

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI



**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA SOX2, SİKLİN D1
VE P21 GEN EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLŞAH ÜNSAL KAYAR

BOLU, EYLÜL - 2022

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI



**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA SOX2, SİKLİN D1
VE P21 GEN EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLŞAH ÜNSAL KAYAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Çetin BORAN

BOLU, EYLÜL - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prostat Adenokarsinomlarında SOX2, Siklin D1 ve P21 Gen ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi adlı tez çalışması; 25.08.2020 tarihinde 2020/195 sayılı karar ile Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik onay alınarak yapılmıştır.



ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Bilimsel ve etik kurallara uyulduğunu,
- Başkalarının eserinden yararlanılması halinde atıfta bulunulduğunu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını,
- Tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

DR. GÜLŞAH ÜNSAL KAYAR

ÖZET

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA SOX2, P21 VE SİKLİN D1 GEN EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLŞAH ÜNSAL KAYAR

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. ÇETİN BORAN)

BOLU, EYLÜL - 2022
(xii + 61)

Amaç: Prostat karsinomu ileri yaş erkeklerde en sık görülen kanserdir. SOX2, onkogen rolüne sahip bir transkripsiyon faktörüdür. Siklin D1 ve p21 ise hücre siklusunun düzenlenmesinde görevleri olan önemli gen ürünleridir. Bu çalışmada karsinogenez mekanizmalarında rol oynayan SOX2, p21 ve siklin D1 genlerinin prostat adenokarsinomunda immunohistokimyasal ekspresyonlarını saptamayı ve bu belirteçlerin bilinen klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini ortaya koymayı hedefledik.

Gereç-Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2015-2021 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı almış 90 adet radikal prostatektomi materyali retrospektif olarak incelendi. Bölümümüz arşivinden çıkarılan uygun parafin bloklara immunohistokimyasal olarak SOX2, p21 ve siklin D1 çalışıldı. Elde edilen immunohistokimyasal boyama sonuçları ile klinikopatolojik parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda veziküloseminalis invazyonuna sahip olgularda ve daha ileri patolojik evreye sahip olgularda daha yüksek SOX2 ekspresyonu bulundu. Gleason derecesi yüksek olgularda daha yüksek siklin D1 ve daha yüksek p21 ekspresyonu mevcuttu. Ayrıca ekstraprostatik yayılıma sahip olgularda daha yüksek p21 ekspresyonu izlendi. Perinöral invazyona sahip olgularda ise daha yüksek siklin D1 ekspresyonu görüldü. Siklin D1 ve P21 arasında pozitif yönde zayıf korelasyon izlenirken, SOX2 ile diğer markırlar arasında korelasyon bulunmadı. Serum PSA düzeyi ve yaş ile herhangi bir markır arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda her bir markırın ekspresyonundaki artışı prostat karsinomunda bilinen kötü prognostik parametrelerle ilişkili bulduk. Sonuçlarımız bu markırların prostat karsinomunda prognoz tahmininde kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçler olabileceğini ve hedefe yönelik tedavilerin gelişmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Prostat adenokarsinomu, SOX2, p21, siklin D1

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF SOX2, P21 AND CYCLIN D1 GENE EXPRESSIONS AND CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN PROSTATE ADENOCARCINOMA MSC THESIS

DR. GÜLŞAH ÜNSAL KAYAR

GRADUATE SCHOOL OF BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF PATHOLOGY

(SUPERVISOR: PROF.DR. ÇETİN BORAN)

BOLU, SEPTEMBER 2022
(xii+ 61)

Objective: Prostate carcinoma is the most common cancer in elderly men. SOX2 is a transcription factor with an oncogene role. Cyclin D1 and p21 are important gene products that have roles in cell cycle regulation. In this study, we aimed to determine the immunohistochemical expressions of SOX2, p21 and cyclin D1 genes, which play a role in carcinogenesis mechanisms, in prostate adenocarcinoma and to reveal the relationship of these markers with known clinicopathological parameters.

Materials-Methods: 90 radical prostatectomy materials diagnosed with prostat adenocarcinoma in Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology between 2015-2021 were retrospectively analyzed. SOX2, p21 and cyclin D1 were studied immunohistochemically on the appropriate paraffin blocks extracted from the archives of our department. The obtained immunohistochemical staining results and clinicopathological parameters were statistically compared.

Results: In our study higher SOX2 expression was found in cases with vesiculoseminalis invasion and in cases with more advanced pathological stage. Higher Gleason grade cases had higher cyclin D1 and higher p21 expression. In addition, higher p21 expression was observed in cases with extraprostatic spread.

Higher cyclin D1 expression was observed in cases with perineural invasion. While a weak positive correlation was observed between cyclin D1 and P21, no correlation was found between SOX2 and other markers. There was no significant correlation between serum PSA level and age and any marker.

Conclusion: In our study, we found that the increase in the expression of each marker was associated with poor prognostic parameters in prostate carcinoma. Our results show that these markers can be potential biomarkers that can be used to predict prognosis in prostate carcinoma and may contribute to the development of targeted therapies.

KEYWORDS: prostate adenocancer, SOX2, P21, cyclin D1



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Prostat Bezinin Embriyolojisi	3
2.2 Prostat Bezinin Anatomisi	3
2.2.1 Zonal Anatomi	4
2.3 Prostat Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.4 Prostat Tümörleri.....	5
2.4.1 Prostat Tümörlerinin Sınıflaması.....	5
2.5 Epidemiyoloji	6
2.6 Etiyoloji	7
2.7 Klinik bulgular	8
2.8 Tanı yöntemleri	9
2.9 Makroskopik Bulgular.....	9
2.10 Mikroskopik Bulgular	10
2.11 İmmünohistokimyasal Özellikler	11
2.12 Histolojik Derecelendirme.....	12
2.12.1 Gleason Patern 1 ve 2:	12
2.12.2 Gleason Patern 3	12
2.12.3 Gleason Patern 4	13
2.12.4 Gleason Patern 5	13
2.12.5 Gleason Derece Grupları	13
2.12.6 Gleason Skorlamasında Temel Kurallar	14
2.13 Evreleme.....	15
2.14 Prognoz ve Tedavi.....	18
2.15 Hücre Siklusunun Düzenlenmesi ve Çalışmamızda Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler	20
2.15.1 SOX2	22
2.15.2 SİKLİN D1	23
2.15.3 P21	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Olgu Seçimi	25

3.2	İmmünohistokimyasal İnceleme.....	25
3.3	İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi	25
3.4	İstatistiksel Değerlendirme	34
4.	BULGULAR	35
4.1	Klinik ve Patolojik Bulgular.....	35
4.2	İmmünohistokimyasal Bulgular	38
4.2.1	SOX2	38
4.2.2	P21	40
4.2.3	Siklin D1	42
4.2.4	SOX2, P21 ve Siklin D1 İmmunohistokimyasal Ekspresyonlarının Korelasyon Analizi	44
5.	TARTIŞMA	45
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7.	KAYNAKLAR.....	54
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2-1-1 Prostat tümörlerinin DSÖ 2016 sınıflaması	6
Tablo 2-2 Karsinom lehine mikroskopik bulgular (60).....	11
Tablo 2-3 Gleason Derece Grupları(68).....	13
Tablo 2-4 Prostat kanserinde patolojik evreleme (AJCC).....	16
Tablo 2-5 Prostat kanserinde klinik evreleme (AJCC).....	17
Tablo 4-1. Gleason Grup dağılımı.....	35
Tablo 4-2. Klinikopatolojik Parametreler.....	37
Tablo 4-3. Olguların Tümör Grade ve Evrelerine göre dağılımı.....	37
Tablo 4-4. SOX2 ekspresyonu ile veziküloseminalis invazyon ilişkisi	39
Tablo 4-5. SOX2 ekspresyonu ile patolojik T evre ilişkisi	39
Tablo 4-6. P21 Ekspresyonu ve Ekstraprostatik Yayılım İlişkisi	41
Tablo 4-7. P21 Ekspresyonu ve Gleason Derece İlişkisi	41
Tablo 4-9. Siklin D1 ekspresyonu ve Perinöral İnvazyon İlişkisi.....	42
Tablo 4-10. Siklin D1 ekspresyonu ve Gleason Derece İlişkisi.....	43
Tablo 4-11. İmmunohistokimyasal Markırların Spearman Korelasyon Analizi	44

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AMACR	: Alfa-metil-açıl-koenzim rasemeraz
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CDKI	: Siklin Bağımlı Kinaz Inhibitörü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HE	: Hematoksilen&Eozin
HMG	: High Motility Grup
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu
kDa	: Kilodalton
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PI-RADS	: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSA	: Prostatik Asit Fosfataz
Rb	: Retinablastom
SRY	: Sex- Determining Region Y Protein
TUR-P	: Transüretral Rezeksiyon
UGS	: Ürogenital Sinüs
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleğine saygısı, sevgisi ve disiplinini kendime örnek aldığım tez danışmanım kıymetli hocam **Prof. Dr. Çetin BORAN**'a,

Asistanı olmaktan her zaman gurur duyduğum, bilgi ve birikimleriyle yolumu aydınlatan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam **Doç. Dr. Müzeyyen ASTARCI**'ya,

Bilgi ve tecrüberinden her zaman yararlandığım, üzerimde her konuda büyük emeği olan, samimiyetini, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiğim ve asistanı olmaktan mutluluk duyduğum, değerli hocam **Selma ERDOĞAN DÜZCÜ**'ye,

Tanımdan büyük keyif aldığım ve samimiyetine sonsuz güvendiğim **Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ÖNAL**'a,

Yardımlarını, samimiyetlerini ve dostluklarını her zaman hissettiren, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım değerli kıdemlilerim **Uzm. Dr. Hüsna ÖZÇELİK**, **Uzm. Dr. Ertunç ÇİNPOLAT** ve **Uzm. Dr. Eda Hilal İMAMOĞLU**'na, üniversite sıralarından bu günlere uzanan dostluğumuzlu iş ortamında da pekiştirdiğim değerli çalışma arkadaşım **Uzm. Dr. Nur Tunç KARABEKİROĞLU**'na ve asistanlığımızı beraber bitirdiğimiz, bu uzun ve zorlu süreçte desteğini hep hissettiğim asistan arkadaşım **Dr. Şeyma ÖZTÜRK**'e,

Güleryüzlerini, hoşsohbetlerini ve desteklerini esirgemeyen tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanmasında verdikleri maddi destek için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri (BAP) birimine,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, sevgilerini hep yanımda hissettiğim kıymetli anneme, babama ve kardeşime, zorlu ve zahmetli asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan değerli eşim Ecz. Saruhan KAYAR'a, hayatımın anlamı, neşe kaynağım, biricik kızım Begüm'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Prostat adenokarsinomu, dünya çapında 50 yaşın üstündeki erkeklerde en sık görülen malign tümördür. Bu cinsiyette akciğer kanserinden sonra kansere bağlı mortalitenin ikinci sıklıktaki sebebidir (1,2).

Tümör oluşumundan DNA'da oluşan mutasyonlar sonucunda gen transkripsiyon ve translokasyonlarında meydana gelen değişiklikler, onkogen aktivasyonları ve tümör supressör gen inaktivasyonları, hücre siklusunun düzenlenmesinde meydana gelen bozukluklar gibi çoklu sebepler sorumludur.

Tümör oluşumunda yer alan önemli bir transkripsiyon faktörleri grubu SOX ailesidir (1). Cinsiyet belirleyici gen olan SRY'nin DNA bağlayıcı alanında homolog bir bölge SRY kutusu olarak adlandırılmış ve burada çok sayıda SOX geni tanımlanmıştır (3). SOX transkripsiyon faktörleri, kanserdeki farklılaşmayı kritik olarak kontrol eder, ilerleme ve metastazda rol oynar (1).

SOX2 (SRY-Box2) ise bu ailenin bir üyesi olan ve embriyonik kök hücrelerin pluripotensitesini koruyan onkogen rolüne sahip bir transkripsiyon faktörüdür (4,5). SOX2 ayrıca hücre siklusunda G1/S fazının kontrolünü düzenler. SOX2 ekspresyonunun devreden çıkarılması hücre döngüsünün G1 fazında durmasına sebep olurken, SOX2'nin aşırı ekspresyonunun G1'den S fazına yükseltilmesini teşvik etmektedir (6).

Siklinler ve sikline bağlı kinazlar (CDK) hücre siklusunda görev alırlar ve DNA replikasyonunun indüksiyonu için gereklidir (7). Siklin D1, hücre siklusunun G1 fazında eksprese edilen, döngünün düzenlenmesinde ve kansere ilerlemesinde önemli bir role sahip olan bir proteindir (8,9). CDK4 ile kompleks oluşturduğunda siklusun G1/S geçişinde kontrol noktasını geçersiz kıldığı ve malign hücrelerde gözlenen artmış hücresel proliferasyona neden olduğu bilinmektedir (10,11). Ayrıca SOX2 de siklin D1 genini transkripsiyonla aktive ederek hücre çoğalmasını teşvik etmektedir (1).

G1/S geçişinde anahtar rol oynayan bir diğer protein olan p21, sikline bağımlı kinaz (CDK) kompleksine bağlanarak işlev görmektedir (12,13) P21, bir CDK inhibitörüdür ve artmış p21 ekspresyonu hücre siklusunu G1/S geçişinde durdurur (7,12). Siklin D1'in p21 ile etkileşime girme kabiliyetinin, hücresel proliferasyonu teşvik etmede kritik bir işlev olduğu düşünülmektedir ve sıklıkla mitojenik stimülasyon ile ilişkilendirilir (14).

SOX2, Siklin D1 ve p21 hücre siklusunun düzenlenmesinde ve karsinogenez mekanizmalarında önemli rol oynarlar. Çalışmamızda prostat adenokarsinomu tanısı almış olgularda immünohistokimyasal olarak SOX2, p21 ve siklin D1 ekspresyonlarını saptamayı ve bu belirteçlerin prognostik faktörlerle ilişkisini ortaya çıkarmayı hedeflemekteyiz. Aynı zamanda bu belirteçlerin hasta tedavi ve takibinde prognostik belirteç veya terapötik hedef olarak kullanılıp kullanılamayacağı da araştırmış olacağız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Bezinin Embriyolojisi

Genetik olarak normal bireylerde embriyonik aşamada dört kritik birimin etkileşimleriyle dişi veya erkek fenotip yönünde farklılaşma başlar: Wolffian ve Müllerian kanalları, ürogenital sinüs (UGS) ve fetal gonadlar (15). Prostat bezi, mesane ve üretra arasındaki bağlantı noktasında kloakanın ventral kısmından oluşan ürogenital sinüsten gelişen dallı bir duktal bezdir (16).

Prostatın büyümesi intrauterin yaklaşık 10. haftada solid epitel tomurcuklarının ürogenital sinüs epitelinden ürogenital sinüs mezenşimine doğru büyümesidir. Prostat tomurcukları, prostatın lobar bölümlerini oluşturmak için belirli bir uzaysal düzlemde testis androjenlerinin etkisi altında çoğalırlar. Bununla eş zamanlı olarak, epitel hücreleri luminal ve bazal fenotiplere farklılaşır. Epitelyal farklılaşma ile eşzamanlı olarak, ürogenital sinüs mezenşimi de çoğalır ve interfaziküler fibroblastlara ve prostatik düz kaslara farklılaşır. Doğumdan sonra, androjenlerin etkisi altında, epitel hücreleri androjen reseptörlerinin ekspresyonu dahil olmak üzere farklılaşmaya uğrar (15,17,18). Prostat bezi puberteye kadar dinlenme safhasındadır ve puberteyle androjenlerin etkisiyle birlikte gelişmeye ve büyümeye başlar (19).

2.2 Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi erişkin bir erkekte yaklaşık 20 gram ağırlığında ve 4x3x2 cm boyutlarındadır (20). Prostat derin pelviste mesane tabanının hemen altında yerleşir, inferiora eksternal üriner sfinkter ve membranöz üretraya bağlıdır. Prostatın bazal kısmı mesaneyle komşu olan superior kısımdır, apeksi ise inferior sınırına tekabül eder (21).

Prostatın dört yüzü vardır: Bunlar posterior yüz, anterior yüz ve iki adet inferolateral yüzdür. Inferolateral yüzler levator ani kaslarının medial kenarları ve endopelvik fasya ile ilişkilidir (19). Prostatın posterosuperiorunda ise vezikuloseminalisler ve duktus deferensler bulunur (22). Posterior yüzde Denonvillier's fasya olarak bilinen ince bir tabakayla rektumdan ayrılır (23). Bu fasya prostat kanserinin posterior yayılımını engelleyen bir bariyere benzer (19).

Anteriorda simfizis pubisin alt kısmıyla ve buradaki çizgili kaslarla örtülüdür ve puboprostatik ligamanlarla buraya tutunur (22). Prostatın anterior yüzüyle simfizis pubis arasındaki boşluğa Retzius boşluğu adı verilir ve bu boşluk Santorini ven pleksusu, yüzeyel dorsal ven ve yağlı doku içerir (19,23).

Prostatın beslenmesi temel olarak inferior vezikal arterden sağlanır. Venöz drenaj ise internal iliak venlere olur. Primer lenfatik akım obturator, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına doğrudur. Prostat inferior hipogastrik pleksustan innerve olur (19).

2.2.1 Zonal Anatomi

McNeal 1968 yılında 500 prostat dokusunu inceleyerek bugün hala kabul görmüş olan bölgesel anatomi sınıflamasının kullanımını önermiştir. Bu çalışmaya göre dört temel anatomik bölge tanımlanmıştır ve her bölgenin üretra ile ilişkisi mevcut olup bu sayede merkezi bir anatomik referans noktası sağlanmaktadır (24,25).

Periferal zon: Glandüler prostatın %70'inden fazlasını oluşturur. Apekteki tüm prostatik glandüler dokuyu ve ayrıca kapsülün arka tarafında bulunan tüm dokuyu içerir.

Santral zon: Glandüler prostatın %25'ini oluşturur. Ejakülatuar kanalların ve prostatik üretranın verumontanumda birleştiği yerde bezin koni şeklindeki bir alanıdır.

Preprostatik (Transizyonel) zon: Bezin ortasında üretra lateralinde iki eşit glandüler doku parçasından oluşur.

Anterior fibromüsküler stroma: Bu bölgenin apikal yarısı, pelvik diyafram bezine ve kasına karışan çizgili kas açısından zengindir. Tabana doğru düz kas hücreleri baskın hale gelir ve mesane boynunun liflerine karışır (26,27).

2.3 Prostat Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi

Prostat bezi stromal ve epitelyal hücrelerden oluşur (23). Bezin glandüler komponentini asinus ve duktuslar meydana getirir. Duktuslar prostatik üretradan başlayıp kapsüle ve anterior fibromüsküler stromaya doğru uzanım gösterir. Büyük (primer) ve periferik (sekonder) duktuslar şeklinde ikiye ayrılırlar (28).

Glandüler epiteli luminal (sekretuar-asiner), bazal ve nöroendokrin olmak üzere üç tip hücre oluşturur. Luminal hücreler kolumnar, özellikle soluk eozinofilik sitoplazmalı ve hücre tabanına yakın yuvarlak çekirdekli. Seminal sıvının oluşumuna katkıda bulunan salgıları üreten spesifik hücrelerdir (29). Prostatik asit fosfataz (PSAP), prostat-spesifik antijen (PSA) ve androjen reseptörü üretirler (22). Bazal hücreler, bazal membrana bitişiktir, oval çekirdeklere ve göze çarpmayan sitoplazmaya sahiptir. Nöroendokrin hücreler küçük bir popülasyon halinde bulunur ve bazal hücreler ile luminal hücreler arasında yer alırlar. Ancak lümene uzanım göstermezler (30).

Prostatik stroma ise fibromusküler bir yapıya sahiptir, fibroblastlar, kan damarları ve sinirler ile bol düz kas hücreleri içermektedir. Prostatta yağ dokusu yoktur (29).

