

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARININ TANISINDA VE
DERECELENDİRİLMESİNDE BCL2 VE IMP3 SALINIMININ
DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sercan Şimşek**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa Akın**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. M. Mustafa AKIN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri



Ahsen'ime...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN olmak üzere, tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa AKIN'a, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri değerli hocalarım Doç. Dr. Adile Ferda DAĞLI , Yrd. Doç. Dr. Özlem ÜÇER ve Yrd. Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Beraber çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim ve tecrübelerini benimle paylaşan arkadaşlarım Uzm. Dr. Gökhan VARLI ve Uzm. Dr. Ahmet KILIÇARSLAN'a, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan sevgili anneme ve babama, çok sevdiğim kardeşime, her zaman desteği ile yanımda olan sevgili eşim Çiğdem ŞİMŞEK'e ve varlığıyla mutluluğumuzu katlayan, moral ve motivasyon kaynağım olan canım kızım Ahsen'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık rastlanılan kanserdir. Bunlar içerisinde en sık görülen asiner adenokarsinomdur. Bu çalışmanın amacı; benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat adenokarsinomlarında (PCA), IMP3 ve Bcl-2'nin salınımını araştırmak ve bu iki belirtecin klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisiyle birlikte tanısal değerini tespit etmektir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 75 prostat adenokarsinomu ve 25 benign prostat hiperplazisi örneği çalışmaya alındı. Bu örneklerle immünohistokimyasal olarak IMP3 ve Bcl-2 belirleyicileri uygulanarak tümörün diferansiasyon derecesi arasındaki farklılıklar ve ayırıcı tanıdaki yerleri incelendi.

IMP3 ile benign prostat hiperplazisi olgularının %100'ünde, adenokarsinom olgularının ise %69,3'ünde pozitiflik görüldü. Bcl-2 pozitifliği benign prostat hiperplazisi olgularının %68'inde gözlenirken adenokarsinom olgularında hiç boyanma görülmedi. Ayrıca bazal epitelyal hücrelerde Bcl-2 boyanması izlendi.

BPH ve PCA olguları arasında IMP3 ve Bcl-2'nin boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Ayrıca IMP3 yaygınlığı ve şiddeti ile diferansiasyon dereceleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç olarak; IMP3 ve Bcl-2 belirleyicilerinin, benign prostat hiperplazisi ve prostat adenokarsinomu ayırımında faydalı olduğu, özellikle Bcl-2'nin bazal hücre belirteci olarak da BPH ve PCA ayırımında faydalı olabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Prostat, Adenokarsinom, IMP3, KOC, Bcl-2

**VALUE OF BCL2 AND IMP3 EXPRESSION IN PROSTATE
ADENOCARCINOMA DIAGNOSIS AND GRADING
ABSTRACT**

Prostate cancer is the most common cancer in men and acinar adenocarcinoma is the most frequent of all. The aim of our study is to investigate IMP3 and Bcl-2 expression in benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCA) and to determine the diagnostic value of these two markers with the relationship of clinicopathological parameters.

The study included 75 samples of prostate adenocarcinoma and 25 samples of benign prostatic hyperplasia selected from the archives of the Firat University Hospital, Pathology Department Laboratory. The samples were applied IMP3 and Bcl-2 markers by immunohistochemistry and the place of these markers in differential diagnosis and differences between tumor differentiation degree was examined.

IMP3 was found positive in 100% of benign prostatic hyperplasia cases, 69,3% of adenocarcinoma cases. Bcl-2 positive staining was not observed in any patients with adenocarcinoma and was observed 68% of patients with benign prostatic hyperplasia. In addition, Bcl-2 staining was observed in the basal epithelial cells.

There was statistically significant difference between IMP3 and Bcl-2 staining prevalence and intensity in BPH and PCA patients ($p < 0,05$). There was also significant difference between the degree of differentiation with the prevalence and severity of IMP3 ($p < 0,05$).

As a result; IMP3 and Bcl-2 markers are to be useful in separation of benign prostatic hyperplasia and prostate adenocarcinoma. Particularly, Bcl-2 as a basal cell marker would be useful in the distinction between BPH and PC.

