destekleyen deneysel bulgular mevcuttur (48). Kanserın büyümesi ve yayılması sadece neoplastik hücrelerin proliferasyonu ile değil tümör hücresinin büyümesi ve konakçının verdiği yanıtı da bağlıdır.

Kanser metastazında; tümör hücreleri ve neoplastik olmayan damarsal yapı ile immün sistem ve bağ doku arasında görülen çeşitli etkileşimler olmaktadır. Tümör hiperemisinin önceden varolan damarların yayılımı sonucu oluştuğu düşünülürken günümüzde ise tümör büyümesinin yeni damar oluşumuna bağlı olduğu bilinmektedir. Tümör anjiogenezinin değerlendirilmesi için, tüm vasküler endotelial hücrelere özgü olarak saptanan antikorlar bulunmuştur. Faktör VIII Ag, CD31, CD34, CD36 ya da Ulex europaeus aglutinin-1 bunlar arasında yer alan belirleyicilerdir. CD31'in hem Faktör VIII hem de CD34'den daha fazla boyanma gösterdiği ve daha duyarlı olduğu saptanmıştır (57). CD31 bir hücre adezyon molekülü olup endo CAM (endothelial cell adhesion molecule) ya da PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule) olarak da bilinmektedir (58). CD31 antijeni fibroblastlar, bazı tümör hücreleri ve plazma hücreleri ile de çapraz reaksiyon verebilmektedir (57). Biz de çalışmamızda daha duyarlı olması nedeniyle CD-31 kullanmayı tercih ettik.

Bir çok solid neoplazilerde anjiogenez araştırma konusu olmuş ve tümör progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Meme kanserlerinde araştırılan anjiogenezin metastaz ile bağıntılı olduğu, tümörün metastatik potansiyelinin belirlenmesi ve

antianjiogenik tedavi alacak hastaların seçiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Anjiogenez invaziv meme karsinomlarında hem uzak metastaz hem de aksilla lenf düğümü metastazının bağımsız bir göstergesi olmuştur (58-60). Renal hücreli karsinomlar, akciğerin küçük hücreli dışı karsinomları, mesane, over, meme karsinomları gibi bir çok solid tümörlerde angiogenezin derecesi ile metastaz olasılığı ve yaşam süresi arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (58, 59, 61-65).

Tümör anjiogenezi invaziv prostat kanserlerinde de metastaz ile ilişkili olarak bulunmuştur. Metastazla ilişkili PK'larında anjiogenezin yaygınlığı; düşük anjiogenez gösteren tümörlerin düşük metastaz, yüksek anjiogenez gösteren tümörlerin ise artmış metastaz potansiyeline sahip olması gerektiği hipotezini gündeme getirmektedir. Böylesi bir bilgi anjiogenezi yüksek, PK'lu hastalarda ek adjuvan tedavi gerekli mi değilmi kararına ışık tutabilir. Yine bu çalışmanın sonucuna göre invaziv PK'larında mikrodamar yoğunluğu ile metastaz arasında önemli ilişkiler saptanmıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur (49). Bir başka çalışmada anjiogenezin, radikal prostatektomi materyallerinde evre ile ilişkisi araştırılmış ve patolojik evre ile mikrodamar dansitesi arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. Mikrodamar dansitesi hastaların %80'inde progresyonu doğru bir şekilde göstermektedir. Bu değerin, GD'lemesi ile birlikte kullanıldığında gösterge değerini, daha da artırdığı bildirilmektedir. Epstein, mikrodamar dansitesinin saptanabilen PSA yüksekliği olmayan erkeklerde tek ve bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir (66). Brawer ve ark yaptıkları bir çalışmada neovaskülarizasyonun tümör progresyonu için önceden gerekli olduğunu göstermişlerdir. Bu bilgi, PK'larında mikrodamar yoğunluğunun patolojik evrenin bağımsız ön belirleyicisi olduğunu gösterir. Aynı çalışmada PK'larında operasyon öncesinde patolojik evrenin saptanmasında, ön belirleyicilerin oldukça sınırlı olduğuna dikkat çekilmiş ve operasyon öncesi patolojik evrenin doğru bir şekilde belirlenmesinin, (neoadjuvan tedavi için hasta seçimini de içeren) doğru tedavinin seçiminde önemli olduğu belirtilmiştir.

Weidner ve ark meme kanserlerinde uzak metastazı önceden belirlemede, yaygın tümör damarlanmasının saptanmasının prognostik önemini göstermişlerdir. Tümör damarlanması ile metastatik hastalık ve prognoz arasında ilişki saptamışlardır (47). Yörükoğlu ve ark yaptıkları bir çalışmada prostat iğne biyopsileri ile radikal prostatektomi materyallerinde anjiogenezi karşılaştırmışlar ve her iki materyaldeki anjiogenezi ilişkili olarak bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre anjiogenezin prostat iğne biyopsilerinde evreyi belirleyebileceği sonucuna varmışlardır (67).