Prostat bezi seminal veziküllerle birlikte ejakülatın çoğunu üretir. Prostatik sekresyon alkalidir. Temel olarak semenin jelatinöz kıvamının sağlanmasında ve koagülasyon ve likefaksiyonunda görev alır. En iyi bilinen prostat salgısı prostat spesifik antijen (PSA)'dır. PSA androjenik uyarının etkisiyle luminal hücreler tarafında sentezlenen ve ejakülatla atılan glikopeptit yapıda bir serin proteazdır (31,32). PSA'nın dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelyal hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek travma, inflamatuvar ve neoplastik süreçler PSA seviyesinde artışa neden olur (33).

2.4 Prostat Tümörleri

2.4.1 Prostat Tümörlerinin Sınıflaması

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2016 yılında prostat tümörlerini 6 ana kategori altında şu şekilde sınıflamıştır (Tablo 2-1). Adenokarsinomlar tüm prostat kanserleri içerisinde %95'lik bölümü oluşturur (34).

Tablo 2-1-1 Prostat tümörlerinin DSÖ 2016 sınıflaması

1. Epitelyal Tümörler a) Glandüler Neoplazmlar Asiner Adenokarsinom -Atrofik -Psödohiperplastik -Mikrokistik -Köpüksü Gland -Müsinöz (Kolloid) -Taşlı Yüzük Benzeri Hücreli -Pleomorfik Dev Hücreli -Sarkomatoid Prostatik İntraepitelyal Neoplazi, Yüksek Dereceli İntraduktal Karsinom Duktal Adenokarsinom -Kribriform -Papiller -Solid Ürotelyal Karsinom b) Skuamöz Neoplazmlar Adenoskuamöz Karsinom Skuamöz Hücreli Karsinom Bazal Hücreli Karsinom	2. Nöroendokrin Tümörler Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	3. Mezenkimal Tümörler Malignite Potansiyeli Belirsiz Stromal Tümör Stromal Sarkom Leiomyosarkom Rabdomyosarkom Leiomyom Anjiosarkom Sinovyal Sarkom İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör Osteosarkom Andiferansiye Pleomorfik Sarkom Soliter Fibröz Tümör Soliter Fibröz Tümör, Malign Hemanjiom Granüler Hücreli Tümör
4. Hematolenfoid Tümörler Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma Foliküler Lenfoma Mantle Hücreli Lenfoma Akut Myeloid Lösemi B Lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma	5. Diğer Tümörler Kistadenom Nefroblastom Rabdoid Tümör Germ Hücreli Tümör Şeffaf Hücreli Adenokarsinom Melanom Paragangliom Nöroblastom	6. Metastatik Tümörler

2.5 Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup akciğer kanserinden sonra erkeklerde ölümün ikinci sıklıkta sebebidir (35,36). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 yılında yapılan bir çalışmada insidansı yaklaşık %20 olarak saptanmıştır ve %10 oranında ölüme sebebiyet vermektedir (37).

Prostat kanseri görülme sıklığı siyah ırkta beyaz ırka göre %60 daha yüksektir (37). Prostat kanseri insidansı genellikle Avrupa ülkelerinde daha yüksek,

Asya ülkelerinde daha düşüktür. Avustralya ve Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa dünya çapında en yüksek prostat kanseri insidans oranlarına sahiptir (38–40). Dünya genelinde en yüksek mortalite oranı ise Sahraaltı Afrika ve Güney Amerika ülkelerindedir (40).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2019 yılında yayınlanan ve 2016 yılı kanser verilerini içeren rapora göre prostat kanseri erkeklerde tüm yaş grupları içerisinde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser türüdür (41).

Prostat kanserinin ortalama tanı yaşı 72'dir. Yaş ile prostat kanseri görülme sıklığı arasında doğrudan bir ilişki olduğu söylenebilir. Dünyada teşhis edilen prostat kanseri vakalarının yaklaşık dörtte üçü 65 yaş üstü erkeklerde görülmektedir (40).

2.6 Etiyoloji

Prostat kanserinin değiştirelemeyen risk faktörleri arasında yaş, ırk, etnik köken ve genetik faktörler yer alır. Diyet, yaşam tarzı, obezite, metabolik sendrom ve sigara gibi çevresel faktörler de etyolojide yer almaktadır (38).

Yaş: Prostat kanseri tanısı genelde 70 yaş üstünde verilmekte olup, kanser riski 55 yaşından sonra keskin bir şekilde artmaya başlamakta ve 70-74 yaşlarında zirveye ulaşmış daha sonra biraz azalmaktadır (42).

Etnik köken: Prostat kanseri riski Afrikalı Amerikalılarda beyazlara göre yaklaşık %60 oranında daha yüksektir. Afrikalı Amerikalılar arasında mortalite ise beyazlarınkinin yaklaşık iki katıdır (42).

Aile Öyküsü: Yapılan çalışmalar prostat kanseri olan birinci dereceden bir akrabaya (erkek kardeş veya baba) sahip olmanın bir birey için riski yaklaşık iki ile üç kat artırdığını belirlemiştir (42,43). Kalıtsal yatkınlığı olan kişi sadece risk altında kalmayıp erken yaş prostat kanserine de adaydır. Kalıtsal yatkınlık %5-10 oranında bildirilmiş olup 55 yaş öncesinde tanı konulan prostat kanserlerinin %40'ında kalıtsal bozukluk olduğu tespit edilmiştir (44).

Genetik: Yapılan çalışmalar prostat kanserlerinin %25'inde kromozal anomaliler olduğunu göstermektedir. Prostat kanserli olguların %80'inde telomeraz aktivitesinde artış bulunmuştur (44). TMPRSS2–ERG füzyonu, gen füzyonunun en yaygın alt tipi olarak bildirilmiştir ve Batı popülasyonlarında prostat kanseri olgularının yaklaşık %50'sinin füzyon ürünleri gösterdiği bildirilmiştir (45). Tümör

baskılayıcı gen olan PTEN kaybı, bir başka önemli genetik mutasyondur. Batı popülasyonlarında %70'e varan prevalans oranı mevcuttur. KRAS ve BRAF gen değişikliklerinin Asyalı hastalarda Batı popülasyonlarına göre daha sık olduğu bildirilmiştir (38) . P53 mutasyonu sıklıkla kemik metastatik prostat kanserlerinde sık görülürken e-kadherin kaybının metastatik potansiyel ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (44).

Beslenme: Yüksek oranda yağ ve kırmızı et içeren yüksek kalorili fast-food tarzı beslenme prostat kanseri gelişiminde yüksek risk oynamaktadır. Yapılan çalışmalar diyetle yüksek doymuş yağ alımı ile prostat kanseri riski ve agresifliği arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir (46) Aksine çoklu doymamış yağ asidi içeren balık ve sebze ürünleri azalmış prostat kanseri riski ile ilişkilidir (47) . Takviye kalsiyum tüketen (> 2.000 mg / gün) erkeklerin kalsiyum alımı düşük erkeklerle karşılaştırıldığında prostat kanseri riskinde 4,6 kat artış olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (42,48) . Kalsiyum seviyesinin artması 1,25 dihidroksivitamin konsantrasyonunu azaltır. D vitamininin ise prostat kanserinden koruduğu düşünülmektedir (48). A vitamin eksikliği de risk faktörü olarak tanımlanmıştır (49). Selenyum, E vitamini ve bir karotenoid bileşiği olan likopen prostat kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir (42).

Sigara: Sigara tüketimi fatal prostat kanseri riskini artırmaktadır (37).

Obezite: Yapılan çalışmalar vücut kitle indeksi arttıkça ($VKİ > 25$) prostat kanseri riskinin arttığını göstermektedir (38).

Hormonlar: Androjen hormonu, androjen reseptörleri üzerinden tümör hücresinde transkripsiyonu artırarak prostat karsinomunun progresyonuna yol açar. Androjen ablasyonu ise prostat kanserinin gerilemesine neden olur (50).

2.7 Klinik bulgular

Erken evre prostat karsinomu genelde bulgu vermezken hastalık ilerledikçe idrar depolama ve miksiyon esnasında ya da postmiksiyonel dönemde görülen alt üriner sistem semptomları ortaya çıkmaktadır (51). Erkeklerde sık görülen ve yaş ilerledikçe görülme sıklığının arttığı bir başka semptom olan erektil disfonksiyonun prostat kanseri ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (52). Geç dönem prostat kanseri genellikle kemik metastatiktir ve buna bağlı da kalça, omurga, kaburgalar veya diğer bölgelerde ağrıya neden olabilir (37).

2.8 Tanı yöntemleri

Bilinen en eski ve ilk tanı yöntemlerinden biri dijital rektal muayenedir. Rektal muayenede prostatın düzensiz, sert ve rölatif fikse olması şüphe uyandırır ancak normal bulgular kanser riskini ekarte ettirmez. Muayenesinde patoloji saptanan her hastadan prostat spesifik antijen (PSA) değerine bakılmaksızın biyopsi alınmalıdır (33). Dijital rektal muayene subjektif bir değerlendirmedir, duyarlılığı ve prediktivitesi düşüktür. Bu nedenle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz (53).

Serum PSA düzeyi ölçümü prostat karsinomu için spesifik olmasa da kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir (54,55). Çalışmalar 4.0 mg/dl'den daha yüksek bir PSA seviyesinin prostat kanseri teşhisi için öngörücü değere sahip olduğu konusunda fikir birliği oluşturmuştur (56). Serum PSA düzeyi ve dijital rektal muayenenin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42,1 ve %31,4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (33).

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) prostat biyopsisi öncesi kullanılmaktadır ve Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri sistemi sürüm 2 ye (PI-RADS-v2) göre 1 ve 5 arasında derecelendirilmektedir. Buna göre 1 ve 2 negatif, 3 şüpheli, 4 ve 5 pozitif olarak değerlendirilir (33). MRI prostat kanserini tanımlamak için %89 duyarlılık ve %73 özgüllük göstermektedir (57). Çalışmalar, MRI kullanımının yüksek riskli prostat kanseri için biyopsi duyarlılığını artırabileceğini ve düşük riskli kanser için duyarlılığı azaltabileceğini öne sürmektedir (58).

USG eşliğinde prostat biyopsisi tanı için altın standarttır. Genel olarak transrektal USG eşliğinde 10-12 adet biyopsi örneği elde edilmelidir. Serum PSA yüksekliği, anormal rektal muayene bulguları ve MRG şüpheli durumlar biyopsi endikasyonudur (33).

2.9 Makroskopik Bulgular

Prostat adenokarsinomu genel olarak periferik zondan köken alır ancak tümör sıklığı apekte %82'ye kadar ulaşmaktadır (59). Gross olarak sıklıkla gri-sarımsı renkte, düzensiz sınırlı, sert alanlar ve bazen süngersi alanlar olarak göze çarpmaktadır (20). Multisentrik ve çift taraflı olma eğilimindedir. Nekroz ve kanama sık gözlenmez (22).

2.10 Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik olarak küçük büyütmede bezlerde yapısal bozukluk, sık dizilim ve infiltratif görünüm mevcuttur. Bezler daha küçük boyutlu ve bazal hücre içermeyen tek sıralı epitele sahiptir ve abortif bir görünüm oluşturur. Tümör yüksek dereceli olduğunda ise kribriform yapılar, solid sahalar veya tek hücre dizileri dikkati çeker (22). Neoplastik bezler amfofilik sitoplazmalı, iri yuvarlak nükleuslu ve belirgin nükleollü hücrelerle döşelidir. Mitoz sık değildir (60). Prostat karsinomu diğer organ karsinomlarına göre daha az stromal reaksiyon veya desmoplazi oluşturur (22).

Prostat adenokarsinomunda kollajenöz mikronodüller (müsinöz fibroplazi), glomerülasyonlar, perinöral invazyon, ekstraprostatik yayılım, veziküloseminalis invazyonu veya lenfovasküler invazyon gibi bulgular tanısal özellikler arasındadır. Kollajenöz mikronodüller; birkaç küçük bez kümesini birleştiren bağ doku oluşumudur ve nadir görülür. Glomerülasyon ise tümöral bez lümenine doğru anormal proliferasyon ile oluşan görünümün adıdır ve tümöre özgüdür (20,22).

Prostat adenokarsinomu periferik sınırları invaze etme eğilimindedir; gerçek invazyondan söz edilebilmesi için enine kesitlerde neoplastik bezler periferik sınırı çepeçevre sarmalı, boyuna kesitlerde ise sinirin her iki tarafında tümör olmalıdır. Lenfovasküler invazyon ise çok sık görülmez ama bağımsız bir kötü prognostik faktördür.

Neoplastik dokuda bez lümenlerinde luminal bazofilik müsin ve amorf sekresyonlar, kristalloidler, korpora amilasea ve kalsifikasyonlar görülebilir (22).

Tablo 2-2 Karsinom lehine mikroskopik bulgular (60)

Yapısal	Birbirine yakın gland kümeleri, benign bezler arasında infiltratif patern, glomerülasyon, perinöral invazyon, keskin lüminal sınır
Nükleer	Nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği
Sitoplazmik	Amfofilik sitoplazma, intraluminal müsinoz fibroplazi, müsinoz sekresyon, amorf eozinofilik materyal

2.11 İmmünohistokimyasal Özellikler

İmmünohistokimya prostat adenokarsinomunun tanısında önemli rol oynayabilmektedir. Prostat adenokarsinomunda bezlerde bazal hücre kaybı olduğu için temel olarak yüksek molekül ağırlıklı Pansitokeratin (YMAK) ve p63 kaybı görülür. ‘Alpha-methyl acyl-coenzyme-A racemase (AMACR)’ geninde aşırı ekspresyon görülmesi sebebiyle bu gen ürününe karşı geliştirilen antikorla prostat karsinomlarının %80’den fazlasında sitoplazmik boyanma mevcuttur. Ancak AMACR adenozis, parsiyel atrofi, kolon adenokarsinomu, ürotelyal karsinom, papiller tip renal hücreli karsinomda da boyanma gösterebildiğinden prostat karsinomuna spesifik değildir (22). AMACR / bazal hücre antikor kokteyllerinin kullanımının, özellikle boyama için sınırlı doku mevcut olduğunda, prostat karsinomu ile iyi huylu taklitçileri arasındaki ayrımı büyük ölçüde kolaylaştırdığı bulunmuştur (61). PSA ve PSAP prostat karsinomuna özgü olmasa da boyanma göstermektedir. Sitokeratin 7 ve 20 prostat karsinomunda negatif boyanır (22).

2.12 Histolojik Derecelendirme

1966 yılında Dr. Donald Gleason tarafından oluşturulan Gleason derecelendirme sistemi basit ve tekrarlanabilir olması sebebiyle prostat kanseri yönetiminde hala temel yöntem olmaya devam etmektedir (62). Tümörün mimari yapısına dayalı bu sistem ile karsinomda görülen en yaygın iki patern toplanır ve Gleason puanı olarak rapor edilir (63). 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP) Gleason sisteminde yeni düzenlemeler yaparak güncellemiştir (64).

Gleason sisteminde histolojik paternler prostatik stromada tümörün büyüme paterni ve glandüler farklılaşma derecesine göre küçük büyütmeye (x4 veya x10) beş temel patern halinde kategorize edilir. Görsel alanda baskın olarak görülen patern primer patern, en yaygın görülen ikinci patern ise sekonder patern olarak saptanır ve bu iki patern toplanarak 2 ile 10 arasında değişen histolojik skor elde edilir. Bununla birlikte dokuda tek bir patern görülüyorsa; o derece iki ile çarpılarak total skor saptanır. Dokuda yüksek dereceli (Grade 4-5) karsinom varsa ve düşük dereceli başka bir patern tümörün %5'ini kaplıyorsa bu durumda düşük dereceli bileşen skora dahi edilmez (63,65).

Gleason skoru prostat kanserinin prognozunu belirlemede hala en önemli faktörlerden biridir (66).

2.12.1 Gleason Patern 1 ve 2:

İyi diferansiye tekdüze glandlardan oluşur, sınırlı bir tümör kitlesi oluşturur ve benign prostat stromasına invazyon göstermezler (67). Teşhis edilmeden önce atipik adenomatöz hiperplazi dışlanmalıdır (65). Yanıltıcı klinik sonuçları nedeniyle Gleason patern 1 ve 2, Gleason skoru 1+1=2 belirtilmemelidir. Gleason Skor 2-4 nadiren iğne biyopsilerde, transüretral rezeksiyon (TURP) ve radikal prostatektomilerde kullanılabilir. Ancak pratik uygulamada tüm materyallerde Gleason paterni 3'te ve Gleason skoru 6'da başlar (62).

2.12.2 Gleason Patern 3

Patern 3, iğne biyopsilerde en sık karşılaşılan ve prostat adenokarsinomunun en yaygın görülen büyüme paternidir (65). Birbiriyle kaynaşmayan abortif glandlar şeklindedir ve benign glandların arasında sızmış görünümündedir. Bezler arasında belirgin boyut ve şekil farklılıkları mevcuttur (62).

2.12.3 Gleason Patern 4

Patern 4'te glandlar kribriform, füzyona uğramış ya da glomerüloid görünümündedir (63). Birbirine yakın, büyük, soluk poligonal hücrelerden oluşur ve tipik olarak stromal infiltrasyon vardır (67).

2.12.4 Gleason Patern 5

Glandüler farklılaşma göstermeyen solid tabakalar, kordonlar veya tek tek hücreler halinde ya da santral nekroz alanları içeren komedokarsinom şeklinde infiltre olan paterndir. Patern 5 en kötü biyolojik davranışa sahiptir (62,65).

2.12.5 Gleason Derece Grupları

ISUP konsensusu klinisyenlerle iletişimi kolaylaştırmak için olan derece gruplarının kullanımını önermiştir (Tablo 2-3). Gleason derece grup 1 (≤ 6) en iyi prognoza sahip iyi diferansiye tümörü temsil eden gruptur. Gleason skoru 7; Gleason 3+4 (derece grup 2) ve Gleason 4+3 (derece grup 3) olarak ikiye ayrılır. Grup 3 daha kötü prognoz göstermektedir. Gleason skoru 8 tümörler 4.grubu, skor 9-10 olan tümörler 5. ve en kötü prognozlu grubu oluşturur (64).

Tablo 2-3 Gleason Derece Grupları (68)

Gleason Grup 1: Gleason Skor 3+3=6	Ayrı ayrı biçimlendirilmiş bezleri kapsar.
Gleason Grup 2: Gleason Skor 3+4=7	Baskın olarak iyi diferansiye bezlerin yanı sıra füzyona uğramış ve kribriform bezlerin daha az oranda görüldüğü paterni kapsar.
Gleason Grup 3: Gleason Skor 4+3 =7	Baskın olarak füzyona uğramış ve kribriform bez yapılarının yanı sıra iyi diferansiye bezlerin daha az oranda görüldüğü paterni kapsar.
Gleason Grup 4: Gleason Skor 4+4 =8, 3+5=8, 5+3=8	Yalnızca kötü diferansiye, kaynaşmış, kribriform bezler ya da iyi diferansiye bezler ile gland oluşumundan yoksun morfoloji birlikteliği gösteren paterni kapsar.
Gleason Grup 5: Gleason Skor 4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	Gland formasyonundan yoksun ya da nekroz içeren paterni kapsar.

2.12.6 Gleason Skorlamasında Temel Kurallar

Gleason skorum sistemi yalnızca yapısal paterne dayalıdır, nükleer değişiklikler dikkate alınmaz. Bu nedenle değerlendirme küçük (x4) veya orta (x10) büyütmede yapılır.

İğne biyopsilerinde tümör ne kadar küçük olursa olsun mutlaka Gleason skoru verilmelidir. İğne biyopsilerde tümör nodülünün tamamı değerlendirilemeyeceğinden 4 ve daha küçük Gleason skorları verilmez.