Keywords: Prostate, Adenocarcinoma, IMP3, KOC, Bcl-2

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI.....	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ	12
1.1. Prostat Bezinin Normal Yapısı ve Gelişimi	13
1.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi.....	13
1.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi	13
1.1.3. Prostat Bezinin Fizyolojisi.....	17
1.1.4. Prostat Bezinin Histolojisi	18
1.1.4.1. Prostat Bezinin Normal Epiteli.....	18
1.1.4.2. Prostat Bezinin İmmünhistokimyasal Özellikleri.....	20
1.2. Prostat Bezinin Non-Neoplastik Hastalıkları	22
1.2.1. Nodüler Hiperplazi	22
1.2.2. Atrofi ve Postatrofik Hiperplazi	23
1.2.3. Atipik Adenomatöz Hiperplazi.....	24
1.3. Prostat Bezinin Neoplastik Hastalıkları	24
1.3.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	24
1.3.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon	25
1.3.3. Prostat Karsinomu	26
1.3.3.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	26
1.3.3.2. Risk Faktörleri	27
1.3.3.3. Morfoloji ve Histopatoloji	28
1.3.3.4. Derecelendirme ve Evreleme.....	30
1.3.3.5. Prognostik Parametreler	35
1.4. İmmünhistokimyasal Belirleyiciler	37

1.4.1. IMP3	37
1.4.2. Bcl-2	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
2.1. Olguların Seçilmesi	42
2.2. İmmünohistokimyasal Boyama.....	42
2.3. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi.....	42
2.4. İstatistiksel İnceleme	43
3. BULGULAR.....	44
4. TARTIŞMA	50
5. KAYNAKLAR	54
6. ÖZGEÇMİŞ.....	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prostat tümörlerinin histopatolojik sınıflaması	31
Tablo 2. Prostat tümörlerinin TNM sınıflaması	34
Tablo 3. Histopatolojik evreleme	34
Tablo 4. Gruplara göre olguların yaş dağılımı	44
Tablo 5. Gruplar arasındaki immünreaktivitenin istatistiksel analizi	44
Tablo 6. IMP3 ve Bcl-2'deki yaygınlık ve şiddetin BPH ve PCA gruplarında gleason skoruna göre dağılımı	45
Tablo 7. Gleason skor grupları ile parametrelerin değerlendirilmesi	49
Tablo 8. Pearson korelasyon test sonuçları	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü	15
Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi	16
Şekil 3. Gleason derecelendirme sistemi	33
Şekil 4. Gruplara göre olguların yaş dağılımı	45
Şekil 5. IMP3 ve Bcl-2'deki yaygınlık ve şiddetin BPH ve PCA gruplarında gleason skoruna göre dağılımı	46
Şekil 6. PCA'da IMP3 salınımı	46
Şekil 7. BPH'da IMP3 salınımı	47
Şekil 8. BPH ve PCA'da Bcl-2 salınımı	48

KISALTMALAR LİSTESİ

AAH	: Atipik adenomatöz hiperplazi
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
AMACR	: Alfa metil açıl- koenzim A racemase
ASAP	: Atipik küçük asiner proliferasyon
Bcl-2	: B hücreli lösemi-lenfoma 2
BS	: Boyanma skoru
CK	: Sitokeratin
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
H&E	: Hematoksilen ve eosin
HG-PIN	: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı keratin
IMP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayan protein 3
KOC	: K homolog zincir içeren protein
LG-PIN	: Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
PAH	: Postatrofik hiperplazi
PCA	: Prostat adenokarsinomu
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAP	: Prostat spesifik asit fosfataz
PSMA	: Prostat spesifik membran antijeni
RP	: Radikal Prostatektomi
Tm	: Tümör
TNM	: Tümör, Lenf düğümü, Metastaz
TUR	: Transüretral rezeksiyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Prostat kanseri dünya genelinde kanser sıklığı sıralamasında altıncı sırada yer almakta olup erkeklerde en sık görülen kanserdir (1, 2). Her yıl 320.000 yeni vaka tespit edilmekte, yaklaşık olarak da 42.000 vaka bu hastalığa bağlı olarak hayatlarını kaybetmektedir (3, 4). Tespit edilen prostat kanseri vakalarının %75'i 65 ve üzeri yaşlardadır (3, 5).

Prostat kanserinin etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin tümör patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Prostat kanserinin bu kadar yaygın görülen bir kanser olması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini doğurmaktadır. Bu sebeple prostat karsinogenezi açıklayacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde KOC (K homolog zincir içeren protein) olarak da bilinen IMP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayan protein 3), onkofetal RNA bağlayıcı proteindir (6-9). IMP ailesi, embriyogenezin erken evreleri boyunca mRNA stabilizasyonunda hücre büyümesi, hücre çoğalması ve hücre göçünde önemli bir role sahiptir (7, 8, 10, 11). Embriyogenezden sonraki dönemlerde ise salınımı sınırlıdır. Erişkin bireylerde normal olarak IMP3 salınımı plasentadaki intermediyer trofoblastlar, lenf nodu germinal merkezleri, fibroblastlar, lenfositler, intestinal ve endoservikal mukozada görülür (6, 8, 9, 12).