Tümör vaskülarizasyonun niteliği morfometrik yöntemlerle ölçülen ve her bir kesitte gelişigüzel sayılan mikrodamar sayısına bağlıdır. Kimi araştırmacılar damar sayılarının "hot spot"

adını verdikleri damarlanmanın en yoğun olduğu alanlarda seçilmesi gerektiğini belirtmektedirler. Bununla birlikte bu yöntemler damarların basısı, kıvrımlanmaları gibi çeşitli faktörler ile etkilenmektedir. Ayrıca, "hot spot " denilen maksimum damarlanmanın seçimi, gözlemciye bağlı olduğu için hatalara neden olabilmektedir. Bu gibi nedenlerle üç boyutlu yapıların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametre olan VSD (vascular surface density) nin doğrudan stereolojik yöntemlerle değerlendirilmesiyle bu dezavantajlardan sakınılabileceği bildirilmektedir. Aynı çalışmada, buna göre hesaplanan mikrodamar yoğunluğu tümör derecesinin artmasıyla artış göstermektedir. Derece 1 tümörlerde tümörsüz alanlara göre 2 kez artış saptanmıştır (68). Yine bir başka çalışmada tümör anjiogenezi, histolojik derece ve kemik iliği metastazı arasındaki ilişkiler araştırılmış ve histolojik derece ile kemik iliği metastazı arasında oldukça belirgin olan bir ilişki saptanmıştır. Kemik iliği metastazı olan olguların, orta-yüksek dereceli oldukları belirlenmiştir (69). PK'larındaki vasküler dansite, benign prostat dokusu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmıştır. Benign dokudaki kapillerlerin çoğu periglandüler stromaya sınırlı iken karsinomdaki dağılım gelişigüzel olmaktadır. Kapillerin PK'larında benign prostat dokusuna göre artmış olduğu gösterilmiştir (48).

Bizim çalışmamızda da anjiogenezi görüntüleme yöntemleri ile VSD (mm^{-1}) ve NVES (mikrodamar sayısı mm^{-2}) değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. VSD ortalama değeri $14.468 \pm 32.36 \text{ mm}^{-1}$ (en küçük değer 1.04 mm^{-1} , en büyük değer ise 223.68 mm^{-1} dir). NVES ortalama değeri $50.07 \pm 102.14 \text{ mm}^{-2}$ (en küçük değer 8.00 mm^{-2} ve en büyük değer 712.50 mm^{-2}) dir. VSD'nin evreye göre dağılımı evre 1 de 1 tümör , evre 2 de 3 tümör, evre 3'de 7 tümör, evre 4'de 2 tümör 4 mm^{-1} altında, evre 2'de 7 tümör, evre 3'de 3 tümör $4-10 \text{ mm}^{-1}$ arasında, evre 2'de 10 tümör, evre 3 de 10 tümör, evre 4 de 2 tümör 10 mm^{-1} nin üzerinde bulunmuştur. Olguların NVES değerleri ise evre 1 de 1 tümör , evre 2 de 7 tümör, evre 3 de 7 tümör, evre 4 de 1 tümör 25 mm^{-2} nin altında, evre 2 de 14, evre 3 de 13 ve evre 4 de 3 tümör 25 mm^{-2} nin üzerinde saptanmıştır.

Bu çalışmada tek yönlü analizde evre ile VSD ve NVES değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.001$ ve $p=0.001$). Ayrıca VSD ve NVES ($r=0.680$) değerleri arasında iyi derecede ilişki saptanmıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da VSD ve NVES değerleri evre ile ilişkili bulunmuştur. Anjiogenezi ölçümü prostat biyopsilerinde evrenin belirlenmesinde kullanılabilir ve tedaviyi yönlendirebilir.

Proliferatif aktivitenin, İHK'sal olarak MIB-1 antikorunun kullanımıyla, çeşitli insan kanserlerinde önemli prognostik bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Proliferatif aktivite; ekstrahepatik safra duktus karsinomları, intraduktal ve invaziv duktal karsinomlar,

menengiömlar, renal hücreli karsinomlar, çocukluk dönemi non-pilositik astrositomlar gibi değişik tümörlerde çalışılmış ve bunlarda tümörün biyolojik davranışının önemli bir belirleyicisi olarak saptanmıştır (70-75).

PK'larında da proliferatif aktivite ile ilgili bir çok çalışmalar yapılmıştır. Brown ve ark tarafından GD 5-7 arasında organa sınırlı PK olgularında proliferatif aktivite ile apoptoz birlikte çalışılmış; sonuçta patolojik evre , apoptoz ve proliferasyon ile ilişkili bulunmamıştır. Bu parametrelerle GD 6 ve 7 arasında belirgin fark gözlenmemiştir. Olgulara GD 4 ve altındaki olgular ile GD 8 ve üzerindeki olgular da eklenerek tüm derecelerdeki hücre proliferasyonu ve apoptozis yeniden gözden geçirilmiştir. Buna göre GD 6 ve üzeri ile GD 4 ve aşağı dereceler arasında hücre proliferasyonu belirgin fark gösterirken apoptosda böyle bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre hücre proliferasyonu ve apoptoz klinik olarak organa sınırlı kanserler arasında (GD 6 ya da 7) patolojik evre ile ilişkili bulunmamıştır. Fakat hücre proliferasyonu düşük dereceli tümörler ile yüksek dereceli tümörler arasında anlamlı olarak farklılık göstermiştir (76).