Dokuda yüksek dereceli patern (Grade 4-5) varsa ve düşük dereceli başka bir patern tümörün %5'inden azını kaplıyorsa bu durumda düşük dereceli bileşen skora dahi edilmez.

Patern 3 ve 4 alanlarına sahip tümörlerde Gleason skoru 3+4 ve 4+3 olan olgular arasında prognostik farklılık mevcut olduğunda bu ayrımın yapılması büyük önem taşır.

Üç paterne sahip tümörlerde tersiyer paternden söz edilebilir. İğne biyopsilerinde patern 2,3 ve 4 birlikteliği varsa patern 2 orana bakılmaksızın göz ardı edilir ve patern 3 ve 4 oranlarına göre primer ve sekonder paternler olarak skorlanır. Yine iğne biyopside patern 3,4 ve 5 birlikteliğinde primer paternden sonra orana bakılmaksızın en yüksek dereceli patern sekonder patern olarak skora dahil edilir.

Radikal prostatektomi materyallerinde birbirinden bağımsız iki ayrı tümör nodülü varsa ve skorları birbirine benzer ise büyük boyutu tümörün gleason skoru esas alınır. İki tümörün dereceleri birbirinden farklı ise nodüllere ayrı ayrı skor verilmelidir. Tedavi etkisinde bir tümör varlığında Gleason Skoru verilmez. Metastatik odakta Gleason skoru verilmez (20,22).

2.13 Evreleme

Prostat kanseri tanısı alanlarda prognoz tayini ve tedavi protokolünün belirlenmesi için evreleme büyük önem taşımaktadır (69). Evrelemede kullanılan yaygın sistem Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The International Union For Cancer Control, UICC) tarafından birlikte geliştirilen tümör-lenf nodu tutulumu-metastaz (TNM) sistemidir. Patolojik TNM sınıflaması için radikal prostatektomi numunesinde tespit edilen prostatik adenokarsinomun histolojik incelemesi kullanılır (Tablo 2-4) (70). Klinik evrelemede ise dijital rektal muayene, radyolojik görüntüleme, total serum PSA değeri, Gleason Skoru ve cerrahi lenfadenektomi kullanılır (Tablo 2-5) (34).

Prostatın temel sınırı, prostat stromasının yoğunlaşmış fibromüsküler tabakasıdır. Kapsül, en iyi bezin posterior ve posterolateral yönlerinde fark edilir, ancak, tümör veya biyopsi ile ilişkili fibröz değişiklikler sebebiyle ekstraprostatik genişlemenin değerlendirilmesi güçlük yaratabilir. Mikroskopik mesane boynu invazyonu (yani mesane boynu / proksimal sınır bölümlerinde saptanan tümör), pT3a olarak sınıflandırılır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu, prostat kanserinde lenf nodu metastazı evreleme (pN) için standart yöntemdir (70).

Tablo 2-4 Prostat kanserinde patolojik evreleme (AJCC)

Tümör yayılımı: Patolojik T (pT)	
pT2	Organa sınırlı hastalık
pT3	Ekstraprostatik yayılım mevcut
pT3a	Ekstraprostatik yayılım ya da mikroskopik mesane boynu invazyonu
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvik duvar invazyonu
Bölgesel lenf nodları: Patolojik N (pN)	
pNX	Bölgesel lenf nodları örneklenmedi
pN0	Pozitif bölgesel lenf nodu yok
pN1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz mevcut
Uzak metastaz: Patolojik M (pM)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodları metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik metastazı olsun olmasın başka bölgede metastaz varlığı

Tablo 2-5 Prostat kanserinde klinik evreleme (AJCC)

Tümör yayılımı: Klinik T (kT)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok
T1	Klinik olarak inaktif tümör palpe edilemez veya görüntüleme ile görünür değildir
T1a	Tümör rezeke edilen dokunun <% 5'inde insidental olarak mevcut (prostatın transüretal rezeksiyonu sırasında [TURP]).
T1b	Tümör, rezeke edilen dokunun > % 5'inde insidental olarak mevcut (prostatın transüretal rezeksiyonu sırasında [TURP])
T1c	İğne biyopsisi ile tanımlanan tümör (yükselmiş prostat spesifik antijen [PSA] seviyesi nedeniyle)
T2	Tümör organa sınırlı (Not: iğne biyopsisi ile 1 veya her iki lobda bulunan ancak dijital rektal muayene ile palpe edilemeyen veya görüntüleme ile güvenilir şekilde görülebilen tümörler T1c olarak sınıflandırılır)
T2a	Tümörün tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı olması
T2b	Tümörün tek lobun yarısından daha fazlasında yerleşmesi
T2c	Tümörün her iki lobu da kaplaması
T3	Tümörün kapsülden prostat dışına çıkması (Not: prostatik apeks içine invazyon veya prostat kapsülü T2 olarak sınıflandırılır).
T3a	Ektrakapsüler yayılım (tek taraflı veya çift taraflı)
T3b	Seminal vezikül/leri invazyonu
T4	Tümörün seminal veziküller dışındaki dokulara invazyonu (örneğin, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar)
Bölgesel lenf nodları: Klinik (kN)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf düğüm/lerinde metastaz var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik metastazı olsun olmasın başka bölgelerde metastaz var

2.14 Prognoz ve Tedavi

Prognoz malignitenin gelecekteki davranışının tahmini olarak tanımlanabilir. Prognostik faktörler ise gelecekteki tedavi etkilerinden bağımsız olarak nüks veya progresyonu tahmin eden belirteçlerdir (65). Radikal prostatektomi örneklerinin patolojik evresi, cerrahi sınır durumu, Gleason histolojik derecesi, karsinomun histolojik alt tipi, tümör miktarı, lenfovasküler invazyon varlığı, hastanın yaşı ve serum PSA değeri, TMPRSS2-ETS füzyonu, anöploid durumu prostat karsinomunun prognostik faktörleri arasındadır (22,65) . Bunlar arasında en önemli faktörler Gleason Skoru, TNM evresi ve serum PSA seviyesidir (34).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The International Union For Cancer Control, UICC) tarafından geliştirilen TNM Evreleme Sistemi hem Gleason Skoru hem de PSA düzeyini ve önceki çalışmaları baz alarak prognostik gruplar oluşturmuştur (71,72) . Buna göre;

- Grup I: Düşük riskli, lokalize tümörler: T1 veya T2a, serum PSA <10 ng / mL ve Gleason Skoru 6 olan tümörler
- Grup IIA: Orta düzeyde riskle ilişkili en az bir özelliğe sahip lokalize tümörler: T2b veya serum PSA 10 ve 20 ng / mL veya Gleason Skoru 7 olan tümörler
- Grup IIB: Yüksek nüks riski ile ilişkili en az bir özelliğe sahip lokalize tümörler: T2c veya serum PSA >20 ng / mL veya Gleason Skoru 8 olan tümörler
- Grup III: Ekstrakapsüler yayılım (T3), herhangi bir PSA seviyesi veya Gleason Skoru ile lokal olarak ilerlemiş tümörler.
- Grup IV: Herhangi bir T4 evre tümör veya pozitif lenf düğümleri (N1) veya uzak metastaza (M1) sahip tümörler olarak gruplanmıştır.

Serum PSA düzeyi iyi bilinen bir prognostik faktördür. Son çalışmalar PSA artış hızının prostat kanseri agresifliği ve mortalitede artış ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (71). Gleason skoru tedavi yönteminden bağımsız bir prognostik faktördür. Yüksek Gleason skoru kötü sağkalımla ilişkilidir (73). Total skoru 7 olan olgularda Gleason 4+3, Gleason 3+4' e göre daha kötü prognoz

göstermektedir (71). Ekstraprostatik yayılım prostatektomi sonrası daha yüksek rekürrens ile ilişkilidir (74,75). Fokal veya yaygın cerrahi sınır pozitifliği postoperatif biyokimyasal rekürrens ve hastalık progresyonuyla ilişkilidir (76). Radikal prostatektomi materyallerinde yaygın görülen perinöral invazyon sağkalımla ilişkili bulunmazken lenfovasküler invazyon bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (77–79) .

Prostat kanserinden 10 yıllık ölüm riski, risk kategorisine bağlı olarak %3 ile %18 arasında değişmektedir ancak komorbiditeye sahip hastaların diğer sebeplerden ölüm riski %33 ten daha yüksektir (57). Klinik olarak düşük ve çok düşük risk grubundaki hastalar aktif izleme alınarak düzenli aralıklarla serum PSA ölçümü ve biyopsi tekrarlarıyla izlenmektedir (80). Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC)’ ne göre pT2a, pT2b, pT2c, pT3a, pT3b radikal prostatektomiye uygun hastalardır. Cerrahi prosedür prostat ile birlikte seminal vezikülleri ve duktus deferensleri de çıkarmayı ve tümörsüz sınırlar elde etmeyi amaçlamaktadır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen olgularda 10 yıllık sağkalım %75 civarındadır. Klinik yaklaşımlar lokal ileri evre veya metastatik hasta gruplarında hormonal tedavi ve radyoterapi seçeneklerini de sunmaktadır (80).

2.15 Hücre Siklusunun Düzenlenmesi ve Çalışmamızda Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler

Hücre siklusu DNA replikasyonunun meydana geldiği sentez yani S fazı ve kromozom ayrımının olduğu mitoz yani M fazından meydana gelir. Bu fazlar DNA sentezine hazırlık aşaması olan G1 (presentetik) evresi ve hücre bölünmesine hazırlık aşaması olan G2 (premitotik) evresi ile ayrılmıştır. Her hücre siklus fazı, bir öncekinin uygun şekilde aktivasyonuna ve tamamlanmasına bağlıdır (81,82).

Her siklusun başarılı biçimde ilerleyebilmesi, DNA bütünlüğünün korunabilmesi ve genetik olarak sağlıklı yeni hücreler oluşabilmesi için siklusu denetleyen bir dizi mekanizma ve kontrol noktaları vardır. G1-S kontrol noktası DNA hasarını, G2-M kontrol noktası ise bölünme öncesi denetlemeleri yapmaktadır (83). Bu noktalar kusurun ciddiyetine bağlı olarak siklusun ilerlemesini durdurabildiği gibi gerekli durumlarda apoptozisi de aktive edebilir.

Siklusa girmek için durağan hücreler önce hücre siklusuna giriş kapısı gibi görev yapan, ilk karar aşaması Go (istirahat fazı) dan G1'e geçiş yapmalıdır. G1'e giren hücrelerin siklus boyunca ilerlemeleri siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK'lar) ve bunların inhibitörleriyle yönetilir. CDK'lar tüm hücre siklusu boyunca inaktif formda eksprese olurlar. Siklinler adı verilen protein ailesine bağlanarak fosforile olduktan sonra aktif forma geçerler. CDK'ların aksine siklinler, hücre siklusunun spesifik evrelerinde sentezlenir ve fonksiyonları CDK'ları aktive etmektir. Döngü esnasında işlevleri bilinen 16 adet siklin (Siklin D, E, A, B) ve 11 adet siklin bağımlı kinaz (CDK 1-11) görev almaktadır.

Siklin bağımlı kinazlar (CDK) protein fosforilasyonu yapan enzimlerdir. CDK'lar sikline bağlanarak aktifleşerek kompleks oluştururlar, DNA replikasyonu ve mitozda rolü olan proteinleri fosforiller (84).

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CKI) siklin-siklin bağımlı kinaz kompleks oluşumunu ve DNA replikasyonunu inhibe ederek siklusun bir anlamda fren sistemini meydana getirirler. INK4/ARF ve Cip/Kip ailesi olmak üzere iki farklı CKI ailesi vardır. Ink4 ailesinde p15, p16, p18, p19, cip/kip ailesinde p21, p27, p57 bulunmaktadır (84,85) .

İstirahat halindeki hücreler bölünme sinyali aldığı anda G1 fazının sonuna doğru siklin D düzeyi artar ve siklin D-CDK4 (CDK6) kompleksi oluşur. Bu

kompleks hücrenin S fazına girip girmeyeceğini belirleyen Retinoblastom (Rb) proteinini fosforiller. Hipofosforile durumda iken Rb, transkripsiyon faktörü E2F ile sıkı bir inaktif kompleks oluşturarak hücre replikasyonunu önler. Hiperfosforile Rb, kompleksten ayrılarak S fazına geçiş için gerekli olan E2F hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive eder ve hücre S fazına girer. S fazında ilerleme ve DNA replikasyonunun başlaması, siklin E ve CDK2 arasındaki aktif kompleks oluşumuyla gerçekleşir. Bu seviyedeki siklin salınımını etkileyen bir mutasyon, hücrelerin kolayca S fazına geçişine olanak sağlar (84).

Hücre siklusunda diğer bir karar noktası G2/M geçiştir. Bu geçişi mitotik profazdaki olayları düzenleyen A-CDK2 kompleksini oluşturan E2F aracılı siklin A transkripsiyonu başlatır. Hücreyi profazın ilerisine iten ana medyatör olan siklin B-CDK1 kompleksi bir protein fosfataz (CDK25) ile aktive olur ve erken profazda hücrede birikmeye başlar. Siklin B-CDK1 aktivasyonu nükleer zarfın yıkılmasına yol açarak mitozu başlatır. Mitozdan çıkış siklin B-CDK1 'in inaktivasyonunu gerektirir. Yeni bölünen hücreler daha sonra G1'e dönebilir, yeni bir replikatif sıklusa başlayabilirler veya dinlenmeye geçebilirler. Siklin E'nin her iki izoformunda yokluğu (E1, E2), dinlenmede olan hücrelerin hücre siklusuna girmesini önler (85).

Siklin-CDK komplekslerinin aktivitesi CDK inhibitörleri (CDKI) ile kontrol edilir. INK4 ailesinin tüm üyeleri CDK4 ve CDK6'ya bağlı siklin D kinaz aktivitelerini inhibe ederek siklusun ilk kontrol noktası olan G1 noktasında geçişi durdururlar. Cip/Kip ailesi üyeleri ise siklin-CDK kompleksine bağlanarak aktivitelerini bozarlar ve sıklusta G1 ve S fazlarındaki tüm basamakları denetler. P21 de bu ailenin bir üyesi olup, p53 tarafından indüklenir ve CDK2 inhibisyonu ile DNA hasarının onarımı için siklusu durdurur. CDK2 inhibisyonu ile Rb fosforilasyonu ortadan kalkar ve Rb-E2F kompleksi oluşur. Rb fosforilasyonu engellendiğinde siklus G1 kontrol noktasında durur ve hücre proliferasyonu engellenmiş olur (85).

Diğer kontrol noktası geç G2 fazında olup mitozu girişi engeller. G2 kontrol noktasında hasarlı DNA etkisini CDK25 üzerinden gösterir. CDK25 bir fosfataz

olup, CDK'nın defosforilasyonunu, dolayısıyla aktivasyonunu katalizler, hücre siklus progresyonunu sağlar (85).

Karsinogenez oluşumunda siklusun kontrol noktası işlev bozuklukları, DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucunda replikasyon, gen transkripsiyon ve translokasyonları veya aktivasyonlarında değişiklikler, bunun sonucunda oluşan onkogen aktivasyonları ve tümör supressör genlerin inaktivasyonları gibi çoklu sebepler yer alır.

2.15.1 SOX2

1990 yılında Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesinde farklı bir DNA bağlanma alanına sahip, bir transkripsiyon faktörünü kodlayan yeni bir gen bulunmuştur ve lokalizasyonu nedeniyle bu gene SRY (Sex-Determining Region Y) geni adı verilmiştir. Bu gen ürünü olan SRY proteini high-mobility-group (HMG) alanıyla kendisine spesifik DNA dizilerine bağlanır. 1990 yılından bu yana bu HMG alanına sekans benzerliği gösteren yeni bir gen ailesi kurulmuştur ve 20 farklı SOX geni bulunmuştur. Bu genler sekans ve işlev benzerliği göz önüne alınarak 8 alt gruba ayrılmıştır (86).

SOX2, SOXB1 alt grubunun üyesidir. İnsan genomunda 3q26-3q27 gen bölgesinde bulunan ve hücre farklılaşmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (87). SOX2 proteini 317 aminoasitten oluşur ve 34.3 kDa ağırlığındadır (88). SOX2 proteininin diğer proteinlere ve DNA'ya bağlanma bölgesi olan HMG bölgesi, N (amino) ucu ve C (karboksil) ucu olmak üzere üç bölgeden oluşur, posttranskripsiyonel ve posttranslasyonel olarak düzenlenir.

SOX2'nin kök hücre pluripotensitesini düzenlemesinin yanı sıra çeşitli sinyal yollarını etkileyerek onkogen olarak görev de yaptığı da gösterilmiştir (87). SOX2; proliferasyon, epitelyal-mezenkimal göç, migrasyon, invazyon, metastaz, kanser kök hücre oluşumu, apoptozis ve tedavi direnci gibi kanserin çeşitli özelliklerini kontrol eder (86).

SOX2 ayrıca hücre siklusu üzerinde de etki gösterebilmektedir (89). SOX2, siklin D ile (doğrudan ve dolaylı olarak) etkileşerek hücre döngüsünü kontrol eder.

Ayrıca hücre döngüsünü inhibe eden proteinlerden biri olan p21 proteini aracılığıyla SOX2 gen ekspresyonunun düzenlendiği düşünülmektedir (90,91). SOX2'nin aşırı ekspresyonunun G1'den S fazına geçişi desteklediğini, SOX2 ekspresyonu inhibe edildiğinde ise düşük hücre proliferasyonu olduğunu ve prostat kansinomuunda G1/S fazı kontrol noktasının SOX2 tarafından düzenlenebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (6).

2.15.2 SİKLİN D1

Siklin D1, G1/S hücre geçişinde rol alan, ATP ubiquitine bağlı proteoliz yolu tarafından parçalanarak kısa ömürlü bir nükleer proteindir (2,92). Kromozom 11q13 üzerinde yer alan CCND1 geni tarafından kodlanır ve 36 kDa ağırlığa sahiptir (93). Sikline bağımlı kinazlar CDK4 VE CDK6 ile kompleks etki oluşturarak etki eden G1 siklin grubunun üyesidir (89). Siklin D1 geni yaklaşık 15 kb'lık alanı kaplar ve CDK4 ile kompleks oluşturduğunda retinablastomun (Rb) fosforilasyonunu katalize eden bir proteini kodlar ve bu form hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ve sınırlandırılmasında aktif olarak görev yapar (10).

Siklin D1 çok sayıda hücrede, büyüme faktörleri tarafından oldukça erken indüklenir; daha sonra, hücre proliferasyonunu kontrol eden bir dizi hücre içi yolu kritik olarak yönetir. Siklin D1 transkripsiyonunun düzensizliği, birikimi ve hiperaktivasyonu, kontrolsüz hücre büyümesine yol açar (93).

Yüksek siklin D1 ekspresyonun Rb'nin hiperfosforilasyonu ile siklusun G1/S geçişinde kontrol noktasını geçersiz kıldığı ve malign hücrelerde gözlenen kontrolsüz hücre proliferasyona neden olduğu varsayılır (10,11). Bu nedenle Siklin D1 kanserin patogeneğinde merkezi bir rol üstlenir (93).

2.15.3 P21

P21, CDKN1A geni tarafından kodlanır, 165 aminoasitli küçük bir proteindir ve siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinden Cip/Kip ailesi üyesidir. İlk olarak hücre döngüsünde G1/S fazını ve Rb fosforilasyonunu baskılayan bir siklin bağımlı kinaz (CDK) düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. P21 sırasıyla CDK4,6/siklin-D ve CDK2/siklin-E'yi inhibe ederek G1/S ve G2/M geçişlerinde hücre döngüsü ilerlemesini durdurabilir (94,95).