IMP3 salınımı, pankreas, özofagus, safra kesesi, mide, over, akciğer karsinomu ve malign plevral mezotelyoma olmak üzere pekçok tümör tipinde de bildirilmiştir (6, 8, 11, 13, 14). Bununla birlikte IMP3'ün prostat kanserindeki rolüyle ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bcl-2 anti-apoptotik bir onkogendir. Prostat hücrelerinde özellikle de androjen bağımsız olanlarda salınmaktadır (15). Programlanmış hücre ölümü prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir parametre olabilir. Bcl-2 proteini hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Bcl-2 normal prostat dokusunda bezlerin bazal hücre tabakasından salgınır, sekretuar hücrelerden salgınmaz.

Totten ve arkadaşları (16) ilk defa adenokarsinomlarda prostatik glandların bazal tabakasının kaybolduğunu tanımlamışlardır. Soler ve arkadaşlarının (17) yaptıkları bir çalışmada bilinen klasik belirteçlerin dışında prostat lezyonlarının

ayırıcı tanısında Bcl-2'nin yeni bir bazal belirteç olarak faydalı olabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinde, IMP3 ve Bcl-2'nin salınımını araştırmak ve bu iki belirtecin klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisiyle birlikte tanısal değerini tespit etmektir.

1.1. Prostat Bezinin Normal Yapısı ve Gelişimi

1.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Ürogenital sinüsten gelişmekte olan prostat bezi, ilk olarak gelişimin 9-10. haftalarında saptanabilir. Bu zaman diliminde embryonik testisten salgılanan testosteron, endodermal tomurcuğun ürogenital sinüs mezenkimi içine doğru büyümesini uyarır (18). Androjen uyarısı ile birlikte ürogenital sinüs mezenkimi, ürogenital sinüs epitelinin prostatik duktal morfogenez ve diferansiyasyonuna sebep olur. Ayrıca ürogenital mezenkim, düz kas hücrelerine diferansiye olarak epitelyal duktusların çevresini sarmaktadır (19).

Gelişimin 31-36. haftalarında, prostat bezi içinde küçük sellüler tomurcuklar ve asiner yapılanma başlar. Bu dönemde prostatın temel yapısı tam olarak gelişmiş olur. Doğum öncesi ise lobüler organizasyon gösteren asinotübüler hücre kümeleri oluşur (19).

Puberteye kadar prostat bezi dinlenme dönemine girer. Bu dönemde prostat bezi hacmi değişmez ancak duktus oluşumu ve solid tomurcuklanmalar şeklinde epitelyal morfogenez devam eder (20). Puberte döneminde ise androjen etkisi sonrası prostat boyutu hızlı bir şekilde büyür. İmmatür prostatik epitel, daha karmaşık, dallanan erişkin tipi bazal ve sekretuar hücrelere diferansiye olur. 25-30 yaşları arası prostat hacminde değişiklik olmaz. 50 yaşından sonra ise, benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle transizyonel zon genişler ve prostat boyutu hızlı bir şekilde artar (21).

1.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi küçük pelviste simfizis pubis ve arkus pubisin arkasında diafragma ürogenitalenin üzerinde mesanenin altında ve ampulla rectinin üzerinde bulunur (22). Erişkin normal prostat bezi yaklaşık 4,5x4x3 cm boyutlarında, 20 gr ağırlığında olup, mesanenin inferior kısmında yerleşimlidir ve erkek üretrasının