Bir başka çalışmada radikal prostatektomi sonrasında lokal tekrarlayan PK'larında artmış tümör proliferasyonu araştırılmış ve tekrarlayan tümörlerde proliferatif indeks daha yüksek olarak bulunmuş (77). Başka bir çalışmada PK'larında klinik evre, PSA seviyesi, tümör derecesine ek olarak apoptotik indeks, proliferatif aktivite ve p53 gibi moleküler belirleyiciler birlikte çalışılmış ve bu parametrelerin neoplastik potansiyeli belirlemede yararlı olabileceği belirtilmiştir (78). Ayrı bir çalışmada ise prostat epitelinin basal ve sekretuar hücrelerinin apoptotik indeksi normal prostat epiteline BPH'a göre daha yüksek olarak saptanmış olup, proliferatif indeks hiperplastik prostat dokusunda daha yüksek olarak bulunmuştur (79). Nagle ve ark yaptığı bir çalışmada PIN'nın invaziv PK'lar ile olan ilişkisi araştırılmış ve olgulara; aktin, desmin, sitokeratin, Ki-67, lektin Ulex-europaeus (UEA-1) uygulanmıştır. Ki-67 reaktivitesinin, meme ve lenfoproliferatif lezyonlarda izlenen diffüz nükleer boyanma karakteristiği göstermediğini, duktus ve tubuloalveolar bezlerin basal hücre sitoplazmalarında fokal olarak reaktif olduğunu gözlemişler ve bunun nedenini de prostat epiteline hücresel bölünmenin yavaş hızda olmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (80).

Bizim olgularımızda da proliferatif aktivite Ki-67 ile değerlendirilmiş ve her olguda boyanmanın yoğun olarak izlendiği, değişik alanlarda ortalama 500-1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi hesaplanmıştır. Tüm olgulardaki proliferatif (MIB-1) indeks ortalama %3.70 (en küçük %0.37 en büyük %9.50) olarak bulunmuştur. Böylesi düşük sayılabilecek bir proliferatif aktivite meme kanserleri ve lenfoproliferatif bozukluklardakinin aksine prostat kanserlerindeki hücre bölünme hızının yavaş olmasına bağlanabilir. Dolayısıyla

bizim bulduğumuz sonuçların da bu bilgiler ışığında düşünüldüğünde literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Ki-67 değerlerinin tek yönlü analizde evre ile ilişkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.981$). Brown ve ark yaptığı çalışmada da proliferatif aktivite patolojik evre ile ilişkili bulunmamış, fakat hücre proliferasyonu, yüksek dereceli (GD< ya da =4) tümörlerle düşük dereceli (GD> ya da =6) tümörler arasında belirgin olarak farklı bulunmuştur (76). Fakat bizim sonuçlarımızda proliferatif aktivite ile derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.505$). Bu, olgularımızın önemli bir kısmının ileri evre (evre3-4) ve yüksek GD'li olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ki-67 değerleri %3'den küçük ve büyük olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve Ki-67, PSA ($p=0.002$) ve TH ($p=0.017$) ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca Ki-67 skoru ise TH ile zayıf-orta derecede ilişkili olarak saptanmıştır ($r=0.335$). Ancak çok değişkenli analizde, anjiogenez ve proliferatif aktivitenin bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gözlenmiştir.

pS2, presenilin olarak da bilinen sisteinden zengin olan bu sekretuar protein ile ilgili yapılan çalışmalar, bu genin özellikle gut, Crohn hastalığı ve metaplastik lezyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu özel proteinin prostat dokusundaki dağılımı konusundaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Bonkhoff ve ark yaptığı bu çalışmada benign ve malign prostat lezyonlarında pS2 proteininin dağılımı araştırılmıştır. Malign hastalığı olan ve olmayan, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren / göstermeyen, tedavi edilmiş /edilmemiş PK'lu hastaların, neoplastik olmayan dokuları pS2 reaktivitesi yönünden karşılaştırılmış ve sonuçlar bu farklı dokularda, pS2'nin ayırdedici özellikte eksprese edildiğini göstermiştir. Aynı çalışmada pS2 reaktivitesinin yaygınlığı, tüm kesitlerde bulunan pozitif asinilerin yüzdesi tahmin edilerek semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre normal ya da hiperplastik asinilerde pS2 reaktivitesi saptanmamıştır. Fakat neoplastik olmayan alanları bulunan PK'lu olguların radikal prostatektomi materyallerinde normal ya da hiperplastik bezler ve invaziv karsinoma komşu PIN lezyonlarında değişen derecelerde pS2 reaktivitesi gözlenmiştir. Saptanan pozitif hücreler belirgin bir şekilde luminal sekretuar hücrelere sınırlı olarak bulunmuştur. Neoplastik olmayan dokuda pS2 reaktivitesi sıklıkla normal/ hiperplastik asiniler ve LGPIN lezyonlarında bulunurken, invaziv karsinomların ise fokal pozitiflik gösterdikleri saptanmıştır. Sonuçta klinik ve histolojik PK bulgusu olmayan hastalarda devamlı olarak pS2 reaktivitesi bulunmamıştır. Karsinomlu olguların, malign olmayan dokularında pS2'nin varlığı, pS2'nin prostat bezinin erken premalign transformasyonu ile ilişkili olduğunu gösterebilir. pS2'nin insanlarda ki biyolojik fonksiyonu yeni tanımlanmış olsa da büyüme üzerinde de etkili olabilen rolü üzerinde durulmaktadır. pS2 geni sadece östrojenlerle ilgili olmayıp farklı onkogen ürünleri ve epidermal büyüme faktörleri ile de ilişkilidir. pS2'nin PK'ları için ümit verici bir yeni