DNA hasarı ve oksidatif stres gibi hücrel strese yanıt olarak p21 ekspresyonu vahşi tip p53 proteini tarafından indüklenir ve siklusun durmasında aracılık eder. Ayrıca apoptoz, DNA hasar yanıtı ve hücre iskeletinin yeniden şekillenmesi gibi çeşitli hücrel programları da düzenler. P21 indüksiyonu siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksi, proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA), transkripsiyon faktörleri ve kofaktörlerin inhibisyonu yoluyla tümör büyümesini durdurabilir (95,96).

p21 bir tümör baskılayıcı görevi görür ancak onkojenik potansiyele de sahiptir. p21'in sürekli ekspresyonunun ve sitoplazmik lokalizasyonunun, kanserojenliği ve tümör heterojenliği ile ilişkili olduğu ve hücrel ve çevresel koşullara bağlı olarak ikili işlevini yansıttığı gösterilmiştir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2015-2021 yılları arasında prostat adenokarsinom tanılı olgulara ait radikal prostatektomi materyalleri retrospektif olarak incelendi. Bu olgulara ait H&E kesitler ve parafin bloklar arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda immunohistokimyasal boyama ve histolojik değerlendirme için yeterli doku içeren 90 olgu çalışmaya dahil edildi. Seçtiğimiz 90 olguya ait klinik bilgiler hastanemizin hasta bilgi sisteminden elde edildi.

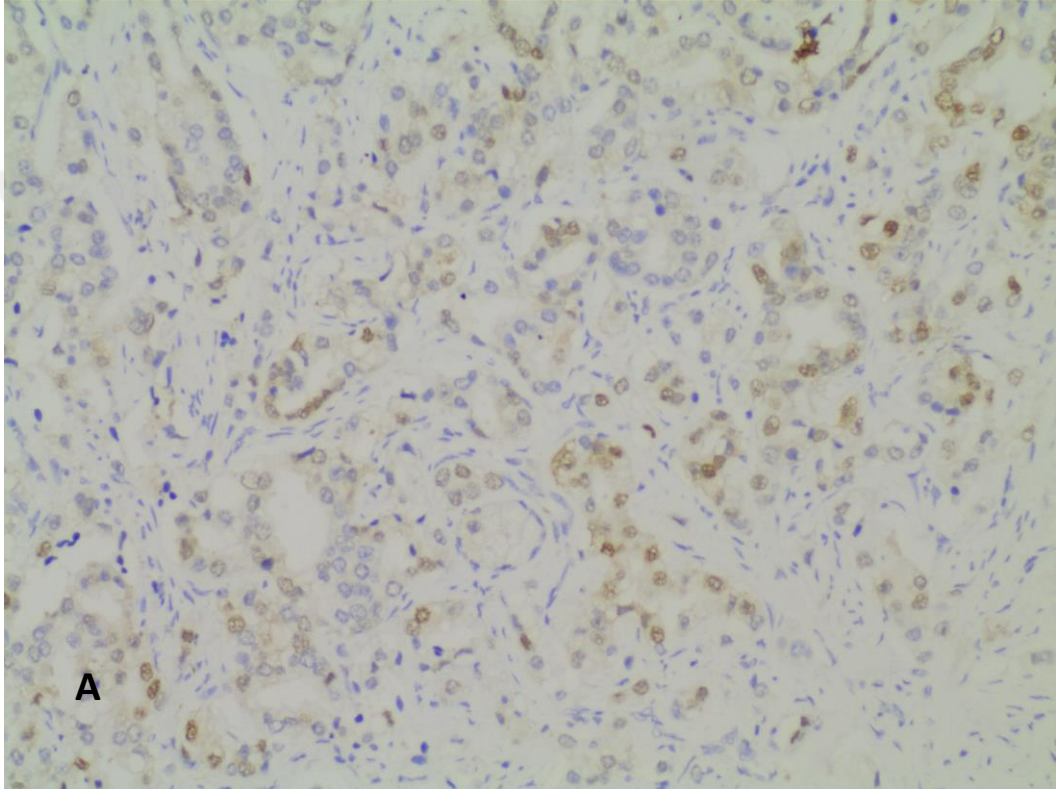
3.2 İmmünohistokimyasal İnceleme

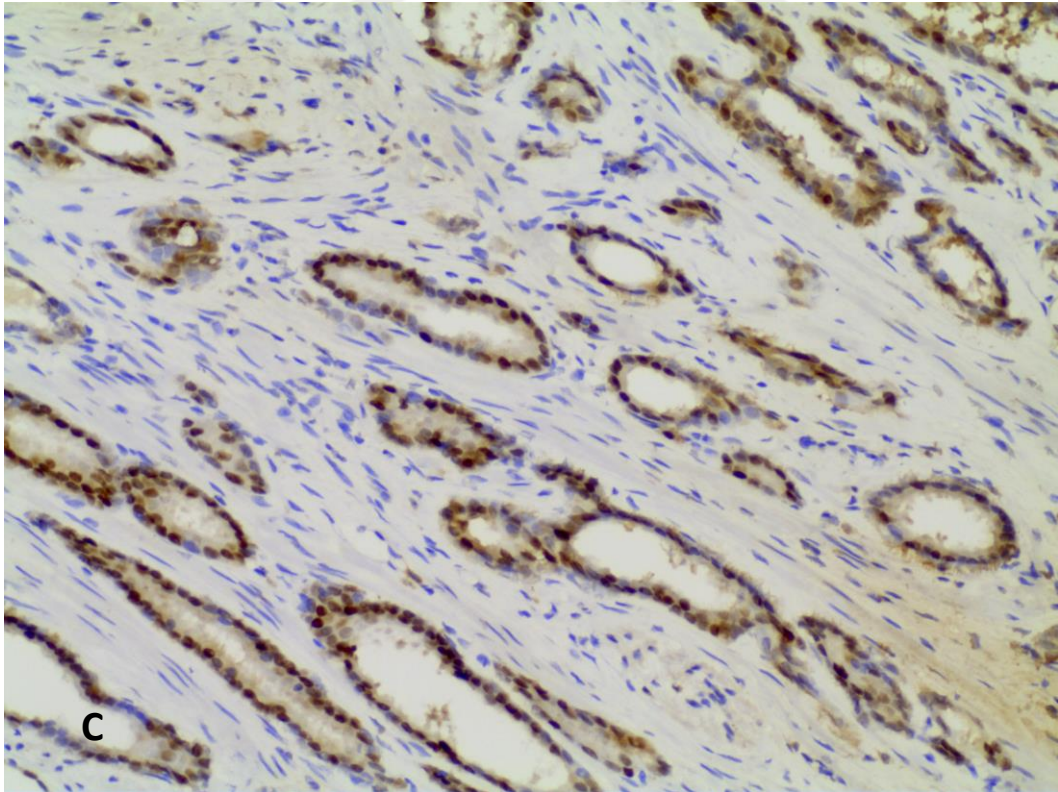
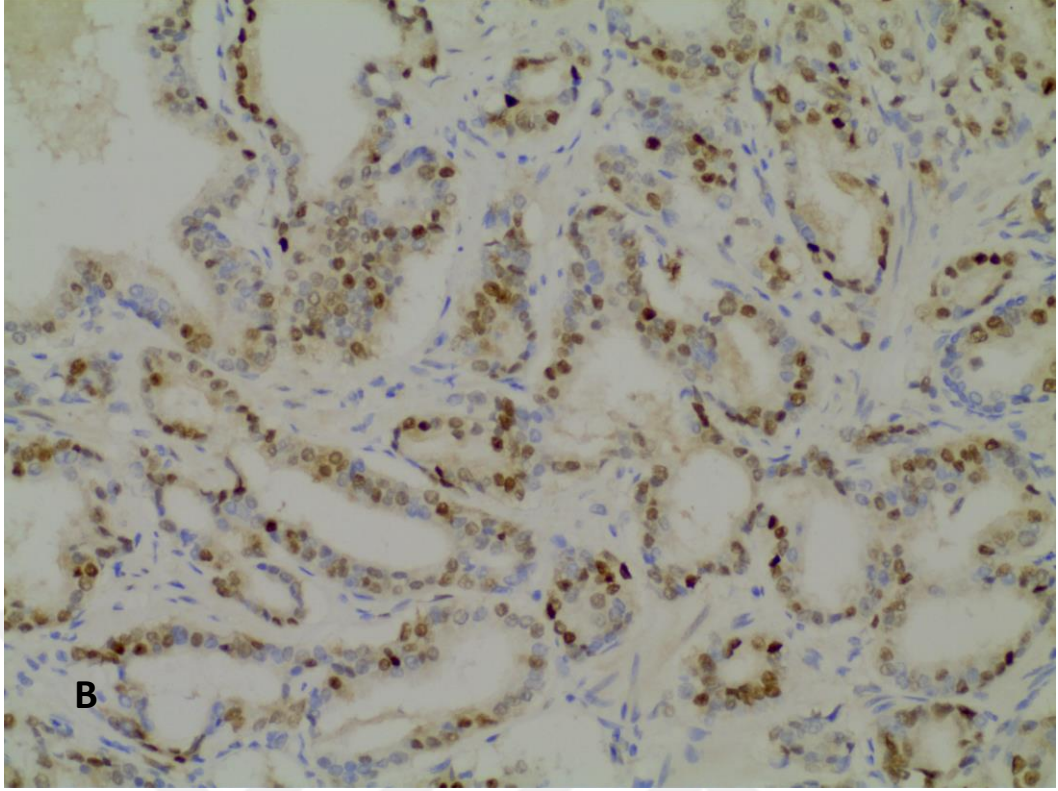
90 olguya ait H&E kesitler incelenerek en uygun parafin blok seçildi. Seçilen parafin bloklardan SOX2 (Sigma Aldrich, California, USA, klon EP103, 1:150 dilüe, rabbit monoclonal antibody), p21 (Sigma Aldrich, California, USA, klon DCS-60.2, 1:100 dilüe, mouse monoclonal antibody) ve siklin D1 (Sigma Aldrich, California, USA, klon SP4, 1:100 dilüe, rabbit monoclonal antibody) immünohistokimyasal boyaları çalışılmak üzere her olgu için 3 adet olacak şekilde 4 mikron kalınlığında kesitler yapılarak Poly-L-Lysine adhezivli lamlara alındı. Alınan kesitlerin deparafinizasyonu sonrasında seri alkol solüsyonları ile rehidratasyonu sağlandı. Tam otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak standart compact polymer teknoloji kit ile boyama yapıldı. Antijen açığa çıkarma işleminde p21 için sitrat, SOX2 ve siklin D1 için EDTA, boyamanın görülebilmesi için diaminobenzidin (DAB) kromojen kullanıldı. Son olarak Mayer's hemotoksilen ile kesitler boyandı. Kontrol dokusu olarak SOX2 için akciğer skuamöz hücreli karsinom, siklin D1 için mantle hücreli lenfoma ve p21 için kolon dokusu kullanıldı.

3.3 İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi

SOX2, p21 ve siklin D1 için immünohistokimyasal ekspresyon değerlendirilmesi, ışık mikroskopunda semi-kantitatif olarak yapıldı.

Tüm immünohistokimyasal belirteçler için boyanma yoğunluğu; boyanma yok (0), hafif (1+), orta (2+), şiddetli (3+) olarak değerlendirildi (Resim 3.1).



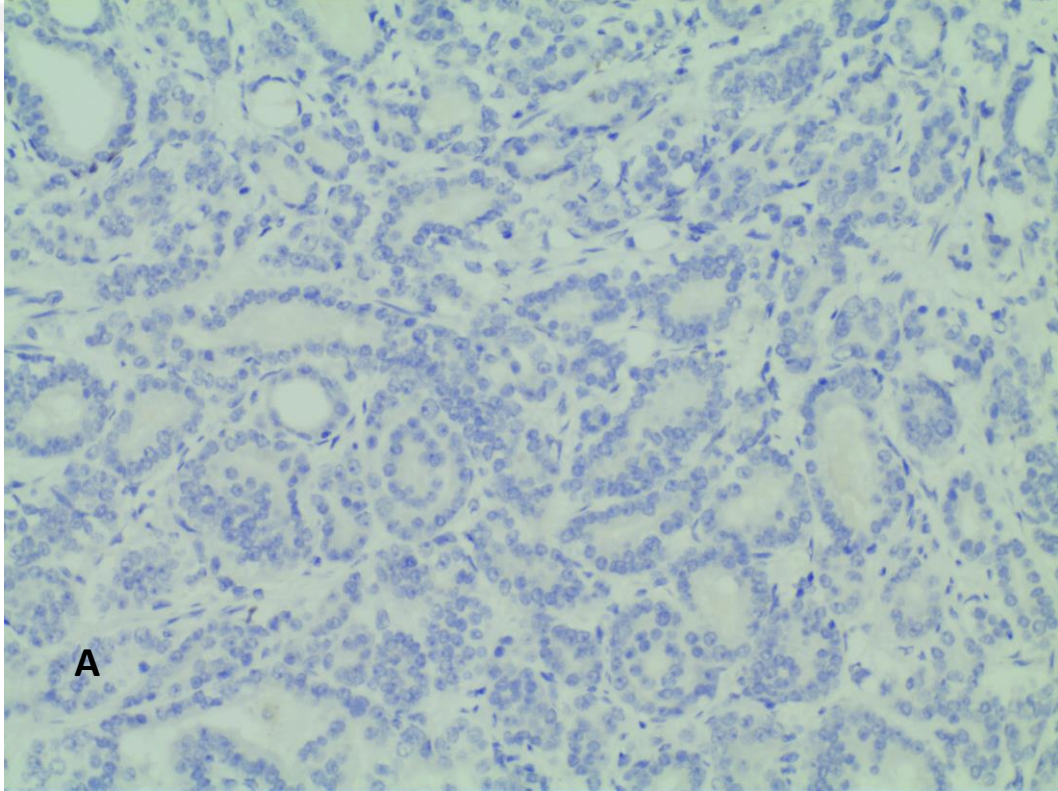


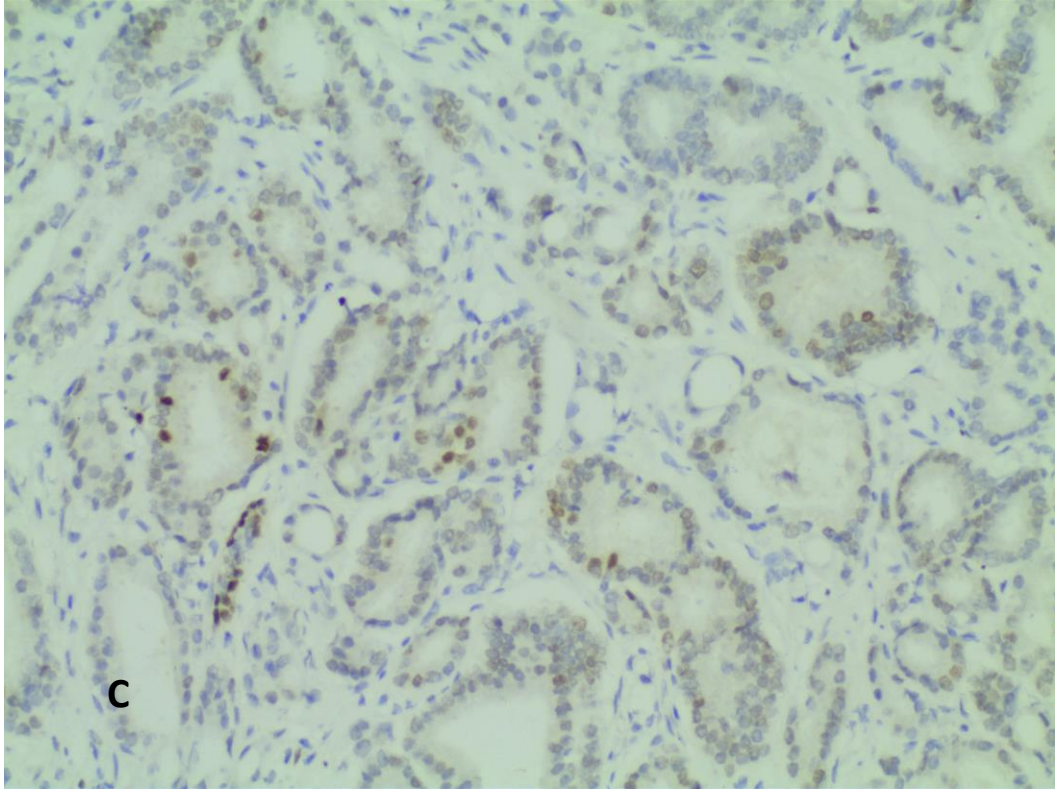
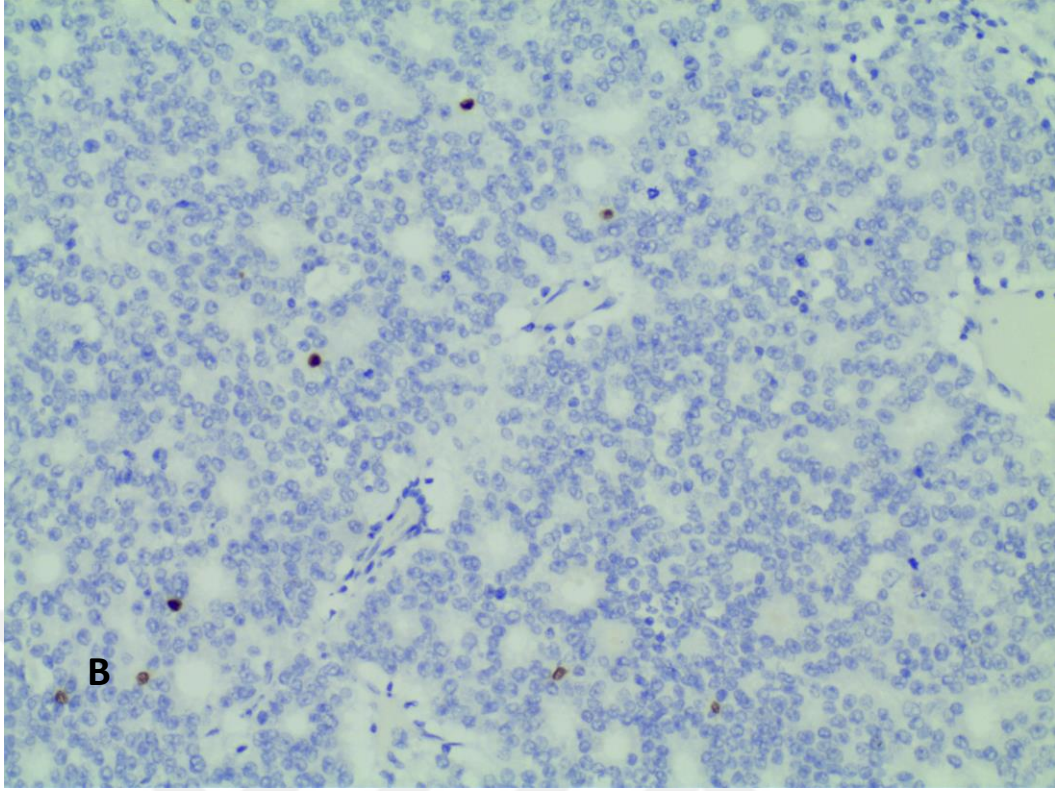
Resim 3.1: Tüm Belirteçler İçin Boyanma Yoğunluğu

A) hafif şiddette (1+) boyanma (x200) B) orta şiddette (2+) boyanma (x200) C) şiddetli (3+) boyanma (x200)

İmmunohistokimyasal belirteçlerin ayrıca boyanma yaygınlığına bakıldı.

SOX2 için boyanma yaygınlığı; boyanma yok (0), seyrek nükleer pozitif hücrelerin varlığı (1+) ve %10'dan fazla nükleer pozitif hücrelerin varlığı (2+) olarak değerlendirildi (Resim 3.2).