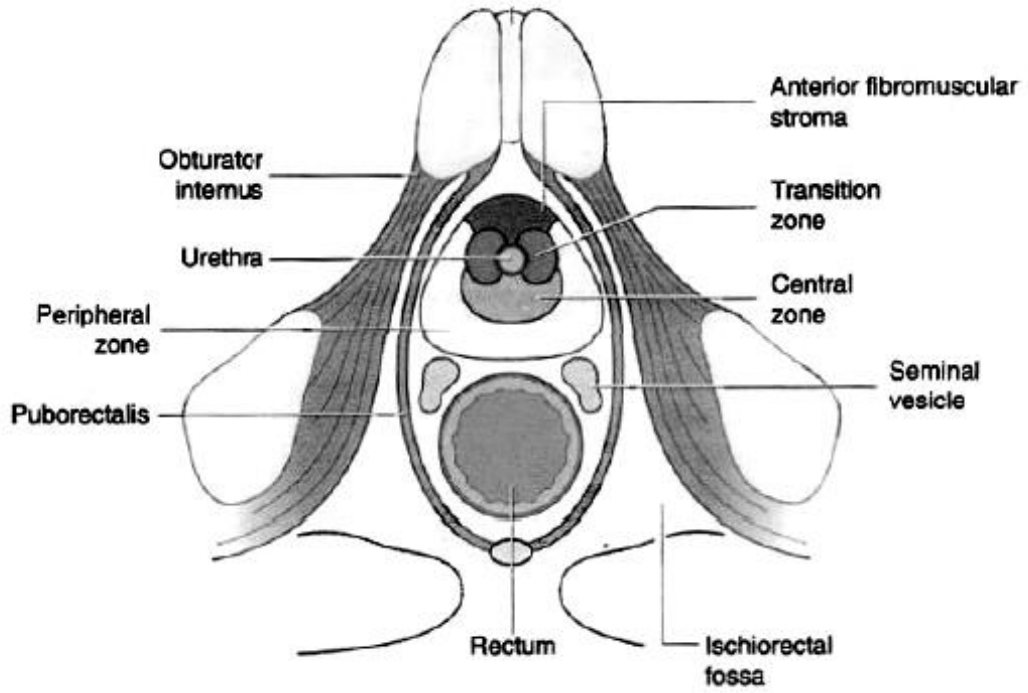
proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Prostat bezi sıkıştırılmış, ters çevrilmiş konik bir yapı olarak erkek üretrasını sarar ve mesane boynu ile devam eder. Apeksi inferiordadır ve ürogenital diyafragmanın süperior fasyasının üstünde uzanır (23).

Prostat bezinin yaklaşık %30'luk kısmı fibromüsküler doku, kalanı glandüler epitelden oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Fibromüsküler stroma içinde tübüloalveolar glandlar içermekte olup, glandlar çok sayıdaki kanalla verumontanumun her iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır (24).

Prostat bezinin anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere dört yüzü vardır. Posterior yüz, rektum ampullasından, prostatik kapsül ve Denonvilliers fasyası aracılığıyla ayrılırken, her iki vesikula seminalis ve duktus deferensin ampullası ile komşuluk yapar. Anterior yüz dar ve konveks olup simfizis pubisten 2 cm kadar uzakta bulunurken, aradaki boşluk zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ve gevşek bağ dokusuyla doludur. Anterior yüz iki adet puboprostatik ligaman yardımıyla pubis kemiğine tutunurken, inferolateral yüzlerin levator ani kasıyla komşuluğu vardır. Arada prostatik kılıflarla sarılı olan zengin ven pleksusu (lateral pleksus) bulunur.

Lowsley'in yaptığı anatomik sınıflandırmada, prostat glandi, anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral lob olmak üzere 5 loba ayrılmıştır (25). Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra Mc Neal 1968'de glandüler elemanları santral, periferik ve tranzisyonel zon olmak üzere 3; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır (26).

Anterior fibromüsküler stroma tüm prostat dokusunun %30'luk kısmını oluşturan ve özellikle anteriorda bulunan yapıdır. Glandüler yapı içermez, fibröz ve müsküler dokudan oluşur. Detrüörden köken alıp prostatik üretranın ön yarısını sarar. Bu tabaka prostatik üretranın ön yüzünde bir sfinkter oluşturur (27).



Şekil 1. Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü (28).