belirleyici olduğuna karar verilmiştir (55). pS2 reaktivitesi başka bir çalışma da ise sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri %10 olduğunda boyanma olumlu olarak kabul edilmiştir (81).

pS2 proteini meme kanserleri başta olmak üzere bir çok tümörde çalışılmıştır. Bunlar arasında akciğerin küçük hücreli dışı tümörlerinde %42, akciğer karsinoidlerinin %36'sında, feokromasitomaların %33'ünde, karotid cisim tümörlerinin %38'inde, pankreatik NE tümörlerin %31'inde, mide karsinoidlerinin %23'ünde, apendiks karsinoidlerinin %23'ünde ve rektal karsinoidlerinin %86'sında, tümör hücrelerinin %10'nundan fazlasında reaktif olarak saptanmıştır (82). Yine bir başka çalışmada pS2 reaktif olguların, pS2 reaktivitesi olmayan olgulara göre daha iyi yaşam sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir. Ve burada pS2 reaktivitesi ile ER/PR ekspresyonu arasında belirgin ilişkiler saptanmıştır (83). Lioffi ve ark yaptığı bir çalışmada ise ER(+), PR(+) ve pS2(+) olgular düşük malign potansiyel gösterirken ER(-), PR(-), pS2(-) olguların ise yüksek malign potansiyel gösterdikleri saptanmıştır (84).

Bu çalışmaya dahil edilen olguların pS2 reaktiviteleri; küçük büyütmedeki boyanma yoğunluğuna göre (+1) - (+4) arasında olmak üzere 4 grupta incelenmiştir. pS2 reaktivitesi gösteren olgular derecelerine göre GD=2-4 arasında olan olgularda; 1 olgu +2, 1 olgu da +3 olarak değerlendirilmiştir. Evreleri ise şu şekildedir; evre 1 ve 3'dür. GD=5-7 olan olgularda; 7 olgu +1, 3 olgu +2, 1 olgu +3, 1 olgu +4 olarak değerlendirilmiştir. +1 olan olgulardan, 5 olgu evre 3, 1 olgu evre 2, 1 olgu evre 4'dür. +2 olguların hepsi evre 3'dür, +3 olan olgu evre 3, +4 olan olgu ise evre 3'dür. GD=8-10 olan olgularda 2 olgu +2, 1 olgu +4 olarak değerlendirilmiştir. +2 olan olgular evre 3, +4 olan evre 4'dür.

pS2 proteininin tek yönlü analizlerde GD, evre, DSÖ derecesi, PSA ve TH ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bu çalışmada 57 adet PK olgusunda GD ve evre ile Ki-67, VSD, NVES, pS2 proteini, TH, PSA değerleri karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerden Ki-67 ve pS2'nin prognozu belirlemede yetersiz kaldıkları gözlenmiştir. Bir çok çalışmaya konu olan pS2 reaktivitesinin daha iyi yaşam süresi ve düşük malign potansiyel ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. pS2'nin prostat lezyonlarındaki önemi ise bezin erken premalign transformasyonu ile ilişkili olduğunu gösterebilmesi yönündedir. Yani pS2 proteininin PK'ları için ümit verici bir yeni belirleyici olabileceği bildirilmektedir.

Ancak bu çalışmadaki sonucumuza göre pS2 reaktivitesi GD, evre, DSÖ derecesi, PSA değeri ve TH ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biz diğer çalışmalarda gösterilenin aksine pS2 proteini ile PK'ları arasında anlamlı olabilecek bir sonuç elde edemedik.

Çalışmamızın sonucuna göre anjiogeneze evre ile ilişkili bulunmuştur. Anjiogeneze ölçümü ile prostat iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi materyallerinde evre belirlenebilir böylece tedaviyi yönlendirmede anlam kazanabilir. Proliferatif aktivitenin evre ile ilişkisiz bulunması, PK'larının yavaş bölünme hızına sahip olduğunu göstermekte ve literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Yalnız proliferatif aktivitenin düşük ve yüksek dereceli tümörler arasında belirgin fark göstermesi beklenen bir sonuç iken, böyle bir sonuç elde edememiş olmamız, olgularımızın çoğunun ileri evre ve yüksek derecede olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, çok değişkenli analize göre GD ve DSÖ dereceleri bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. GD'nin prognostik bir faktör olduğunu gösteren bu sonuç, literatür bulgularıyla uyumludur. Ayrıca istatistik sonuçlarına göre diğer bir bağımsız prognostik faktör olarak saptanan DSÖ derecesi, prostat biyopsilerini değerlendirirken günümüze değin ihmale uğrayan bir parametre olarak kalmış, fakat çalışmamızın sonucuna göre PK'larını derecelendirirken gözönünde bulundurulması gereken bir parametre olarak değer kazanmıştır.