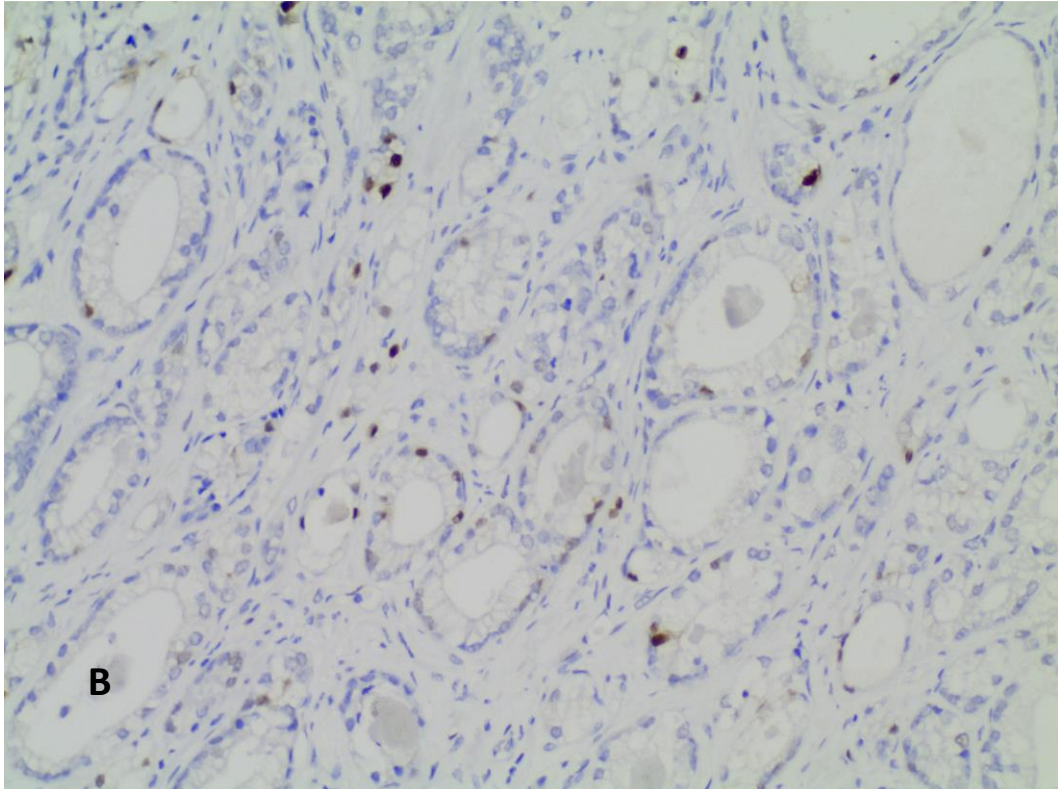
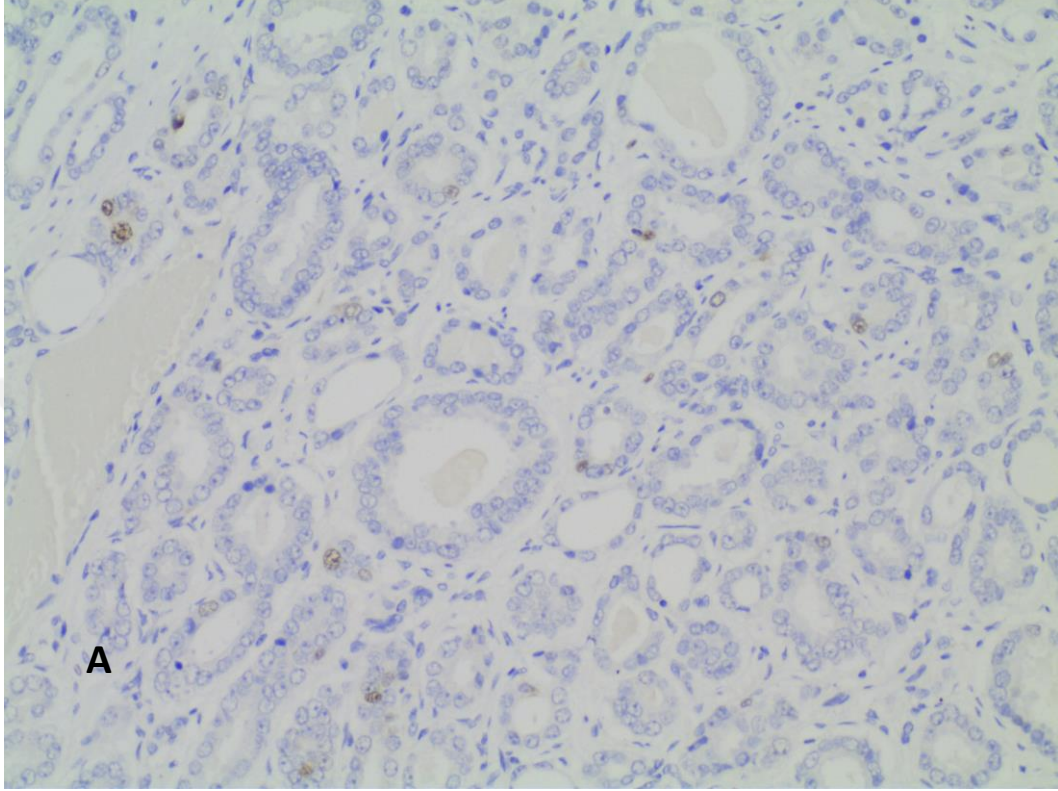


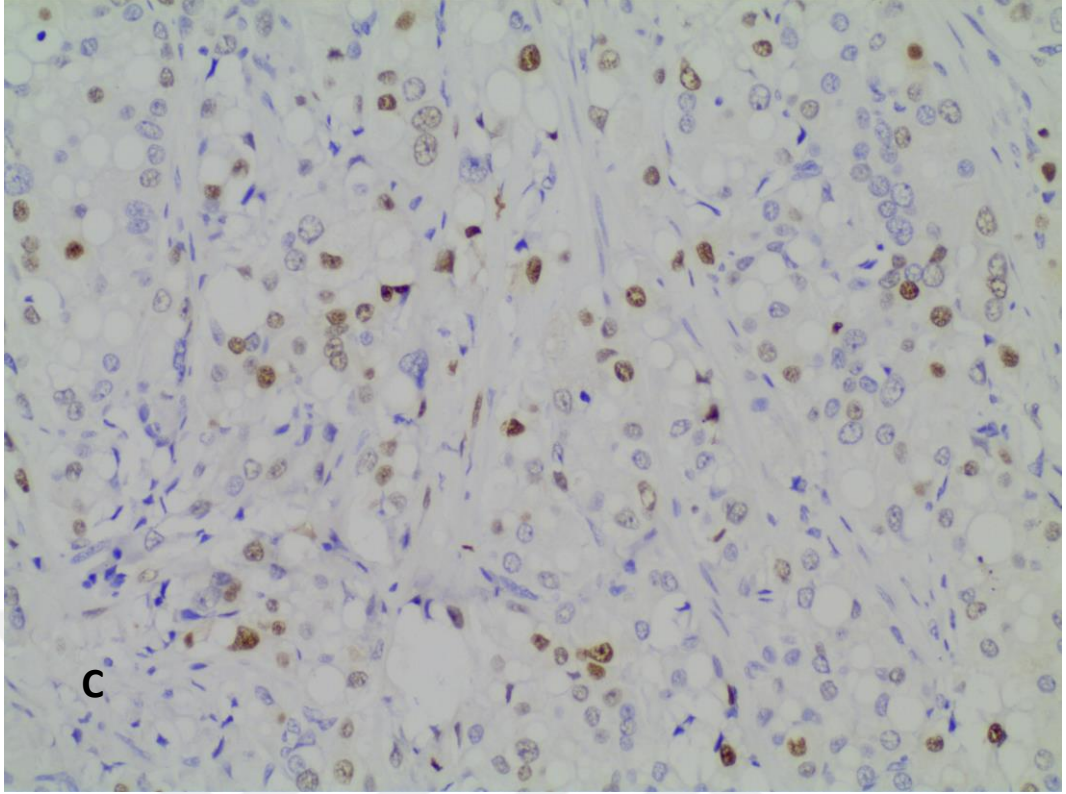


Resim 3.2. SOX2 immünohistokimyasal ekspresyonu

- A) Boyanmanın görülmemesi (x200) B) Seyrek nükleer pozitif hücrelerin varlığı (x200) C) %10'dan fazla nükleer pozitif hücrelerin varlığı (x200)

P21 için boyanma yaygınlığı; %1-10 arası nükleer pozitif hücre (1+), %10-20 arası nükleer pozitif hücre (2+), %20'den fazla nükleer pozitif hücre (3+) olarak değerlendirildi (Resim 3.2).

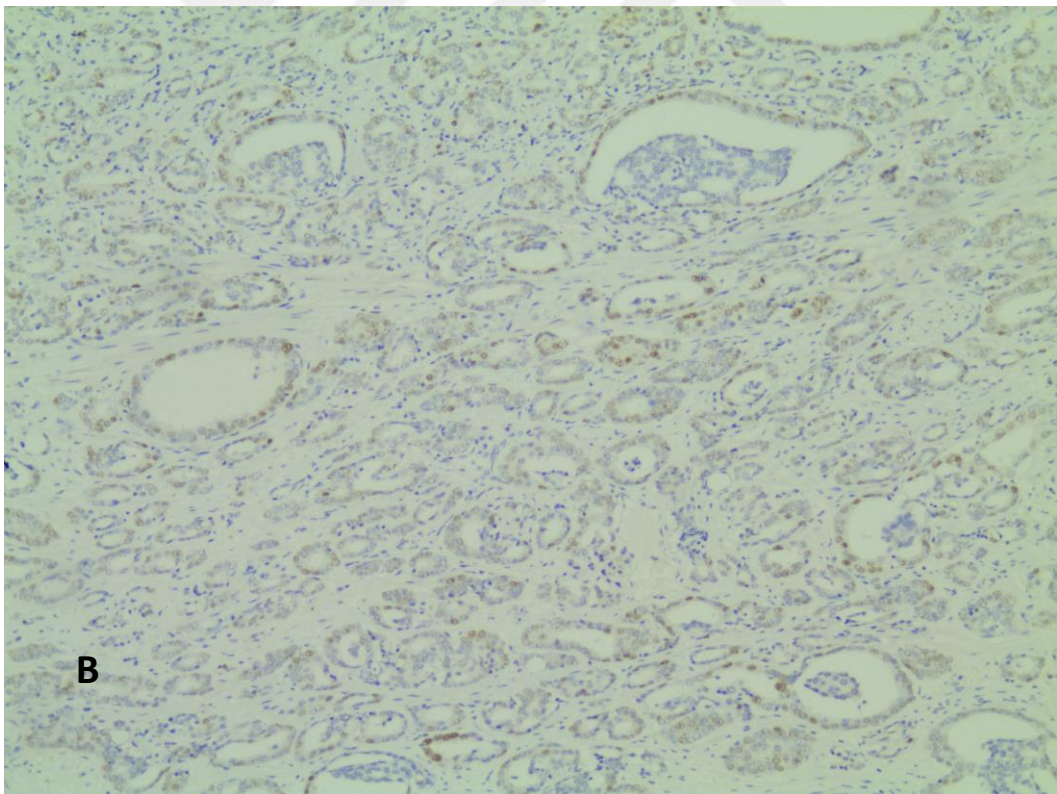
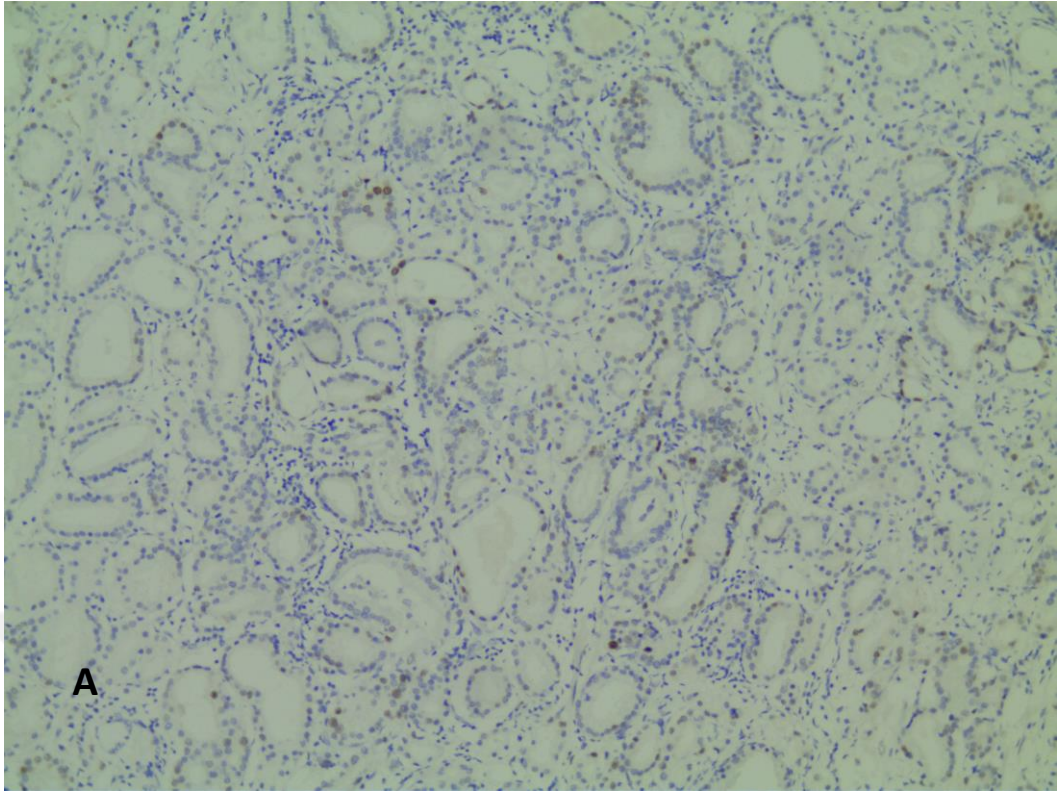


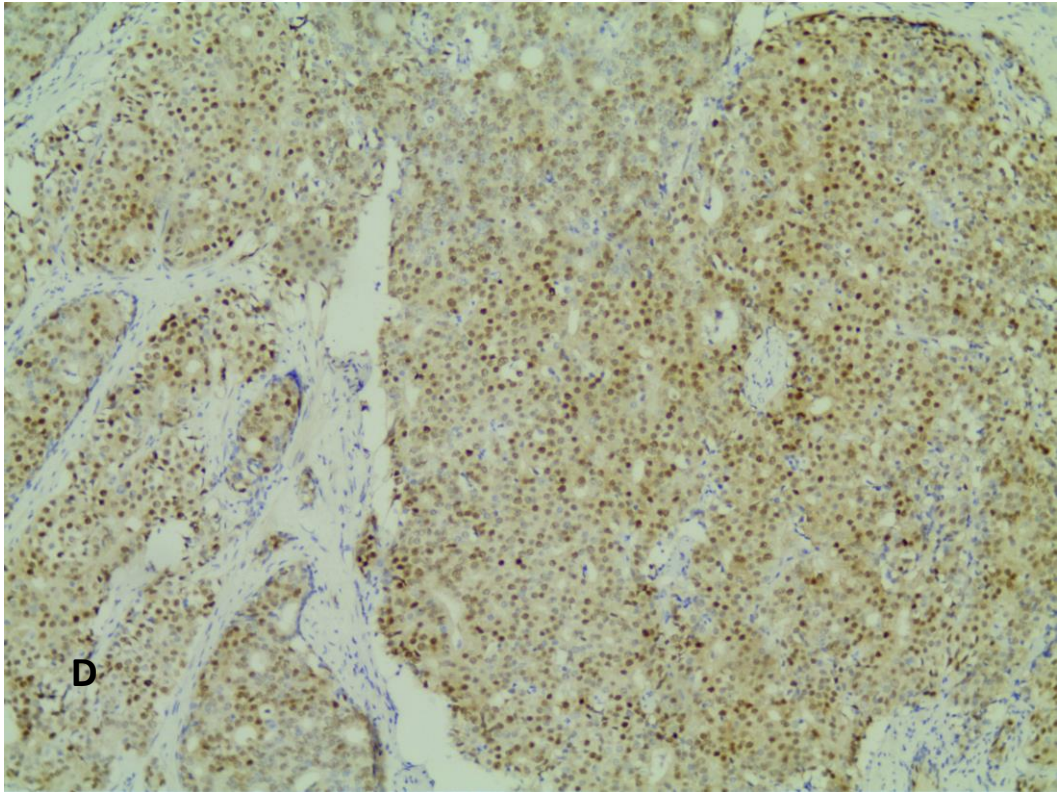
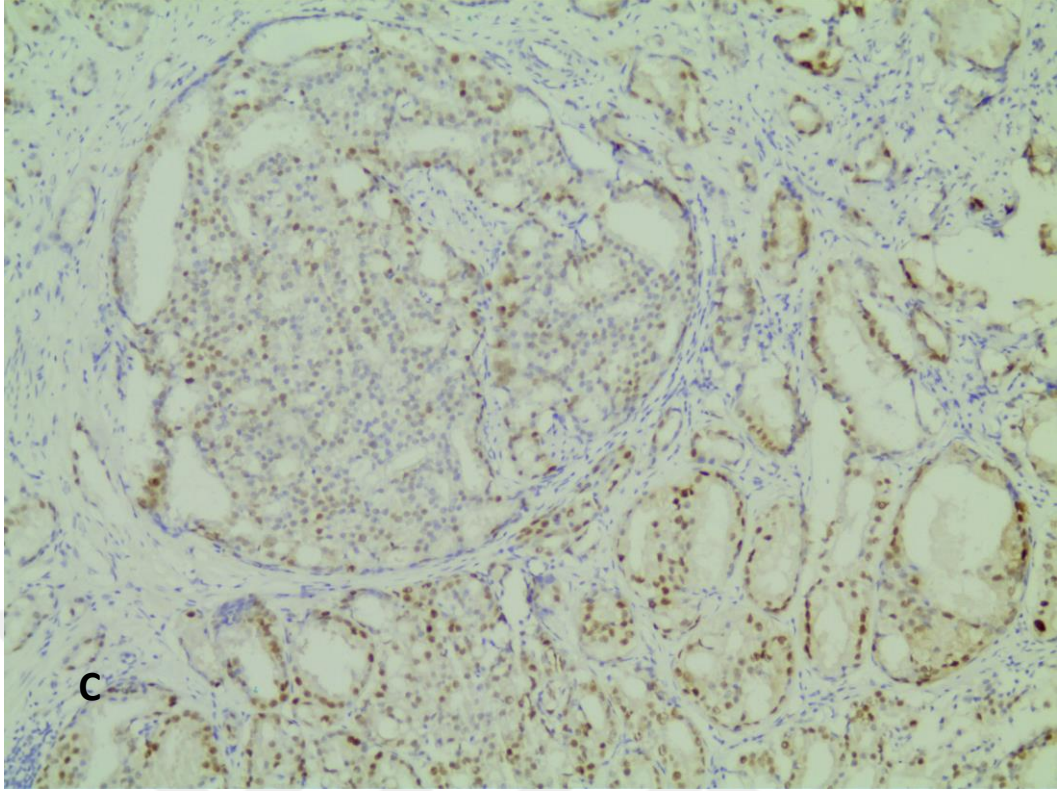


Resim 3.3. P21 immünohistokimyasal ekspresyonu

A) %1-10 arası nükleer pozitif hücre (x200) B) %10-20 arası nükleer pozitif hücre (x200) C) %20'den fazla nükleer pozitif hücre (x200)

Siklin D1 için %1-25 arası nükleer pozitif hücre (1+), %25-50 arası nükleer pozitif hücre (2+), %50-75 arası nükleer pozitif hücre (3+), %75 ve üzeri nükleer pozitif hücre (4+) olarak değerlendirildi (Resim 3.3).