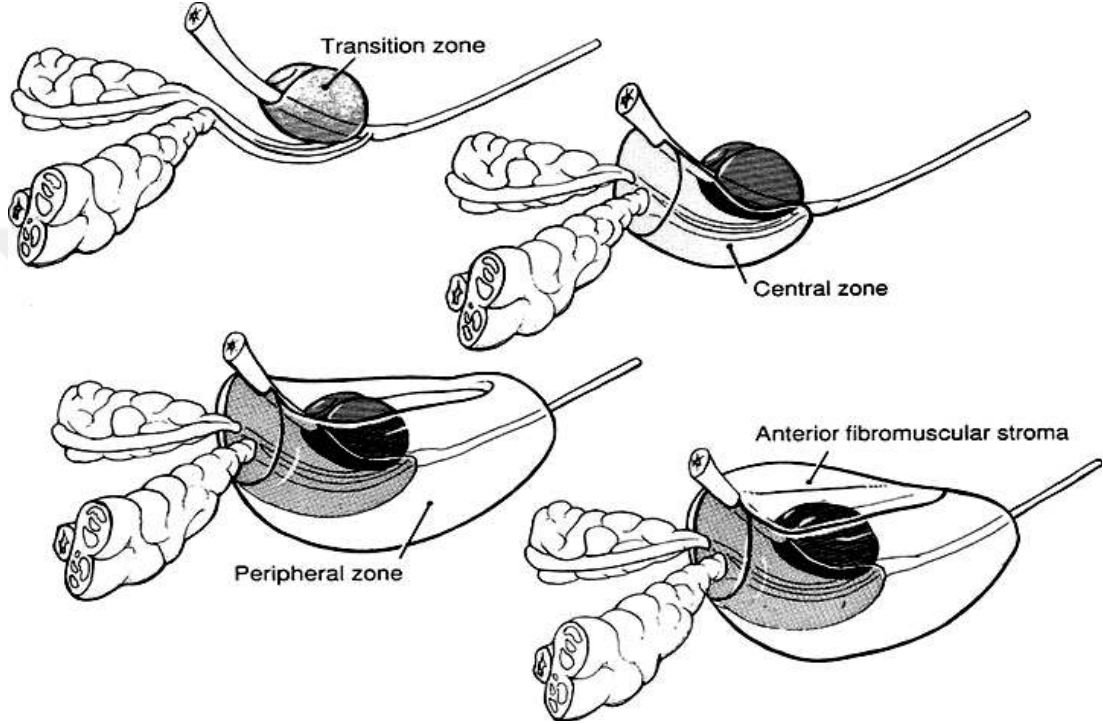
Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapı olan santral zon, glandüler yapılardan oluşur ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral seminal veziküller ve vaz deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakülatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek yine verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge, bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf bir alandır (29).

Transizyonel zon proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede küçük bir grup glanddan oluşur ve tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. BPH'nin tümü buradan kaynaklanır. Prostat kanserinin %10-20'si transizyonel zondan çıkar. BPH

geliştikten sonra kapladığı alan artar. Komşuluğundaki santral ve periferik zonlardan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır.

Periferik zon prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %75'i burada bulunur. Karsinomların %75-80'i bu zondan çıkmaktadır. Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölgedir.



Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi (28).

Prostat bezinin arteriyel kan akımı esas olarak hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer, periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler (30). Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (23).

Prostat bezinin venleri Santorini pleksusuna drene olurlar. Derin dorsal ven, penisi Buck fasyasının altında her iki korpus kavernosumun arasında terk eder ve ürogenital diafragmayı perfore ederek üç büyük dala ayrılır; superfisiyel dal, sağ ve sol lateral venöz pleksuslar (31).

Prostat bezinden ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler (30,32).

Prostat bezinin sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de inerve ederler. Parasempatikler ise prostatın müsküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri inerve ederler (23).

1.1.3. Prostat Bezinin Fizyolojisi

Prostat bezi ejakulatın % 30'unu oluşturan, içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar (33). Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemektedir. Ancak, sitratin ozmotik dengenin sağlanmasında, çinkonun immünitede bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir (34). Prostatik asit fosfatazın (PAP) semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmektir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

1.1.4. Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat glandüler ve epitelyal komponentlerden oluşan karma bir organdır. Bu iki farklı komponent tek ve ortak bir kapsül altında makroskopik olarak birbirinden ayırt edilmesi mümkün olmayacak şekilde füzyon yapmış halde bulunmaktadır. Nonglandüler komponent özellikle anterior konveksitede olmak üzere prostat bezinin anteromedialinde yoğunluk göstermektedir. Glandüler komponent ise bir disk şeklinde lateral kanatlarla beraber anteriorda kıvrılarak nonglandüler komponenti kısmen çevrelemektedir (35).

1.1.4.1. Prostat Bezinin Normal Epiteli

Prostat bezi epiteli üç temel hücre tipinden oluşur: sekretuar hücreler, bazal hücreler, nöroendokrin hücreler (36). Bu hücre gruplarına ek olarak immünohistokimyasal olarak tespit edilebilen intermediyer hücre grubu da bulunmaktadır. CK 5 ve CK 18 ile hepatosit büyüme faktörü reseptörü c-MET'i ekspres ederler (36).