SONUÇLAR

- Bu çalışmada 57 adet Prostat adenokarsinom olgusu incelenmiştir.
- Olguların yaşları 35-76 yaş arasında değişmekte olup ortalama 64.3'dür
- GD=2-4 olan olguların yaş ortalaması 59.2, GD=5-7 olan olgularda 65.2 ve GD=8-10 olan olgularda ise 67.7'dir.
- Olgular 2-80 ay izlenmiştir. (Ort 31.35±22.46)
- Olguların 13'ü GD=2-4,35'i GD=5-7, 9'u GD=8-10 arasındadır.
- Olguların 2'si evre1, 23'ü evre2, 28'i evre3, 4'ü evre4' dür.
- 11 olgu DSÖ derece1,42 olgu derece 2, 4 olgu derece 3'tür.
- PSA değerleri GD=2-4'de 12.8ng/ml, GD=5-7'de 26.1 ng/ml, GD=8-10'da 18.8 ng/ml'dir.
- Tüm olgulardaki PSA değeri 3.10-99.0 ng/ml arasında olup ortama 21.85±18.89 ng/ml'dir
- Olguların tümör hacimleri GD'ne göre sırasıyla; 2.16 cc, 7.36 cc, 7.78 cc'dir.
- Tüm olguların TH'leri ortalama 2.67±0.91 cc'dir.
- Ki-67 skoru % 0.37-9.50 (Ort 3.70 ±2.31)
- VSD değerleri 1.04-223.68 mm⁻¹ (Ort 14.46±32.36 mm⁻¹)
- NVES değerleri 8.0-712.50 mm⁻² (Ort 50.07±102.14 mm⁻²)
- Evre 1 olguların DSÖ derecesine göre dağılımı sırasıyla; 2, 0, 0'dır. GD'ne göre dağılım sırası; 2, 0, 0'dır.
- Evre 2 olgularının DSÖ derecesine göre dağılımı sırayla; 7, 15, 1'dir. GD'ne göre dağılım sıraları; 8, 12, 3'dür.
- Evre 3 olguların DSÖ derecesine göre dağılımı sırayla; 2, 24, 2'dir. GD'ne göre dağılım sıraları; 3, 21, 4'dür.
- Evre 4 olguların DSÖ derecesine göre dağılımı sırayla; 0, 2, 2'dir. GD'ne göre dağılım sıraları; 0, 2,2'dir.
- Olgularda Ki-67 (p=0.981), pS2 (p=0.162), TH (p=0.109) ile evre arasında bir ilişki saptanmamıştır.
- Olgularımızın proliferatif indeksinin düşük olarak bulunması, prostat kanserlerinde bölünme hızının yavaş olmasına bağlıdır.
- GD (p=0.005), NVES (p=0.001), VSD (p=0.001) ve DSÖ derecesi (p=0.001) ile evre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Olguların Ki-67 skoruna göre TH ile arasında zayıf-orta derecede ilişki saptanmıştır (r=0.315).

- Evre ile GD ($r=0.410$) ve DSÖ derecesi ($r=0.480$) arasında zayıf-orta derecede doğrusal ilişki saptanmıştır.
- NVES ve VSD arasında ($r=0.670$) ve DSÖ derecesi ile GD arasında ($r=0.698$) iyi derecede doğrusal ilişki saptanmıştır.
- Çok değişkenli analizde GD ve DSÖ derecesi bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır ($p=0.005$ ve $p=0.001$).
- Ayrıca VSD ile DSÖ derecesi ve GD ile VSD evre ile iyi derecede ilişkili bulunmuştur ($r^2=0.505$ ve $r^2=0.429$).
- Ki-67 ve pS2'nin prognozu belirlemede yetersiz kaldığı gözlenmektedir. Ki-67 skorunun evre ile ilişkinin olmayışı PK'larının yavaş bölünmesine ya da olgularımızın çoğunluğunun ileri evre ve yüksek dereceli olmasından kaynaklanıyor olabilir. Anjiogenezin evre ile ilişkili olması, prostat biyopsilerinde evrenin belirlenmesinde kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem Gleason derecelemesi hem de DSÖ derecelemesi bağımsız prognostik faktör olarak değerini korumaktadır.