Resim 3.4 Siklin D1 immünohistokimyasal ekspresyonu

A) %1-25 arası nükleer pozitif hücre (x100) B) %25-50 arası nükleer pozitif hücre (x100) C) %50-75 arası nükleer pozitif hücre (x100) D) %75 ve üzeri nükleer pozitif hücre (x100)

Boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı skorları toplanarak her bir immunohistokimyasal boyanma için kombine skor elde edildi. İstatistiksel değerlendirmeler kombine skorlar üzerinden yapıldı.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 20 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. İmmünohistokimyasal belirleyicilerin prognostik faktörlerle karşılaştırılmasında iki grup arasında fark olup olmadığını belirlemek için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. İmmünohistokimyasal markırlar arasındaki korelasyon hesaplamasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon analizinde anlamlılık $r < 0.20$ çok zayıf, $r = 0.20-0.50$ zayıf, $r = 0.50-0.75$ orta ve $r > 0.75$ yüksek korele olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 Klinik ve Patolojik Bulgular

Çalışmaya toplam 90 olgu dahil edilmiştir. 90 olgunun tamamı (%100) radikal prostatektomi materyalidir.

Olguların yaşları 49 ile 79 arasında değişmekte olup ortalama yaş 65.9 (± 5.9)'dur.

Olguların transrektal ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsi alınmadan önce ölçülen serum PSA değerleri 2,9 mg/dl ile 68 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 13,2 mg/dl (± 11.1)'dir.

Radikal prostatektomi materyallerinin ağırlığı 15 gr ile 180 gr aralığında değişmekte olup ortalama 60.8 (± 29.7) gramdır. Materyallerin en büyük çapları 4 ile 8 cm arasında değişmektedir ve ortalama çap 5.1 (± 0.9)'dir.

Olguların Gleason Grup ve Gleason Kombine Skora göre dağılımı Tablo 4-1'de verilmiştir. Gleason grup 3,4 ve 5'te olgu sayısı diğer gruplara oranla düşüktür. İstatistiksel karşılaştırmalarda olgular Gleason skoru düşük (Grup 1 ve 2) ve Gleason skoru yüksek (Grup 3,4 ve 5) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Tablo 4-1. Gleason Grup dağılımı

		Toplam (n)	Toplam (%)
Gleason Grup	Gleason Kombine Skor		
1	6	27	%30
2	3+4=7	28	%31,1
3	4+3=7	15	%16,7
4	8	5	%5,6
5	9,10	15	%16,7
Total (n/%)		90	100

Tümör; 7 (%7,8) olguda prostatın sadece sağ lobunda, 4 (%4,4) olguda sadece sol lobunda, 79 (%87,8) olguda ise bilateral olarak yerleşim göstermekteydi.

Ekstraprostatik yayılım (EPY) 22 olguda (%24,4) gözlenirken, 68 olguda (%75,6) gözlenmemiştir. Düşük dereceli Gleason skoruna sahip vakaların 8 (%8,87)'i EPY göstermiştir. EPY 5 vakada sağ lobda, 3 vakada sol lobda idi. Yüksek dereceli Gleason skoruna sahip 14 (%15,5) vakada EPY mevcuttu. 4 olguda sağ lobda, 5 olguda sol lobda, 5 olguda ise bilateral olarak EPY gözlenmiştir.

Mesane boynu invazyonu 90 vakanın 5'inde (%5,6) mevcuttu. Düşük dereceli Gleason skoruna sahip 3 (%3,3) olguda, yüksek dereceli Gleason skoruna sahip 2 (%2,3) olguda mesane boynu invazyonu görülmüştür.

Veziküloseminalis invazyonu 18 (%20) olguda görülmüştür. Düşük dereceli Gleason skoruna sahip 4 (%4,4) olguda VSİ izlenirken, olguların 3 tanesinde sol VS invazyonu, 1 olguda ise bilateral VS invazyonu mevcuttu. Yüksek dereceli Gleason skoruna sahip 14 (%15,6) olguda VSİ görülmüştür. Olguların 3 tanesinde sağ VS invazyonu geri kalan 11 olguda ise bilateral VS invazyonu izlenmiştir.

Lenfovasküler invazyon 90 vakanın 8'inde (%8,9) saptanmıştır. LV invazyon düşük dereceli Gleason skoruna sahip 1 olguda, yüksek dereceli Gleason skoruna sahip 7 olguda izlenmiştir.

Perinöral invazyon 77 vakada (%85,6) görülmüştür. Perinöral invazyon düşük dereceli Gleason skoruna sahip 44 (%49) olguda, yüksek Gleason skoruna sahip 33 (%36,6) olguda mevcuttu.

90 olgunun 88'inde (%97,8) lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Disseksiyon yapılan vakaların 8 (%9,1) tanesinde lenf nodu metastazı (pN1) mevcuttu. Lenf nodu metastazı düşük dereceli Gleason skoruna sahip 2 olguda, yüksek dereceli Gleason skoruna sahip 6 olguda gözlenmiştir. 4 olguda lenf nodu metastazı sağ iliak lenf nodlarında, 1 olguda sol iliak lenf nodlarında saptanırken, 3 olguda bilateral iliak lenf nodlarında metastaz izlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait klinikopatolojik parametrelerin özeti Tablo 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-2. Klinikopatolojik Parametreler

Klinikopatolojik Parametreler		N (%)	Toplam
Yaş	<65	39 (%43,3)	90 (%100)
	≥65	51 (%56,7)	
Serum PSA düzeyi	<13	60 (%66,7)	90 (%100)
	≥13	30 (%33,3)	
Histolojik Grade (Gleason)	Düşük	55 (%61,1)	90 (%100)
	Yüksek	35 (%38,9)	
Ekstraprostatik Yayılım	Var	22 (%24,4)	90 (%100)
	Yok	68 (%75,6)	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	8 (%8,9)	90 (%100)
	Yok	82 (%91,1)	
Perinöral İnvazyon	Var	77 (%85,6)	90 (%100)
	Yok	13 (%14,4)	
Mesane boynu İnvazyonu	Var	5 (%5,6)	90 (%100)
	Yok	85 (%94,4)	
Veziküloseminalis invazyonu	Var	18 (%20)	90 (%100)
	Yok	72 (%80)	
Patolojik T evresi	pT2	52 (%57,8)	90 (%100)
	pT3a	19 (%21,1)	
	pT3b	19 (%21,1)	
Patolojik N evresi	pN0	80 (%90,9)	88 (%100)
	pN1	8 (%9,1)	

90 vakanın 52 tanesi pT2 (%57,8), 19 tanesi pT3a (%21,1), 19 tanesi pT3b (%21,1) idi. Olguların Gleason skorları ve tümör evresine göre dağılımı Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-3. Olguların Tümör Grade ve Evrelerine göre dağılımı

		pT2 (N/%)	pT3a (N/%)	pT3b (N/%)	Total (N/%)
Düşük Skoru	Gleason	41 (%45,6)	9 (%9,9)	5 (%5,5)	55 (%61,1)
Yüksek Skoru	Gleason	11 (%12,2)	10 (%11,2)	14 (%15,6)	35 (%38,9)
Total (N/%)		52 (%57,8)	19 (%21,1)	19 (%21,1)	90 (%100)



4.2 İmmünohistokimyasal Bulgular

4.2.1 SOX2

Boyanma yaygınlığı: SOX2, 48 (%53,3) olguda boyanma göstermezken, 16 (%17,8) olguda seyrek dağılmış pozitif hücreler şeklinde, 26 (%28,9) olguda ise %10'un üzerinde nükleer boyanma göstermiştir.

Boyanma yoğunluğu: SOX2 18 (%20) olguda hafif şiddette, 18 (%20) olguda orta şiddette ve 6 (%6,7) olguda ise yoğun olarak boyanmıştır.

SOX2 kombine skoru 0 ile 5 arasında değişmekte olup; 48 (%53,3) olguda boyanma görülmezken (skor 0), 9 (%10) olgu skor 2, 12 (%13,3) olgu skor 3, 19 (%21,1) olgu skor 4 ve 2 (%2,2) olgu skor 5 olarak izlenmiştir.

Olguların veziküloseminalis invazyonu gösterme durumlarına göre SOX2 kombine skor ortalamaları Tablo 4-4'te verilmiştir. VSİ varlığı ile SOX2 kombine skoru arasında Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,01$). Veziküloseminalis invazyonu olan olgularda, olmayan olgulara göre daha yüksek SOX2 ekspresyonu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4-4. SOX2 ekspresyonu ile veziküloseminalis invazyon ilişkisi

Veziküloseminalis İnvazyonu	SOX2 Kombine İmmun Skor Ortalaması	Toplam (N/%)
Var	2,78±1,73	18 (%20)
Yok	1,25±1,65	72 (%80)
Toplam		90 (%100)

Olguların patolojik T evresine göre kombine skor ortalamaları Tablo 4-5'te verilmiştir. Patolojik T evre grupları ile SOX2 kombine skoru arasında Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,00$). Farkı oluşturan grupları belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. pT3b olgular pT3a olgulara göre, pT3a olgular ise pT2 olgulara göre daha yüksek SOX2 ekspresyonuna sahiptir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,012$). Ayrıca pT3b olgularda pT2 olgulara göre daha yüksek SOX2 ekspresyonuna sahiptir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

Tablo 4-5. SOX2 ekspresyonu ile patolojik T evre ilişkisi

Patolojik T Evresi	SOX2 Kombine İmmun Skor Ortalaması	Toplam (N/%)
pT2	1,15±0,23	52 (%57,8)
pT3a	1,42±0,36	19 (%21,1)
pT3b	2,79±0,38	19 (%21,1)
Toplam		90 (%100)

Patolojik N evresi ile SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,98).

Gleason derece grupları arasında SOX2 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,22).

Ekstraprostatik yayılım, mesane boynu invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı ile SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p=0,18, p=0,56, p=0,06, p=0,39, p=0,12, p=0,97).

Çalışmada 65 yaş altında 39 olgu (%43,3), 65 yaş üstünde 51 (56,7) olgu bulunmaktaydı. Yaş grupları arasında SOX2 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,88). Ayrıca yaş ile SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (p=0,621, r=-0,053).

Çalışmadaki olgular, preoperatif serum PSA düzeyi ortalama değer olan 13 ng/ml'nin altında olanlar ve üstünde olanlar şeklinde gruplandı. PSA grupları arasında SOX2 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,32). Ayrıca SOX2 ekspresyonu ile preoperatif serum PSA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,432, r=-0,84).

4.2.2 P21

Boyanma yaygınlığı: P21, 59 (%65,6) olguda %1-10 arasında (skor 1), 18 (%20) olguda %10-20 arasında, 13 (%14,4) olguda ise %20 ve üzerinde nükleer boyanma göstermiştir.

Boyanma yoğunluğu: p21, 42 (%46,7) olguda hafif şiddette, 40 (%44,4) olguda orta şiddette ve 8 (%8,9) olguda ise yoğun olarak boyanmıştır.

P21 kombine skoru 2 ile 6 arasında değişmekte olup 36 (%40) olguda skor 2, 26 (%28,9) olguda skor 3, 13 (%14,4) olguda skor 4, 12 (%13,3) olguda skor 5, 3 (%3,3) olguda ise skor 6 olarak izlenmiştir.

Olguların ekstraprostatik yayılım gösterme durumlarına göre p21 kombine skor ortalamaları Tablo 4-6'de verilmiştir. EPY ile p21 immun skoru arasında Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,04$). EPY olan olgularda olmayan olgulara göre daha yüksek p21 ekspresyonu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4-6. P21 Ekspresyonu ve Ekstraprostatik Yayılım İlişkisi

Ekstraprostatik yayılım	P21 Kombine Skor Ortalaması	Toplam (N/%)
Yok	2,94±0,126	22 (%20)
Var	3,64±0,364	68 (%80)
Total		90 (%100)

Olguların Gleason derece gruplarına göre kombine skor ortalamaları Tablo 4-7'de verilmiştir. Gleason derece grupları ile p21 ekspresyonu arasında Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,049$). Gleason grade'i yüksek olan olgularda daha yüksek p21 ekspresyonu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4-7. P21 Ekspresyonu ve Gleason Derece İlişkisi

Gleason Grupları	P21 kombine skor ortalaması	Toplam (N/%)
Düşük	2,91±0,143	55 (%61,1)
Yüksek	3,43±0,218	35 (%38,9)
Toplam		90 (%100)

Veziküloseminalis invazyonu, mesane boynu invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,83$, $p=0,17$, $p=0,28$, $p=0,13$, $p=0,17$).

Patolojik T ve N evreleri ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,49$, $p=0,17$).

Çalışmada 65 yaş altında 39 olgu (%43,3), 65 yaş üstünde 51 (56,7) olgu bulunmaktaydı. Yaş grupları arasında p21 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,59$). Yaş ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p=0,944$, $r=-0,007$).

Çalışmadaki olgular, preoperatif serum PSA düzeyi ortalama değer olan 13 ng/dl'nin altında olanlar ve üstünde olanlar şeklinde gruplandı. Bu gruplar arasında p21 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,96$). Serum PSA düzeyleri ve p21 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0,691$, $r=0,042$).

4.2.3 Siklin D1

Boyanma yaygınlığı: Siklin D1, 19 (%21,1) olguda %1-25 arasında (Skor 1), 24 (%26,7) olguda %25-50 arasında (Skor 2), 32 (%35,6) olguda %50-75 arasında (Skor 3), 15 olguda ise %75 ve üzerinde (Skor 4) nükleer boyanma göstermiştir.

Boyanma yoğunluğu: Siklin D1; 31 (%34,4) olguda hafif şiddette, 49 (%54,4) olguda orta şiddette ve 10 (%11,1) olguda ise yoğun olarak boyanmıştır.

Siklin D1 kombine skoru 2 ile 7 arasında değişmekte olup, 18 (%20) olgu skor 2, 10 olgu (%11,1) skor 3, 17 (%18,9) olgu skor 4, 28 (%31,1) olgu skor 5, 11 (%12,2) olgu skor 6 ve 6 (%6,7) olgu ise skor 7 olarak izlenmiştir.

Olguların perinöral invazyonu (PNİ) varlığına göre kombine skor ortalaması Tablo 4-9'da verilmiştir. PNİ ile siklin D1 immun skoru arasında Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,049$). PNİ olan olgularda, PNİ olmayan olgulara göre daha yüksek siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4-8. Siklin D1 ekspresyonu ve Perinöral İnvazyon İlişkisi

Perinöral invazyon varlığı	Siklin D1 kombine skor ortalaması	Toplam (N/%)
Var	4,36±0,174	77 (%85,6)

Yok	3,54±0,332	13 (%14,4)
Toplam		90 (%100)

Olguların Gleason derece gruplarının siklin D1 kombine skor ortalamaları Tablo 4-10'da verilmiştir. Gleason derece grupları ve siklin D1 ekspresyonu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,003$). Gleason derecesi yüksek olan olgularda grade'i düşük olan olgulara göre daha yüksek siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4-9. Siklin D1 ekspresyonu ve Gleason Derece İlişkisi

Gleason Grupları	Siklin D1 kombine skor ortalaması	Toplam (N/%)
Düşük	3,89±0,195	55 (%61,1)
Yüksek	4,80±0,245	35 (%38,9)
Toplam		90 (%100)

Veziküloseminalis invazyonu, ekstraprostatik yayılım, mesane boynu invazyonu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,72$, $p=0,27$, $p=0,13$, $p=0,26$, $p=0,18$, $p=0,40$).

Patolojik T ve N evreleri ile siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,52$ ve $p=0,38$).

Çalışmada 65 yaş altında 39 olgu (%43,3), 65 yaş üstünde 51 (56,7) olgu bulunmaktaydı. Yaş grupları arasında siklin D1 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,45$). Siklin D1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0,817$, $r=0,025$).

Çalışmadaki olgular, preoperatif serum PSA düzeyi ortalama değer olan 13 ng/dl'nin altında olanlar ve üstünde olanlar şeklinde gruplandı. PSA grupları arasında siklin D1 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,14$). Siklin D1 ekspresyonu ile serum PSA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0,131$, $r=0,160$).

4.2.4 SOX2, P21 ve Siklin D1 İmmünohistokimyasal Ekspresyonlarının Korelasyon Analizi

SOX2, p21 ve siklin D1 kombine skorlarının Spearman korelasyon analizi yöntemi kullanılarak birbirleriyle olan korelasyonu incelenmiştir (Tablo 4-12).

Siklin D1 ve p21 arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon mevcuttur ($p=0,011$ / $r=0,265$). P21 ile siklin D1 zayıf bir ilişki göstermekle birlikte anlamlı olarak birlikte artmaktadır.

SOX2 ve p21 arasında korelasyon bulunmamıştır ($p=0,570$).

SOX2 ve siklin D1 arasında korelasyon bulunmamıştır ($p=0,600$).

Tablo 4-10. İmmünohistokimyasal Markırların Spearman Korelasyon Analizi

İmmünohistokimyasal	Skor	SOX2	P21	Siklin D1
SOX2	p		0,570	0,600
	r		0,061	0,056
P21	p	0,570		0,011
	r	0,061		0,265
Siklin D1	p	0,600	0,011	
	r	0,056	0,265	

5. TARTIŞMA

Prostat karsinomu tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hem insidans hem de mortalite açısından ilk 5 kanser arasındadır. 2018 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmalar prostat karsinomunun dünya çapında erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olduğunu göstermiştir. Ayrıca kansere bağlı mortalitenin beşinci önde gelen nedenidir (97,98).

Prostat kanseri erken aşamada tespit edilirse prognoz oldukça iyidir (99) Amerikan Kanser Derneği'nin 2015 yılı verilerine göre erken evre hastalarda 5 yıllık nispi sağ kalım %99'a kadar çıkmaktayken ileri evre (uzak metastaza sahip) hastalarda bu oran %28'e kadar düşmektedir (100) .

Günümüzde kanser taraması, riskin belirlenmesi, tanı süreci, tedaviye yanıt ve prognoz saptamada halihazırda kullanılan biyobelirteçler mevcuttur. Ancak prostat karsinomlarında halen prognostik değeri yüksek biyolojik belirteç arayışı devam etmektedir. Bu konuda hem farklı onkogen ve tümör supresör genler ile ilgili çalışmalar hem de hücre siklusunda görev alan gen ürünleri araştırılmaktadır.

Prostat karsinomu dahil bütün kanserlerde hem artmış hücre proliferasyonu hem de hücre siklusundaki düzensizlikler söz konusudur. Çoğu tümörde siklusun kontrolü ortadan kalkmıştır ve nihayetinde sınırlama olmaksızın bir proliferasyon mevcuttur. Prostat karsinomunun ilerlemesi sırasında da hücre bölünmesini ve proliferasyonu kontrol eden gen ürünlerinde değişiklikler mevcuttur ve bunların daha iyi anlaşılması gerekmektedir (101).

SOX2, Siklin D1 ve p21 hücre siklusunun düzenlenmesinde ve karsinogenez mekanizmalarında önemli rol oynayan, protoonkogen ve tümör supresör olarak görev yapan belirteçlerdir. Biz de çalışmamızda prostat adenokarsinomunda SOX2, p21 ve siklin D1 ekspresyonlarını saptamayı hedefledik. Bu gen ekspresyonlarının serum PSA düzeyi, histolojik derece, patolojik evre gibi prognostik öneme sahip klinikopatolojik parametreler ile olan ilişkisini inceledik.