Sekretuar lüminal hücreler, küçük yuvarlak nükleuslu, küçük nükleollü, ince granüler kromatin paternine sahip, soluk- şeffaf sitoplazmalı kübik veya kolumnar hücrelerdir. Proliferatif aktiviteleri çok düşüktür. İmmünohistokimyasal olarak PSA, PAP, androjen reseptörlerini; histokimyasal olarak asidik mucusu sekrete ederler. Bunun yanı sıra CK 8/18 pozitif olup CK 5/14 ve p63 negatiftir.

Bazal hücreler bazal membran üzerine yerleşmiş ince, basıklaşmış hücre grubu olarak izlenirler (37). Bazal hücreler prostat epitelinde en yüksek proliferatif aktiviteyi gösterirler. Sekretuar hücreler için rezerv hücreler olduğu düşünülmektedir (38). İnfarktüs sonrası skuamöz metaplazi yada sklerozan adenozise bağlı myoepitelyal diferansiyasyon gösterebilirler. EGFR bazal hücrelerde izlenmiş olup, sekretuar hücrelerde tespit edilememiştir. Bu nedenle de bazal hücrelerin epitel proliferasyonunun kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir (39). Bazal hücreler immünohistokimyasal olarak HMWK (34β-E12 klonu) ile pozitifdir. Bu immünohistokimyasal belirteç bazal hücre tabakası bulundurmeyen adenokarsinom vakalarını, bazal tabakası bulunan benign asiner proliferasyonlarından ayırmada kullanılır. İkinci bir bazal hücre belirteci ise nükleer bir protein olan p63'tür. 34β-E12 ve p63'ten oluşan bazal hücre kokteyli, her bir immünohistokimyasal belirtecin tek başına kullanılması ile karşılaştırıldığında, bazal hücrelerin tespiti açısından daha yüksek duyarlılık göstermektedir (40, 41). Ayrıca bazal hücreler sekretuar ve

intermediyer hücrelerden farklı olarak p63 gibi CK 5-14 ekspresyonu da yaparlar. Bazal hücreler PSA, PSAP, androjen reseptörü, CK 8-18 ve müsinini ya içermezler ya da çok düşük miktarlarda içerirler. Prostat bezi stromasının düz kas liflerinden ileri derecede zengin olması nedeniyle, bazal hücreler myoepitelyal diferansiyasyon göstermezler (36).

Prostat epitelinde en nadir rastlanan hücre tipi nöroendokrin hücrelerdir. Rutin H&E boyalı kesitlerde genellikle seçilemezler. Ancak eozinofilik granülleri bulunan hücreler nadiren fark edilebilir (42). Prostat bezinde nöroendokrin hücre fonksiyonu kesin olarak anlaşılamamış olup, endokrin-parakrin düzenleyici rolleri ile büyüme ve gelişmede rol aldıkları düşünülmektedir. Androjen baskılayıcı tedaviler, nöroendokrin hücrelerin sayısında ve dağılımında değişikliğe neden olmamaktadır (43). İmmünohistokimyasal olarak PSA ve androjen reseptörlerini birlikte eksprese etmeleri nedeniyle prostatik nöroendokrin ve epitelyal hücrelerin temel hücresi olduğunu düşündürmektedir. Nöroendokrin hücreleri göstermede kullanılan en iyi immünohistokimyasal belirteçler, seratonin ve kromogranindir (42, 44).

Prostatik sekretuar epitel sitoplazmasında nadiren lipofuskin ve melanin benzeri bir pigmentten oluşan sitoplazmik pigmentler görülmektedir (45). Lipofuskin, prostat epitelinin endojen hücresel yan ürünlerinden oluşmaktadır (46). Lipofuskin granülleri H&E boyamada altın sarısı-kahverengi izlenirken histokimyasal olarak D-PAS, Masson- Fontana, Kongo kırmızısı ve Oil-red-O boyaları ile izlenebilir. Benzer bir pigment seminal veziküller, ejakülatuar duktus epitel, HG-PIN ve adenokarsinomda da izlenebilir. Bu nedenle iğne biyopsi örneklerinde adenokarsinoma komşu olan seminal veziküllerde tümör invazyonu açısından ayrımının yapılması önem taşır. Normal prostat epitel ve stroması da melanin benzeri bir pigment içerebilir (36).