ÖZET

Prostat adenokarsinomları erkeklerdeki en sık non-kutanöz malignite ve kanser ölümlerinin ikinci nedenidir. PK'larında bağımsız bir prognostik faktör olan GD'lemesi günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır. GD'lemesi kadar önemli görülmeyen fakat prognostik önemi olan DSÖ derecesi, bugüne kadar, PK'larını derecelendirirken gözardı edilen bir parametre olarak kalmıştır. Bir çok çalışmaya konu olan anjiogenez, proliferatif aktivite ve pS2 reaktivitesi de yoğun olarak çalışılan ve araştırma konusu olan parametreler arasındadır.

Bu çalışmada 57 PK olgusunda anjiogenez, proliferatif aktivite ve pS2 reaktivitesinin prognostik değerleri araştırılmış ve bu parametrelerin, prognostik önemleri bilinen mikroskopik dereceleme (GD), DSÖ derecesi, evre ve birbirleriyle olan ilişkileri araştırılmıştır. Bu parametrelerden var ise bağımsız olanlar belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: DEÜTF- Patoloji Anabilim Dalında PK tanısı almış 63 adet olgudan 57'si çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait H-E preparatlar yeniden gözden geçirilerek histopatolojik tanıları doğrulanmıştır. Olguların GD'lemesi, DSÖ derecesi ve TH'leri hesaplanmış, olguların TNM evreleri patoloji arşivinden elde edilmiştir. Bunun yanısıra olguların klinik izlemleri DEÜTF-Üroloji kliniğinden sağlanmıştır.

Bundan sonra, tüm olgulara CD31, Ki-67 ve pS2 antijenleri İHK'sal olarak uygulanmıştır. CD31 antijeni ile endotelyal hücreler görülebilir duruma getirildikten sonra VSD ve NVES değerleri hesaplanmıştır. Ki-67 antijeni ile pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi, ortalama 500-1000 hücre sayılarak hesaplanmıştır. pS2 reaktivitesi ise pozitif boyanma gösteren bezlerin yoğunluğuna göre (1+)-(4+) olarak değerlendirilmiştir.

İstatistik: Ki-67, pS2, TH, GD'si, NVES, VSD, DSÖ derecesi ile evre arasındaki ilişki Oneway-ANOVA ile araştırılmıştır. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Spearman Korelasyon testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analiz ise "Lojistik Regresyon Analizi" ile yapılmıştır.

BULGULAR: Bu çalışmada incelenen 57 adet PK olgusunda yaş ortalaması 64.3'tür. Olguların 13'ü GD=2-4, 35'i GD=5-7, 9'u GD=8-10 arasındadır. Bunların 11'i DSÖ derece 1, 42'si derece 2, 4'ü derece 3'tür. 2 olgu TNM evre 1, 23 olgu evre 2, 28 olgu evre 3 ve 4 olgu evre 4'tür. GD=2-4 arasında PSA değeri; 12.8 ng/ml ve TH; 2.16 cc, GD=5-7 arasında 26.1 ng/ml ve 7.36 cc, GD=8-10 arasında 18.8 ng/ml ve 7.78 cc'dir. Olguların Ki-67, pS2, TH ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, GD, NVES, VSD, DSÖ derecesi ile evre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ki-67 skoru ile TH, evre ile DSÖ derecesi ve GD'si arasında zayıf-orta derecede ilişki saptanmıştır. NVES ile VSD, DSÖ derecesi ile GD'si arasında iyi derecede doğrusal ilişki saptanmıştır. Ayrıca VSD ve DSÖ derecesi, GD'si ve VSD, evre ile iyi derecede ilişkili bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışma kapsamına alınan 57 adet PK olgusunda bir çok prognostik faktör araştırılmış ve bunlardan Ki-67 ile pS2 reaktivitesinin prognozu belirlemede yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Ki-67 skorunun evre ile ilişkisinin olmayışı, PK'larının yavaş bölünme hızına sahip olmasından ya da olgularımızın çoğunun ileri evre ve yüksek dereceli olmasından kaynaklanıyor olabilir. Anjiogenezin evre ile ilişkili olması, prostat biyopsilerinde evrenin belirlenmesinde kullanılabilir bir parametre olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem GD'si hem de DSÖ derecesi bağımsız birer prognostik faktör olarak saptanmıştır. DSÖ derecesinin bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanması, prostat biyopsilerini değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bir parametre olarak değer kazanmıştır.