D tipi Siklin ailesine ait bir protein olan siklin D1, Rb proteini üzerinden etki ederek hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişini düzenler (102). Siklin D1 meme, kolon, akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde tespit edilmiştir. Meme, pankreas, özofagus karsinomu ve mantle hücreli lenfomada kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (103–105). Aşırı ekspresyonunun, prostat karsinomu da dahil

olmak üzere birçok kanserin hem tümörjenezinde hem de derecelendirilmesinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Yapılan çalışmalar siklin D1'in aşırı ekspresyonunun insan prostat kanserinde hücre büyümesini ve tümör oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir (10,106,107). Siklin D1'in prostat karsinomunun proliferasyonu üzerindeki etkisi bilinmektedir ancak prognostik önemini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur (108).

Ahmed ve arkadaşları tarafından prostat karsinomu tanısı almış Sudan'lı 120 hasta üzerinde yapılan çalışmada Siklin D1 ekspresyonunun perinöral invazyon ve yüksek Gleason skoru ile ilişkili olduğu bulunmuştur (102). Özbek ve arkadaşları prostat adenokarsinomu tanılı 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada siklin D1 ekspresyonu ile Gleason derecesinin pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (109).Pereira ve arkadaşları da 85 olgu üzerinden yaptıkları çalışmada siklin D1 ekspresyonu ile yüksek Gleason skoru arasında ve perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (2). Aaltoma ve arkadaşları 211 olgu üzerinde bir çalışma yürütmüş ve siklin D1 ekspresyonunu perinöral invazyon, Gleason derecesi ve kapsül invazyonu ile ilişkili bulmuşlardır (9). Comstock ve arkadaşları da siklin D1 ekspresyonu ile Gleason skoru arasında pozitif doğrusal korelasyon bulmuşlardır (110).

Gleason skoru ve perinöral invazyon prostat karsinomunda bilinen önemli prognostik parametrelerdendir. Çalışmamızda yüksek Gleason derecesine ve perinöral invazyona sahip olgularda daha yüksek siklin D1 ekspresyonu saptadık ve sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı idi. Bulgularımız prostat adenokarsinomunda yüksek siklin D1 ekspresyonunun perinöral invazyonu ve Gleason derecesi ile ilişkili olduğunu belirten önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (2,9,102,109,110).

Tüm bunların aksine literatürde karşıt yönde gözlemler de mevcuttur. Anis ve arkadaşlarının Mısır'lı prostatik karsinomlu 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; Siklin D1 ekspresyonu ile hiçbir prognostik parametreyi ilişkili bulmamışlardır. Siklin D1'in güvenilir bir prognostik faktör olmadığı ancak hastalığın patogenezinde rol oynadığı ve hedefe yönelik tedavi açısından araştırılması gerektiği kanaatine varmışlardır (111). Shiraishi ve arkadaşları da 66 prostat karsinomlu hasta üzerinde çalışma yapmış ve siklin D1 ile korele bir parametre bulmamıştır (112).

Bahsedilen bu yayınlar ve bizim çalışmamız örneklem büyüklüğü, değişken evre, derece ve skorların varlığı açısından farklıdır. Ayrıca bu çalışmalarda farklı immünohistokimyasal değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır. Tüm bunlar bu uyumsuz sonuçları ortaya çıkarmış olabilir.

P21 siklin bağımlı kinaz inhibitör ailesinin bir üyesidir ve siklusun G1/S geçişinde belirleyici rol oynar. Siklin bağımlı kinaz komplekslerini inhibe eder ve hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi durdurur. p21 proteini çoğunlukla transkripsiyonel seviyede p53'e bağımlı ve bağımsız mekanizmalar tarafından düzenlenir. DNA hasarına yanıt olarak p53 tarafından indüklendikten sonra büyümenin durmasına aracılık eder.

P21'in tümör baskılayıcı bir protein olarak hareket etmesi ve neticede aktivite kaybının kontrolsüz hücre proliferasyonu ve olumsuz sonuçlarla korele olması beklenir (113). Farklı organ tümörleri üzerine yapılan çalışmalar, bu gözlemi destekleyerek, meme, mide over kanserlerinde p21 kaybının kötü prognoz, nüks ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (114–118).

Bazı tümörlerde p21 kaybından ziyade p21 overekspresyonu anlamlı bulunmuştur. P21 prostat, serviks, meme ve skuamöz hücreli karsinomlar dahil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde aşırı eksprese edilmektedir ve bu durumun tümör derecesi, invazivlik ve agresiflik ile pozitif ilişkili olduğu bilinmektedir (118,119).

P21'in bu davranış farklılıklarının nedeni net olarak bilinmese de antitümör ve protümör aktivitelerinin tümör kökenine bağlı olarak değişebildiği varsayılmaktadır. Hücre döngüsü kontrolündeki değişiklikler bazı tümör tiplerini p21'in engelleyici etkisine tepkisiz hale getirebilir veya anormal eksprese edilen p21 proteini hücre proliferasyonunu kontrol edemeyebilir (120).

Prostat karsinomu prognozunda p21 ekspresyonunun önemi tartışmalı bir konudur. Adenoviral enfeksiyon veya çeşitli kemoterapötik ajanlar tarafından p21'in up-regülasyonu, androjen bağımlı ve bağımsız birkaç prostat kanseri hücre dizisinde büyüme durmasına neden olmuştur (12). Aynı zamanda, bazı raporlar p21 overekspresyonunun olumlu prognozla ilişkili olduğunu da göstermiştir. Matsushima ve arkadaşları da düşük Gleason skoruna sahip tümörlerde daha yüksek p21 ekspresyonu bulmuşlardır (121). Cheng ve arkadaşları, yüksek p21 ve p27 seviyelerinin, radyasyon tedavisinden sonra kurtarma prostatektomisi ile tedavi edilen hastalarda metastazsız sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (122).

Ancak paradoksal olarak, insan prostat kanseri dokularındaki yüksek p21 seviyesi, birçok durumda daha yüksek Gleason skoru, kısa sağkalım ve hastalığın artan nüks oranı ile ilişkilendirilmiştir. Aaltoma ve arkadaşları 213 prostat karsinomu tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, p21 ekspresyonunu yüksek Gleason skoru ve klinik T evresi gibi bilinen prognostik faktörlerle anlamlı ilişkili bulmuşlardır. Ayrıca p21 ekspresyonunu sağkalımın önemli bağımsız belirteçlerinden olduğu kanaatine varmışlardır (123). Rigaud ve arkadaşları ise 74 olguda yaptıkları çalışmada p21 aşırı ekspresyonunu yüksek Gleason skoru (>7) ile korele bulmuşlardır (124). Doğanavşargil ve arkadaşları ise 91 olgu üzerinden yaptıkları çalışmada p21 ekspresyonunu ekstraprostatik yayılıma sahip vakalarda anlamlı yüksek bulmuşlardır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da p21 negatif olgularda daha düşük cerrahi sınır pozitifliği, daha düşük VS invazyonu ve daha düşük perinöral invazyon varlığı tespit etmişlerdir (113).

Gleason skoru günümüzde prostat karsinomu için bağımsız ve güçlü prognostik faktörlerden biridir. Ekstraprostatik yayılım ise radikal prostatektomi materyallerinde patolojik evreyi değiştiren bir parametredir. Çalışmamızda Gleason skoru yüksek olgularda ve ekstraprostatik yayılıma sahip olgularda daha yüksek p21 ekspresyonunun olduğunu saptadık ve bu parametreler ile p21 arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Ancak evreyi artıran bir diğer parametre olan veziküloseminalis invazyonu ile ilişki saptamadık. Bu nedenle patolojik evre ile p21 arasında ilişki bulamamış olabiliriz. Ancak yine de p21 ekspresyonunun dolaylı olarak patolojik evreyi etkilediğini varsayabiliriz.

Çalışmamız yüksek p21 seviyelerinin daha yüksek grade ve dolaylı olarak ileri evre ile olan anlamlı ilişkisi daha kötü prognozla ilişkili olabileceği yönündeki varsayımı doğrulamaktadır. Bulgularımız yukarıda belirtilen literatür sonuçları ile uyumludur ve p21'in prospektif bir prognostik belirteç olabileceği savını destekler niteliktedir.

Bir transkripsiyon faktörü olan SOX2, onkogen olarak da işlev görür ve tümörün progresyonunu sağlar. Tümör hücrelerinin büyüme ve proliferasyonu, invazyonu, antiapoptotik aktivitesi, metastaz gibi birçok olağan sürecini destekler (125). SOX2 birçok kanser türünde aşırı eksprese edilmektedir. Küçük hücreli akciğer karsinomu, larenksin skuamöz hücreli karsinomu, mide ve meme karsinomunda SOX2 overekspresyonunun yüksek histolojik derece, ileri evre, lenf

nodu metastazı, rekürrens gibi kötü klinikopatolojik parametrelerle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (126–128).

SOX2 prostat kanserinde tümör oluşumuna aracılık eden kök hücrelerde aşırı eksprese edilir ve kötü prognozla bağlantılıdır (3). Kyung ve arkadaşları normal prostat dokusu ve benign hücre hiperplazisi gösteren prostat dokularına göre prostat kanseri dokusunda SOX2 eksprese eden hücrelerin sayısının anlamlı ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca yüksek SOX2 eksprese eden kök hücre benzeri tümör hücrelerinin yüksek tümörojenisite gösterdiğini ortaya koymuşlardır (129).

SOX2'nin prostat adenokarsinomunda tümör progresyonu ve yüksek Gleason skoru ile korelasyon gösterdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (4,130). Ayrıca bu genin tümörün ilerlemesinde ve metastazlarda rolü olduğuna inanılmaktadır (131). Kregel ve arkadaşları çalışmalarında SOX2'nin kastrasyona dirençli metastatik prostat tümörü oluşumunda etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir (4).

Matsika ve arkadaşları 142 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada Gleason skoru, patolojik T ve N evresi, ekstraprostatik yayılım, lenfovasküler invazyon ile SOX2 arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. SOX2 ile sadece lenfovasküler invazyon ile anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (3). Aboushousha ve arkadaşları da SOX2 ve Gleason skoru arasında pozitif yönde korelasyon tespit etmişlerdir (125). Jia ve arkadaşları da SOX2 ekspresyonunun tümör oluşumuna katkıda bulunduğunu ve histolojik derece ve Gleason skoru ile korele olduğunu bulmuşlardır (130).

Çalışmamızda Gleason skoru ve SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu durum vaka sayımızın bahsedilen çalışmalara göre daha az olmasıyla ya da yüksek Gleason skoruna sahip daha az sayıda vakamızın olmasıyla açıklanabilir. Ancak çalışmamızda patolojik evre ve veziküloseminalis invazyonu ile SOX2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulduk. Patolojik evresi yüksek olgularda daha yüksek SOX2 ekspresyonu ve veziküloseminalis invazyonuna sahip olan olgularda daha yüksek SOX2 ekspresyonu mevcuttu. Veziküloseminalis invazyonu daha ileri patolojik evre ile ilişkilidir. Daha ileri evre daha kötü prognozu gösterdiğinden sonuçlarımız SOX2'nin insan prostat kanserinin ilerlemesini değerlendirmek için önemli bir belirteç olma potansiyeline sahip olduğu göstermektedir. SOX2 tümör agresifliğinin ya da artmış invazivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Serum PSA düzeyi prostat kanserinin klinik olarak lokalize hastalık aşamasında tanınmasına büyük katkı sağlar. Ayrıca uzun vadede hastalık takibin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan pratik bir belirteçtir (7). Ancak yüksek yanlış pozitiflik (yaklaşık %50) ve %15 oranında yanlış negatiflik oranı yüksektir. Hem malign hem benign bezlerde sentezlenmesi nedeniyle prostat kanseri için nonspesifik bir biyobelirteçtir (56).

Serum PSA seviyesi ile ilgili olarak birbirinden oldukça farklı sonuçlar içeren çok sayıda çalışma vardır. Comstock ve arkadaşları siklin D1 seviyesi ile PSA düzeylerini ters orantılı bulmuştur (110). Tong ve arkadaşları p21 ekspresyonunun organa sınırlı prostat karsinomlu hastalarda biyokimyasal relapsta rol oynamadığı sonucuna varmışlardır (7). Aboushousha ve arkadaşları PSA seviyesi ile SOX2 ekspresyonu arasında korelasyon bulmamıştır (125).

Çalışmamızda, PSA seviyeleri ile siklin D1, p21 ve SOX2 ekspresyonu arasında bir korelasyon yoktu. Bu sonuç PSA seviyelerinin prostat karsinomunda hücre döngüsü bozuklukları ile ilişkili olmadığı fikrini desteklemektedir.

Hücre siklusunda siklin D1-siklin bağımlı kinaz kompleksinin G1-S fazı geçişinde döngünün ilerlemesini sağlamaktadır ve siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksini inhibe edebilen olan P21'in bu noktada geçişi durdurabilmektedir. Dolayısıyla siklin D1 ve p21 arasında ters yönde korelasyon olması beklenir. Ancak çalışmamızda siklin D1 ile p21 arasında pozitif yönde korelasyon bulduk ($p=0,011$, $r=0,265$). Bu sonuç tümör supresör gen olan p21'in işlev bozukluğu ya da mutasyonu sebebiyle gen ürününün hücrede artması sonucunda ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca siklin D1'in mutasyona uğraması ve p21'e cevap vermemesi de bu sonuca neden olmuş olabilir. Her iki durumda da p21 ve siklin D1'in birlikte artış göstermesi mümkündür.

Çalışmamızda SOX2 ile p21 ve siklin D1 arasında korelasyon saptamadık. SOX2'nin hücre siklusunda siklin D ile etkileşerek hücre döngüsünü kontrol edebildiğini, SOX2 aşırı ekspresyonunun G1-S fazı geçişini desteklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca p21 aracılığıyla SOX2 gen ekspresyonunun düzenlendiği de düşünülmektedir (89-91). Ancak bulgularımız SOX2'nin prostat karsinomunda hücre siklusu proteinleriyle ilişkili olmadığı yönündedir.

Hücre siklusunda önemli rolü olan siklin D1 ve p21 genleri ile yeni bir markır olan SOX2; prostat karsinogenezine ışık tutsalar da hiçbir biyomarkırın tek başına prognostik belirteç olarak klinik kullanımı henüz kanıtlanmamıştır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla prostat karsinomunda bu üç biyomarkırın birlikte değerlendirildiği çalışma mevcut değildir. Çalışmamız bu yönüyle bir ilki temsil etmektedir. Bu markırlarının ekspresyonundaki artış prostat kanserinde bilinen kötü prognostik parametreler (Gleason skoru, perinöral invazyon, ekstraprostatik yayılım, veziküloseminalis invazyonu, patolojik evre) ile anlamlı ilişkilidir. Sonuçlarımız bu üç biyomarkırın immunohistokimyasal olarak birlikte kullanımı prostat kanserinin prognozu hakkında daha iyi bilgi verebileceğini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

2015-2021 yılları arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda prostat adenokarsinomu tanısı alan 90 olguya ait radikal prostatektomi materyalleri retrospektif olarak yeniden incelendi.

Bu çalışmada SOX2, Siklin D1 ve p21 ekspresyonlarının prostat karsinomundaki ekspresyon durumlarını, bilinen klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini ve prognoza katkısını ortaya koymayı amaçladık. Buna göre çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

1. 90 olgunun tamamı prostat adenokarsinomu tanısı almış radikal prostatektomi materyallerinden oluşmaktadır.
2. Olguların yaşları 49 ile 79 arasında değişmekte olup ortalama yaş 65.9 (± 5.9)'dur.
3. Olguların preoperatif serum PSA düzeyleri 2,9 mg/dl ile 68 mg/dl arasında değişmekte olup oldukça geniş bir aralığa sahiptir ve ortalama 13,2 mg/dl (± 11.1)'dir.
4. Çalışmamızda düşük dereceli Gleason skoruna (Gleason grup 1 ve 2) sahip 55 olgu (%61,1) bulunurken, yüksek dereceli Gleason skoruna sahip (Gleason grup 3,4 ve 5) 35 olgu (%38,9) mevcuttur.
5. 52 olguda (%57,8) karsinom organa sınırlı (pT2) iken, 19 olgunun (%21,1) evre pT3a (ekstraprostatik ve/veya mesane boynu invazyonu mevcut), 19 (%21,1) olgunun ise evre pT3b (veziküloseminalis invazyonu mevcut) olduğu görülmüştür.
6. Çalışmamızda olguların 77'sinde (%85,6) perinöral invazyon saptanmıştır. Ekstraprostatik yayılıma sahip sadece 22 (%24,4) olgu izlenmiştir.
7. Siklin D1'in Gleason skoru ve perinöral invazyon ile anlamlı ilişkisi mevcuttur. Elde edilen sonuçlar yüksek siklin D1 ekspresyonunun kötü prognozu tahmin etmede önemli bir bulgu olduğunu göstermektedir.
8. P21'in Gleason skoru ve ekstraprostatik yayılım ile anlamlı ilişkili olduğunu gözlemledik ve p21 ekspresyon artışının kötü prognostik parametrelerle ilişkili olduğu sonucuna vardık.

9. SOX2'nin veziküloseminalis invazyonu ve patolojik evre ile anlamlı ilişkiye sahip olduğunu tespit ettik. Yüksek SOX2 ekspresyonu daha kötü prognoz ve daha agresif bir seyri göstermektedir.
10. Bu markırların korelasyonlarına bakıldığında siklin D1 ve p21 arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür.
11. SOX2 ile p21 ve siklin D1 arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Sonucumuz SOX2'nin prostat karsinomu gelişiminde hücre siklusu proteinlerinden olan P21 ve siklin D1 ile ilişkili olmadığı yönündedir.
12. Bunların yanı sıra preoperatif serum PSA düzeyi ile herhangi bir markır arasında korelasyon veya ilişki saptamadık. Bu bulgu serum PSA düzeyinin hücre siklusu bozukluklarıyla ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Özetle bu çalışmada SOX2, p21 ve siklin D1'in artmış ekspresyonlarının prostat karsinomunda kötü prognostik parametreler ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu biyomarkırların prostat kanserinin prognoz tahmininde kullanılabilecek potansiyel belirteç olabileceğini ve hedefe yönelik tedavilerin gelişmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Grimm D, Bauer J, Wise P, Krüger M, Simonsen U, Wehland M, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis. *Seminars in Cancer Biology*. 2020 Dec 1;67:122–53.
2. Pereira RA, Ravinal RC, Costa RS, Lima MS, Tucci S, Muglia VF, et al. Cyclin D1 expression in prostate carcinoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47(6):515–21.
3. Matsika A, Srinivasan B, Day C, Mader SA, Kiernan DM, Broomfield A, et al. Cancer stem cell markers in prostate cancer: An immunohistochemical study of ALDH1, SOX2 and EZH2. *Pathology*. 2015 Dec 1;47(7):622–8.
4. Kregel S, Kiriluk KJ, Rosen AM, Cai Y, Reyes EE, Otto KB, et al. Sox2 Is an Androgen Receptor-Repressed Gene That Promotes Castration-Resistant Prostate Cancer. *Plos One*. 2013 Jan 17;8(1).
5. Yu X, Cates JM, Morrissey C, You C, Grabowska MM, Zhang J, et al. SOX2 expression in the developing, adult, as well as, diseased prostate. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2014 Dec 13;17(4):301–9.
6. Lin F, Lin P, Zhao D, Chen Y, Xiao L, Qin W, et al. Sox2 targets cyclinE, p27 and survivin to regulate androgen-independent human prostate cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell Proliferation*. 2012 Jun;45(3):207–16.
7. Lin Wu TT, Seng Wang J, Ping Jiaan B, Cheng Yu C, Yu-Tsai J. Role of p21 and p27 in Predicting Biochemical Recurrence for Organ-Confined Prostate Adenocarcinoma. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2007;70(1):11–5.
8. Drobnjak M, Osman I, Scher HI, Fazzari M, Cordon-Cardo C. Overexpression of Cyclin D1 Is Associated with Metastatic Prostate Cancer to Bone 1. *Clinical Cancer Research*. 2000;6:1891–5.
9. Aaltomaa S, Karja V, Lipponen P, Isotalo T, Kankkunen J, Talja M, et al. Expression of Ki-67, Cyclin D1 and Apoptosis Markers Correlated with Survival in Prostate Cancer Patients Treated by Radical Prostatectomy. *Anticancer Research*. 2006;26:4873–8.
10. Gumbiner LM, Gumerlock PH, Mack PC, Chi SG, Devere White RW, Mohler JL, et al. Overexpression of Cyclin D1 Is Rare in Human Prostate Carcinoma. *Prostate*. 1999;38:40–5.
11. Perry JE, Grossmann ME, Tindall DJ. Epidermal Growth Factor Induces Cyclin D 1 in a Human Prostate Cancer Cell Line. *Prostate*. 1998;35:117–24.
12. Gotoh A, Shirakawa T, Wada Y, Fujisawa M, Okada H, Kamidono S, et al. The growth inhibitory effect of p21 adenovirus on androgen-dependent and -independent human prostate cancer cells. *BJU International*. 2003 Aug;92(3):314–8.
13. Fizazi K, Martinez LA, Sikes CR, Johnston DA, Clifton Stephens L, McDonnell TJ, et al. The Association of p21 with Progression to Androgen-independent Prostate Cancer 1. *Clinical Cancer Research*. 2002;8:775–81.
14. Alt JR, Gladden AB, Alan Diehl J. p21Cip1 promotes cyclin D1 nuclear accumulation via direct inhibition of nuclear export. *Journal of Biological*

Chemistry. 2002 Mar 8;277(10):8517–23.

15. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*. 2016 Aug 1;43(3):279–88.
16. Francis JC, Swain A. Prostate organogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018 Jul 1;8(7).
17. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: Tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development (Cambridge)*. 2017 Apr 15;144(8):1382–98.
18. Biancardi MF, dos Santos FCA, de Carvalho HF, Sanches BDA, Taboga SR. Female prostate: historical, developmental, and morphological perspectives. *Cell Biology International*. 2017 Nov 1;41(11):1174–83.
19. Şentürk Aykut Buğra. Prostat Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi. In: Derman Tıbbi Yayıncılık. Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015. p. 1–14.
20. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th Edition. 10th ed. 2015.
21. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. Vol. 40, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2011. p. 565–75.
22. Yörükoğlu K, Tuna B. Üropatoloji . In: Üropatoloji . 2016. p. 321–437.
23. Epstein JI. Prostat Biyopsilerinin Yorumu . 2016. 16–22 p.
24. Mcneal JE. The Zonal Anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2:35–49.
25. Selman SH. The McNeal prostate: A review. *Urology*. 2011 Dec;78(6):1224–8.
26. Hammerich K, Ayala G, Wheeler T. Anatomy of the Prostate Gland and Surgical Pathology of Prostate Cancer. In: Cambridge University Press. Cambridge University Press; 2009. p. 1–10.
27. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: Implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*. 2012 Jan;60(1):142–52.
28. Mills Stacey E. Mills Histology for Pathologist. Vol. 1. 2019. 987–998 p.
29. Ittmann M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018 May 1;8(5):1–6.
30. Mcneal J. Normal Histology of the prostate cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1988;12(8):619–33.
31. Hayward SW, Cunha GR. The Prostate: Development and Physiology. *Radiologic Clinics of North America Journal*. 2000;38(1):1–14.
32. Kosova F, Arı Z. Prostat Kanseri ve Apoptozis İlişkisi. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* [Internet]. 2011;2(1):124–31. Available from: www.clinexpinvest.org
33. Yencilek F, Koca O, Kuru M. Diagnosis in Prostate Cancer. *Nuclear Medicine Seminars*. 2018 Nov 30;4(3):163–73.
34. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Vol. 8. 2016.

35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Jan;68(1):7–30.
36. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *World Cancer Factsheet*. 2012.
37. American Cancer Society. *American Cancer Society Cancer Facts & Figures 2019*. 2019.
38. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *International Journal of Urology*. 2018 Jun 1;25(6):524–31.
39. Hassanipour-Azgomi S, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Towhidi F, Jamehshorani S, Salehiniya H. Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate International*. 2016 Sep 1;4(3):118–24.
40. Khazaei Z, Sohrabivafa M, Momenabadi V, Moayed L, Goodarzi E. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide prostate cancers and their relationship with the human development index. *Advances in Human Biology*. 2019;9(3):245.
41. Türkyılmaz M, Baran Deniz E. *Türkiye Kanseri İstatistikleri 2016*. 2019.
42. Gann P. Risk Factors for Prostate Cancer. *Reviews in Urology*. 2002;4(5):3–10.
43. Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, Hiraki A, Hirose K, Sato S, et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer*. 2007 May 15;109(10):2116–23.
44. Güneş S, Bağcı H, Sarıkaya Ş. Prostat Kanseri Genetiği. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2003;20(3):152–8.
45. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Seminars in Radiation Oncology*. 2017 Jan 1;27(1):3–10.
46. Allott EH, Arab L, Su LJ, Farnan L, Fontham ETH, Mohler JL, et al. Saturated fat intake and prostate cancer aggressiveness: Results from the population-based North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2017 Mar 1;20(1):48–54.
47. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty Fish Consumption and Risk of Prostate Cancer. *The Lancet*. 2001;357:1764–6.
48. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(22):9575–8.
49. Popa GT, Carol F, Grozescu T. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *Journal of Medicine and Life*. 2017;10(1):5–12.
50. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2014;33(2–3):413–27.
51. D Merriel Garth Funston Willie Hamilton SW, D Merriel SW, Hamilton ÁW, Funston G. Prostate Cancer in Primary Care. *Advances in Therapy Journal [Internet]*. 2018;53:1285–94. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
52. Lin WY, Chang YH, Lin CL, Kao CH, Wu HC. Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget [Internet]*. 2017;8(32):52690–8. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
53. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies

- on 68 consecutive radical prostatectomies. *Journal of Urology*. 1988;139(6):1235–40.
54. Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer Update 1997. *CA Cancer Journal Clinical*. 1997;47:261–4.
55. Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat kanseri doku ve serum biyomarkırlarında güncel durum değerlendirilmesi. *Üroonkoloji Bülteni*. 2015 Jun 5;14(2):102–7.
56. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2004;22:2239–85. Available from: www.nejm.org
57. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. *J Am Med Assoc*. 2017 Jun 27;317(24):2532–42.
58. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Medical Clinics of North America*. 2017 Jul 1;101(4):787–806.
59. Şahinkanat T, Küçükduymaz F, Efe E, Koluş E, Ekerbiçer H, Bitiren M. Prostat adenokarsinomlarında iğne biyopsileri ve radikal prostatektomi materyallerinin Gleason skoru açısından karşılaştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017 Apr 24;12(1):25–30.
60. Aydın Hakan. Prostat Biyopsilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi. *Üroonkoloji Bülteni*. 2005;3:3–8.
61. Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2005;22(1):88–104.
62. Sehn JK. Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies. *Science of Medicine*. 2018;115(2):151–5.
63. Humphrey PA. Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017 Oct 1;7(10).
64. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2004 Mar;17(3):292–306.
65. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *The British Journal of Urology International*. 2002;89:538–42.
66. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samarasinghe H. Gleason grading: Past, present and future. *Histopathology*. 2012 Jan;60(1):75–86.
67. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. ISUP 2014 Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Pathology* [Internet]. 2015;40(2):244–52. Available from: www.ajsp.com
68. Karaarslan E. Prostat Kanseri Evrelemesi. *Türk Radyoloji Seminerleri* [Internet]. 2018 May 31;451–9. Available from: <https://turkradyolojiseminerleri.org/en/prostat-kanseri-evrelemesi-13170>
69. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017 May 6;67(3):245–53.
70. Crook J, Ots AF. Prognostic factors for newly diagnosed prostate cancer and their

- role in treatment selection. *Seminars in Radiation Oncology*. 2013 Jul;23(3):165–72.
71. Kato M, Kimura K, Hirakawa A, Kobayashi Y, Ishida R, Kamihira O, et al. Prognostic parameter for high risk prostate cancer patients at initial presentation. *Prostate*. 2018 Jan 1;78(1):11–6.
 72. Andrén O, Fall K, Franzén L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *Journal of Urology*. 2006 Apr;175(4):1337–40.
 73. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of extraprostatic extension independently influences biochemical recurrence-free survival: Evidence for further PT3 subclassification. *Urology*. 2015 Jan 1;85(1):161–4.
 74. Danneman D, Wiklund F, Wiklund NP, Egevad L. Prognostic significance of histopathological features of extraprostatic extension of prostate cancer. *Histopathology*. 2013 Oct;63(4):580–9.
 75. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mikuz G. Prostate carcinoma I: Prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes. *The British Journal of Urology International*. 2006 Mar;97(3):485–91.
 76. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. ISUP consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: Surgical margins. *Modern Pathology*. 2011 Jan;24(1):48–57.
 77. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Modern Pathology*. 2008 Sep;21(9):1095–100.
 78. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *Journal of Urology*. 2005;174(6):2181–5.
 79. Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samarasinghe H, et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Archiv*. 2014 Nov 27;465(6):623–8.
 80. Kozacıoğlu Z, Günlüsoy B. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Güncel Tedavi Yaklaşımları: Ürolog Yaklaşımı. *Üroonkoloji Bülteni*. 2012;11(2):124–8.
 81. Barnum KJ, O’Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods in Molecular Biology*. 2014;1170:29–40.
 82. Coffman JA. Meeting Review Cell Cycle Development given fundamental differences in animal and plant de. *Developmental Cell*. 2004;6:321–7.
 83. Cabadak H. Hücre Siklusu ve Kanser. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;9(3):51–61.
 84. Canpolat F. Hücre Siklusu ve Apoptoz. *Güncel Dermatoloji Dergisi*. 2016;1(1):11–7.
 85. Kumar V, Abbas Abul K, Aster J. Robbins Basic Pathology. 2017.
 86. Novak D, Hüser L, Elton JJ, Umansky V, Altevogt P, Utikal J. SOX2 in development and cancer biology. *Seminars in Cancer Biology*. 2020 Dec 1;67:74–82.

87. Doğan Turaçlı İ, Ekmekçi A. Kanserde yeni bir hedef haline gelen çok yönlü Sox2 geni. *Ege Journal of Medicine*. 2016;55(2):98–103.
88. Stevanovic M, Zuffardi O, Collignon J, Lovell-Badge R, Goodfellow P. The cDNA sequence and chromosomal location of the human SOX2 gene. *Mammalian Genom Journal*. 1994;5:640–2.
89. Chen J, Wang F, Lu Y, Yang S, Chen X, Huang Y, et al. CLC-3 and SOX2 regulate the cell cycle in DU145 cells. *Oncology Letters*. 2020 Dec 1;20(6):1–9.
90. Świstowska M, Gil-Kulik P, Krzyżanowski A, Bielecki T, Czop M, Kwaśniewska A, et al. Potential effect of Sox2 on the cell cycle of Wharton’s jelly stem cells (WJSCs). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;1:1–18.
91. Greer Card DA, Hebbbar PB, Li L, Trotter KW, Komatsu Y, Mishina Y, et al. Oct4/Sox2-Regulated miR-302 Targets Cyclin D1 in Human Embryonic Stem Cells. *Molecular and Cellular Biology*. 2008 Oct 15;28(20):6426–38.
92. Tchakarska G, Sola B. The double dealing of cyclin D1. *Cell Cycle*. 2020 Jan 17;19(2):163–78.
93. Montalto FI, de Amicis F. Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells Journal*. 2020 Dec 9;9(12):2648–63.
94. Xiao BD, Zhao YJ, Jia XY, Wu J, Wang YG, Huang F. Multifaceted p21 in carcinogenesis, stemness of tumor and tumor therapy. *World Journal of Stem Cells*. 2020 Jun 26;12(6):481–7.
95. Karimian A, Ahmadi Y, Yousefi B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA Repair Journal*. 2016 Jun 1;42:63–71.
96. Shamloo B, Usluer S. P21 in cancer research. *Cancers Journal*. 2019 Aug 1;11(8):1178–98.
97. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(12):1–18.
98. Carlsson S v., Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020 Nov 1;104(6):1051–62.
99. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(13):5137–41.
100. International Agency for Research on Cancer. Prostate Source: Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
101. Ben-Salem S, Venkadakrishnan VB, Heemers H v. Novel insights in cell cycle dysregulation during prostate cancer progression. *Endocrine-Related Cancer*. 2021 May 1;28(6):141–55.
102. Ahmed ES, Elnour LS, Hassan R, Siddig EE, Chacko ME, Ali ET, et al. Immunohistochemical expression of Cyclin D1 among Sudanese patients diagnosed with benign and malignant prostatic lesions. *BMC Research Notes*. 2020 Jun 17;13(1):1–6.
103. Athanasiou E, Kotoula V, Kouidou S, Kaloutsi V, Papadimitriou CS. In Situ Hybridization and Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction for Cyclin D1 mRNA in the Diagnosis of Mantle Cell Lymphoma in Paraffin-Embedded Tissues. *Modern Pathology Journal*. 2001;14(2):62–71.

104. Naitoh H, Shibata J, Kawaguchi A, Kodama M, Hattori T. Overexpression and Localization of Cyclin D1 mRNA and Antigen in Esophageal Cancer. *American Journal of Pathology*. 1995;146(5):1161–9.
105. Kashyap D, Garg VK, Sandberg EN, Goel N, Bishayee A. Oncogenic and tumor suppressive components of the cell cycle in breast cancer progression and prognosis. *Pharmaceutics Journal*. 2021 Apr 1;13(4):1–28.
106. He Y, Franco OE, Jiang M, Williams K, Love HD, Coleman IM, et al. Tissue-specific consequences of cyclin D1 overexpression in prostate cancer progression. *Cancer Research*. 2007 Sep 1;67(17):8188–97.
107. Han EKH, Lim JTE, Arber N, Rubin MA, Xing WQ, Weinstein IB. Cyclin D1 expression in human prostate carcinoma cell lines and primary tumors. *Prostate*. 1998 May 1;35(2):95–101.
108. Gupta V, Singh S, Sen R, Gill M, Sangwaiya A, Garg M, et al. Role of cyclin D1 immunoreactivity and AgNOR staining in the evaluation of benign and malignant lesions of the prostate. *Prostate International Journal*. 2014 Jun;2(2):90–6.
109. Özbek E, Mizrak B, Özbek M, Büyükerberber S, Davarci M. Cyclin-D1 protooncogen expression in prostate cancer. *Turkish Journal of Cancer*. 2000;30(1):15–23.
110. Comstock CES, Revelo MP, Buncher CR, Knudsen KE. Impact of differential cyclin D1 expression and localisation in prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 2007 Mar 26;96(6):970–9.
111. Anis I, Naguib Hosni H, Darweesh MF, el Rahman MA. Immunohistochemical expression of cyclin D1 in Egyptian patients with prostatic carcinoma. *World Journal of Medical Sciences*. 2013;8(4):306–13.
112. Shiraishi T, Watanabe M, Muneyuki T, Nakayama T, Morita J, Ito H, et al. A Clinicopathological Study of p53, p21 and Cyclin D1 Expression in Human Prostate Cancers. *Urologia Internationalis* [Internet]. 1998;61:90–4. Available from: <http://BioMedNet.com/karger>
113. Doganavsargil B, Simsir A, Boyacioglu H, Cal C, Hekimgil M. A comparison of p21 and p27 immunoexpression in benign glands, prostatic intraepithelial neoplasia and prostate adenocarcinoma. *BJU International*. 2006 Mar;97(3):644–8.
114. Milde-Langosch K, Bamberger AM, Methner C, Rieck G, Lönning TL. Expression of cell cycle-regulatory proteins Rb,p16,p27,p21, cyclin D1 and cyclin E in breast cancer: Correlations with expression of activating protein-1 family members. *Int Journal Cancer*. 2000;87:468–72.
115. Bott SRJ, Arya M, Kirby RS, Williamson M. p21 gene is inactivated in metastatic prostatic cancer cell lines by promoter methylation. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2005 Dec;8(4):321–6.
116. Digioseppe JA, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH. Communication p53-Independent Expression of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p21 in Pancreatic Carcinoma. *American journal of Pathology*. 1995;147(4):884–9.
117. Roy S, Singh RP, Agarwal C, Siriwardana S, Sclafani R, Agarwal R. Downregulation of both p21/Cip1 and p27/Kip1 produces a more aggressive prostate cancer phenotype. *Cell Cycle*. 2008 Jun 15;7(12):1828–35.
118. Abbas T, Dutta A. P21 in cancer: Intricate networks and multiple activities. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(6):400–14.
119. Erber R, Klein W, Andl T, Enders C, Born AI, Conradt C, et al. Aberrant p21 protein accumulation in Head and Neck Cancer. *International Journal of Cancer*.

1997;74:383–9.

120. Wang Y, Balan V, Kho D, Hogan V, Nangia-Makker P, Raz A. Galectin-3 regulates p21 stability in human prostate cancer cells. *Oncogene*. 2013 Oct;32(42):5058–65.
121. Matsushima H, Sasaki T, Goto T, Hosaka Y, Homma Y, Kitamura T, et al. Immunohistochemical Study of p21 and p53 Proteins in Prostatic Cancer and Their Prognostic Significance. *Human Pathology Journal*. 1998;29(8):778–83.
122. Cheng L, Lloyd R v, Weaver AL, Pisansky TM, Cheville JC, Ramnani DM, et al. The Cell Cycle Inhibitors p21 and p27 Are Associated with Survival in Patients Treated by Salvage Prostatectomy after Radiation Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2000;6:1896–9.
123. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Ala-Opas M, Kosma VM. Prognostic Value and Expression of p21 Protein in Prostate Cancer. *Prostate*. 1999;39:8–15.
124. Rigaud J, Tiguert R, Decobert M, Hovington H, Latulippe E, Laverdiere J, et al. Expression of p21 Cell Cycle Protein Is An Independent Predictor of Response to Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy. *Prostate*. 2004 Feb 15;58(3):269–76.
125. Aboushousha T, Lashen R, Abdelnaser K, Helal N, Moussa M, Omran Z, et al. Comparative expression of RAGE and SOX2 in benign and malignant prostatic lesions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019 Feb 1;20(2):615–20.
126. Huang YH, Luo MH, Ni YB, Tsang JYS, Chan SK, Lui PCW, et al. Increased SOX2 expression in less differentiated breast carcinomas and their lymph node metastases. *Histopathology*. 2014 Mar;64(4):494–503.
127. Zhang X, Yu H, Yang Y, Zhu R, Bai J, Peng Z, et al. SOX2 in gastric carcinoma, but not hath1, is related to patients' clinicopathological features and prognosis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(8):1220–6.
128. Yang F, Gao Y, Geng J, Qu D, Han Q, Qi J, et al. Elevated expression of SOX2 and FGFR1 in correlation with poor prognosis in patients with small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol [Internet]*. 2013;6(12):2846–54. Available from: www.ijcep.com/
129. Bae KM, Su Z, Frye C, McClellan S, Allan RW, Andrejewski JT, et al. Expression of Pluripotent Stem Cell Reprogramming Factors by Prostate Tumor Initiating Cells. *Journal of Urology*. 2010 May;183(5):2045–53.
130. Jia X, Li X, Xu Y, Zhang S, Mou W, Liu Y, et al. SOX2 promotes tumorigenesis and increases the anti-apoptotic property of human prostate cancer cell. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2011 Aug;3(4):230–8.
131. Li X, Xu Y, Chen Y, Chen S, Jia X, Sun T, et al. SOX2 promotes tumor metastasis by stimulating epithelial-to-mesenchymal transition via regulation of WNT/B-catenin signal network. *Cancer Letters Journal*. 2013 Aug 19;336(2):379–389