Benign prostat asinusları intraluminal olarak müsin, dejenere epitel hücreleri, kristaloidler, proteinöz debri, korpora amilasea, kalkül ya da spermatozoa içerebilir (47, 48). Neoplastik asinoslarda görülebilen nötral müsin histokimyasal olarak D-PAS ile asidik müsin ise histokimyasal olarak Alcian blue PAS, pH 2,5 ile tespit edilir (49). Bunun yanı sıra asidik müsin prostat kanserleri için spesifik değildir; müsinöz metaplazi, sklerozan adenozis, atipik adenomatöz hiperplazi ve HG-PIN gibi nonneoplastik ya da prekanseröz lezyonlarda da izlenebilir. Benign prostat

asinuslarında % 78' in üzerinde korpora amilasea içeren luminal sekresyonlar bulunabilir. Ancak adenokarsinom içeren prostat iğne biyopsilerinde bu oran % 0.4' ün altındadır (48). Korpora amilasea, kalsifiye olabilen, yuvarlak konsantrik tabakalanma gösteren hiyalen eozinofilik materyaldir. Bu oluşum, 20-40 yaş arası erkeklerde prostat bezlerinin %25'inde görülür, karsinomlarda nadirdir. Epitel hücrelerinin deskuamasyonu ve dejenerasyonu ile ilişkili oldukları düşünülmektedir.

Cowper bezleri küçük, uniform, sıkıca paketlenmiş asinuslardan oluşan üretral bezlerdir. Apikal müsinoz sitoplazmalı, bazalde lokalize küçük nükleuslu, belli belirsiz nükleollü, sitolojik olarak benign hücrelerle döşelidir. Özellikle iğne biyopsilerinde, adenokarsinomla ayırıcı tanıya girer. Bu bezler histokimyasal olarak müsün, immünohistokimyasal olarak SMA pozitif olup PSA ve PSAP negatiftir (50).

1.1.4.2. Prostat Bezinin İmmünohistokimyasal Özellikleri

Prostat patolojisinde immünohistokimya diğer birçok organda olduğu gibi önemli bir yardımcı metottur. Rutinde en sık başvuru alan belirteçler PSA, PSAP, alfa metil açıl-koenzim-A racemase (AMACR), HMWK ve p63'tür (40).

Prostat spesifik antijen (PSA): PSA, insan glandüler kallikrein ailesine ait bir serin proteazdır (51). Neredeyse tamamen prostatın duktal ve asiner hücrelerine spesifik bir üründür. Normal, hiperplastik ve malign prostat epitelinde immünohistokimyasal olarak saptanabilir (52). PSA yüksek dereceli prostat karsinomunu ürotelyal karsinomdan, kolon karsinomundan ve lenfomadan ayırmada oldukça yardımcıdır (53, 54). Ayrıca primeri bilinmeyen metastatik karsinom vakalarında da prostat kökenini gösterecek bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak matür teratom, kadında periüretral gland karsinomu, mesane villöz adenomu ile adenokarsinomu ve erkeklerde tükrük bezi karsinomları gibi sınırlı sayıda prostat dışı tümörün de PSA pozitif olabileceği bilinmelidir (36). Normal ve hiperplastik epitelde sekretuar hücrelerin apikal sitoplazması üniform olarak PSA pozitif iken, bu boyanma paterni adenokarsinomlarda, tümör diferansiasyonundaki azalmayla birlikte azalır, hatta kaybolabilir (40, 54, 55).

Prostat spesifik asit fosfataz (prostatik asit fosfataz/PSAP/PAP): Normal prostatik epitelde ve prostat karsinomunda pozitif olan bir belirteçtir (51). Yüksek dereceli prostatik karsinomlarda özgüllüğü, PSA'dan daha düşüktür ve boyanma özelliği PSA'ya göre değişkenlik gösterdiğinden kullanımı kısıtlıdır (56, 57).

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA): Membran ilişkili bir glikoprotein olan PSMA, prostatik doku dışında santral ve periferik sinir sistemi, ince barsak ve tükürük bezi epitelinde pozitif olabilen bir belirteçtir (51). Benign-premalign-malign lezyonlarda, boyanan hücre sayısı lezyon sıralamasına göre artmaktadır. Ayrıca karsinomlarda tümör derecesi ve evresi arttıkça, ekspresyonu artar (58). Özellikle hormon dirençli vakalarda ekspresyonunun devam etmesi PSMA'yı tümör primerini prostat olarak belirlemede oldukça değerli kılmaktadır (59, 60). Ancak özellikle mesane adenokarsinomlarının yaklaşık olarak %11 inde sitoplazmik ve daha az oranda membranöz boyanma saptanması, metastatik karsinom vakalarının ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken önemli bir bilgidir (61).