KAYNAKLAR

1. Rosai J. Male Reproductive System. In: Ackerman's Surgical Pathology. (Ed. Rosai J) Eighth Edition. London: Mosby- Year Book, 1996;1221-1256
2. Humphrey PA, Walther PJ. Adenocarcinoma of the prostate: Tissue sampling considerations. Anat Pathol 1993; 99:746-759
3. Galluzi CM, Loda M. Molecular events in the early phases of prostate carcinogenesis. Eur Urol 1996;30:167-176
4. Bostwick DG, Montironi R. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. Virch Arch 1997;430:1-16
5. Epstein JI. The Prostate and Seminal Vesicles. In: Diagnostik Surgical Pathology (Ed. Sternberg SS.) 2nd Edition. New York: Raven Press,1994;1807-1853.
6. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: Critical issues. J Urol 1997;158:12-22
7. Pienta JK. Etiology, Epidemiology, and Prevention of Carcinoma of the Prostate. In: Campbell's Urology (Ed. Walsh PC) 7th Edition. London: Saunders Company,1998;2487-2495.
8. Renshaw AA. Adequate Tissue Sampling of Prostate Core Needle Biopsies. Anat Pathol 1997;107:26-29
9. Weinstein MH, Epstein J. Significance of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy. Hum Pathol 1993;24:624-629
10. McNeal JE. Cancer Volume and Site of Origin of Adenocarcinoma in the Prostate. Hum Pathol 1992;23:258-266
11. Mc Neal JE. Prostate. In: Histology for Pathologists (Ed. Sternberg SS) 2nd Edition. New York: Raven Press, 1997;997-1017.
12. Davidson D, Bostwick D, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders R, Siroky M, Stilmant M. prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. J Urol 1995;154:1295-1299
13. Brawer MK. Prostatic Intaepithelial Neoplasia: A Premalignant Lesion. Hum Pathol 1992;23:242-248
14. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 1993;24: 298-310
15. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379-385

16. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and Racial Distribution of prostatic intraepithelial neoplasia . Eur Urol 1996;30:138-144
17. Bostwick DG. High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia: The Most Likely Precursor of Prostate Cancer . Cancer; 1995;1823-1836.
18. Bostwick DG. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. Eur Urol 1996;30:145-152
19. Bostwick DG. Prospective Origins of Prostate Carcinoma: Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. Cancer 1996;78:330-336
20. Montironi R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett ATK, Helpap B, Troncoso P, Waters D. Origins of Prostate cancer. Cancer 1996;78:362-365
21. Montironi R, Schulman CC. Precursors of prostatic cancer: Progression, regression and chemoprevention. Eur Urol 1996;30:133-137
22. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The Extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol 1997;28:143-148.
23. Montironi R, Diamanti L, Thopson D, Bartels HG, Bartels PH. Analysis of the capillary architecture in the precursors of prostate Cancer: recent Finding and New Concepts. Eur Urol 1996;30:191-200
24. Anthony di Sant'Agnes P. Neuroendocrin differentiation in the precursors of prostate cancer. Eur Urol 1996;30:185-190
25. Bonkhoff H. Role of the Basal Cells in Premalignant Changes of the Human Prostate: A stem cell concept for the development of prostate cancer. Eur Urol 1996;30:201-205
26. Algaba F, Trias I. Diagnostic Limits in precursor lesion of prostatic cancer. Eur Urol 1996;30:212-221
27. Montie JE. current Prognostic Factors for prostate carcinoma. Cancer 1996;78:341-344
28. Cantrell BB, Deklerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. J Urol 1981;125:516-520
29. Böcking A, Kiehn J, Heinzel M. Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer 1982;50:288-294.
30. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Campbell's Urology (Ed. Walsh PC) 7th London: Saunders Company, 1998:2519-2537.
31. TNM classification of malignant tumors, 5th edition. John Wiley and sons Inc. New York. Sabin, H.L. and Wittekind, C. Ch: Urogenital Tumors, 180, 1997, 219-224.

32. Partin AW, Epstein JI, Cho KR, Gittelshn AM, Walsh PC. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *J Urol* 1989;141:341-345
33. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consetuvite radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139:1235-1241.
34. Walsh PC. The natural history of localized prostate cancer: A guide to therapy. In: *Campbell's Urology* (Ed. Walsh PC) 7th London: Saunders Company, 1998:2539-2546.
35. Epstein J. Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: prognostic influences of stage, tumor volume, grade, and margins of resection. *pathology of prostate cancer* 1994;21:527-541
36. Epstein JI. The Evaluation of radical prostatectomy specimens. *Pathology Annual* 1991;26:159-210
37. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Clin Urol* 1996;23:651-663
38. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is Tumor volume an independent predictor progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149:1478-1481
39. Renshaw AA, Chang H, D'amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 1997;107:704-708
40. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385
41. McNeal JE, Alroy MD, Leav I, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 1988;90:23-32
42. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA detected (Clinical Stage T1c or B0) prostate cancer. *Am Clin Pathol* 1993;20:687-693
43. Ellis WJ, Brawer MK. PSA In benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Am Clin Pathol* 1993;20:621-625
44. Epstein JI. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Am Clin Pathol* 1993;20:757-770
45. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free spesific antigen and prostate specific density measurement for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997;158:2162-2167

46. Fitzpatrick JM. Editorial: More data on prostatic cancer-how valuable are they?. *J Urol* 1997;158:2180-2181
47. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston ST, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. *Cancer* 1994;73:678-687
48. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993;24:220-226
49. Weidner I, Carroll P, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143:401-409
50. Craft PS, Harris AL. Clinical prognostic significance of tumor angiogenesis. *Annals of Oncol* 1994;5:305-311.
51. Myers RB, Grizzle WE. Biomarker expression in prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:153-166.
52. Haitel A, Weiner HG, Migschitz B, Marberger M, Susani M. Proliferating cell nuclear antigen and MIB-1: An alternative to classic prognostic indicators in renal cell carcinomas? *Am Clin Pathol* 1997;107:229-235.
53. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, Fietkau RJ, Kühn R, Wittekind CW. Prognostic value of polidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996;77:164-171.
54. Ho DM, Wong T, Hsu C, Ting L, Chiang H. MIB-1 labeling Index in nonpilocytic astrocytoma of childhood. *Cancer* 1998;82:2459-2466.
55. Bonkhoff H, Stein U, Welter C, Remberger K. Differential expression of the pS2 protein in the human prostate and prostate cancer: Association with premalignant changes and neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol* 1995;26:824-828.
56. Epstein JI. Pathology of adenocarcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology (Ed. Walsh PC) 7th London: Saunders Company, 1998:2497-2505.
57. Weidner N. Tumor Angiogenesis: Review of current applications in tumor prognostication. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10:302-313.
58. Horak ER, Leek R, Leek N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, Greenall M, Stepniewska K, Harris AL. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992;340:1120-1124.
59. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastases-correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 1991;324:1-8.
60. Weidner N. Intratumor Microvessel Density as a Prognostic Factor in Cancer. *Am J Pathol* 1995;117:9-19.

61. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995;147:33-41.
62. Köhler HH, Barth PJ, Siebel A, Gerharz EW, Bittinger A. Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *Br J Urol* 1996;77:650-654.
63. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992;340:145-146.
64. O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, Bicknell R, Harris AL. Two mechanisms of basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis in bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 147:33-41.
65. O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, Bicknell R, Harris AL. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1995;55:510-513.
66. Brawer MK. Quantitative Microvessel Density: A staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:345-349.
67. Yörükoğlu K, Sağol Ö, Özkara E, Mungan U, Kırkalı Z. Comparison of microvascularization in diagnostic needle biopsies and radical Prostatectomies in prostate carcinoma. *Eur Urol* 1999;35:109-112.
68. Barth PJ, Weingärtner K, Köhler HH, Bittinger A. Assessment of the vascularization in prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:1306-1310.
69. Wakui S, Furusato M, Itoh T, Sasaki H, Akiyama A, Kinoshita I, Asano K, Tokuda T, Aizawa S, Ushigome S. Tumour angiogenesis in prostatic carcinoma with and without bone marrow metastasis: A Morphometric Study. *J Pathol*;168:257-262.
70. Suto T, Sugai T, Nakamura S, Fnato O, Nitta H, Sasaki R, Kanno S, Saito K. Assessment of the expression of p53, MIB-1(Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* 1998;82:86-95.
71. Shen K, Harn H, Ho L, Yu C, Chiu S, Lee W. The extent of proliferative and apoptotic activity in intraductal and invasive ductal breast carcinomas detected by Ki-67 labeling and terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated digoxigenin-11-dUTP nick end labeling. *Cancer* 1998;82:2371-2381.
72. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. The Prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer* 1998;82:2262-2269.
73. Jochum W, Schröder S, Taha RA, August C, Gros AJ, Berger J, Padberg BC. Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. *Cancer* 1996;77:514-521.

74. Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, Eskelinen M, Syrj nen K. Prognostic value of Ki-67 expression in renal cell carcinomas. *Eur Urol* 1997;31:350-355.
75. Ho DM, Wong T, Hsu C, Ting L, Chiang H. MIB-1 labeling index in nonpilocytic astrocytoma of childhood. *Cancer* 1998;82:2459-2466.
76. Brown C, Sauvageot J, Kahane H, Epstein JI. Cell proliferation and apoptosis in prostate cancer- correlation with pathologic stage? *Mod Pathol* 1996;9:205-209.(Abstract)
77. Connolly JA, Presti JC, Cher ML, Chew K, Shinohara K, Carroll PR. Accelerated tumor proliferation rates in locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1997;158:515-518.(Abstract)
78. Stapleton AMF, Zbell P, Kattan MW, Yang G, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Assessment of the biologic markers p53, Ki-67, and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Cancer* 1998;82:168-175.
79. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol* 1996;27:668-675.
80. Nagle RB, Brawer MK, Kittelson J, Clark V. Phenotypic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. *Am J Pathol* 1991;138:119-128.
81. Motomura K, Koyama H, Noguchi S. Effect of tamoxifen on pS2 expression in human breast cancer. *Oncol* 1997;54:424-428.
82. Wang DG, Jonston CF, Liu WH. Expression of a breast-cancer-associated protein (pS2) in human neuro-endocrine tumors. *Int J Cancer* 1997;74:270-274.
83. Koshiyama M, Yoshida M, Konishi M, Takemura M. Expression of pS2 protein in endometrial carcinoma correlation with clinicopathologic features and sex steroid receptor status. *Int J Cancer* 1997;74:237-244.
84. Liossi IA, Karakitsos P, Marcopoulos C. Expression of pS2 protein and estrogen (ER) and progesterone receptor (PR) status in breast. *Acta Cytol* 1997;41:713-716.

T.C. Y NESK  G RET M K LT R VE
D K MANTASYON MERKEZİ