Alfa metil açil-koenzim-A racemase (AMACR/P504S/Racemase): Dalli zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda görev alan bir enzim olan AMACR, prostat karsinomu yanı sıra, diğer karsinomlarda da pozitif olmasına karşın AMACR'ın daha çok neoplastik-nonneoplastik prostat lezyonlarının ayırımında kullanılması nedeniyle bu durum çok sorun yaratmamaktadır. Normal prostatik epitelde az da olsa eksprese edilir (40). Buna karşın AMACR konvansiyonel karsinomlarda %97-100 oranında pozitifdir (51). Prostatik adenokarsinom için %97 duyarlılık ve %92 özgüllüğe sahip olup (62), negatif ve pozitif prediktif değerleri %95'tir. Foamy gland, atrofik ve psödohiperplastik gibi nadir görülen adenokarsinom tiplerinde ekspresyonu daha zayıf ve daha heterojendir (51).

Keratin 34βE12 (Yüksek molekül ağırlıklı keratin/keratin903/HMWK): Bazal hücreler için spesifik anti-keratin 34βE12, prostatik glandların bazal hücrelerinin tamamını boyar. Sekretuar ve stromal hücrelerde ise boyanma izlenmez (36). Bazal tabaka neoplastik hücrelerin stromal invazyonunu engelleyen bir bariyer görevi görmektedir. HG-PIN olgularının %56'sında, daha çok karsinom alanlarına komşu odaklarda olmak üzere bazal hücre tabakasında dağılma söz konusudur (36). PIN derecesi arttıkça bazal tabakadaki dağılma oranı da artmaktadır. HGPIN olgularının %52'sinde, bazal tabakanın en az 1/3'ü azalmaktadır (36). Bu durum, iğne biyopsilerinde PIN ve karsinom odaklarının ayırımında zorluk yaratmaktadır. Aynı zamanda inflamasyon, atipik adenomatöz hiperplazi ve post-atrofik hiperplazi gibi non-neoplastik durumlarda da bazal tabakada dağılma görülebilmektedir (63).

p63: Nükleer bir protein olan p63 tanıda oldukça faydalı bir bazal hücre belirtecidir. HMWK'dan çok az farkla da olsa, duyarlılığı daha yüksektir (64-66). Nükleer boyanma gösteren bir belirteç olması pratik uygulamada değerlendirilmeyi kolaylaştırır. Ancak, PIN gibi bazal hücre sayısının azaldığı lezyonlarda, kesit seviyesinde nükleusun bulunmama olasılığı nedeniyle seri kesitlerin de dikkatlice incelenmesi önemlidir.

İnsan glandüler kallikrein'i (hK2): İnsan kallikrein ailesi, 3 ana üyeden oluşmaktadır: hK1, hK2 ve hK3 (67). hK2 ve PSA'nın mRNA'sı öncelikle prostatik epitelde lokalizedir ve androjenler ile kontrol edilmektedir (68, 69). Benign-premalign-karsinom transformasyonunda hK2 ekspresyonunun yaygınlığı ve yoğunluğu artmaktadır (36). Gleason skor (GS) 4 ve GS5 vakalarda neredeyse her hücrede pozitiflik gözlenirken, tümör derecesi düştükçe daha zayıf şiddette bir boyanma ortaya çıkmaktadır (70).

Protein (P501-S): Benign ve neoplastik prostat dokularında eksprese edilen, golgi cisimciğine lokalize bir proteindir (51). Hücrenin golgi bölgesine uyan alanda boyanma izlenir ve boyanma yüksek dereceli tümörler ve metastatik olgularda da devam etmektedir (51). Bir çalışmada prosteyinin immünhistokimyasal olarak metastatik karsinom vakalarında %99 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir (71).

1.2. Prostat Bezinin Non-Neoplastik Hastalıkları

Prostat bezinin non-neoplastik hastalıkları başlıca inflamatuvar durumlar, non-neoplastik metaplazi, hiperplazi ve nodüler hiperplazi, benign neoplastik durumlar ve tedavi ilişkili değişiklikler olarak sınıflanabilir (36).

1.2.1. Nodüler Hiperplazi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) erkekleri en sık etkileyen hastalıklardan biridir ve görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. Kırk yaş altında az sayıda erkekte gözlenirken, 80 yaş üstü erkeklerde histolojik BPH bulguları %80 sıklıkta görülür (72). BPH için etyolojik risk faktörleri yaş ve androjen varlığıdır (73). Moleküler patogenezi tam olarak ortaya çıkarılamamış olmasına rağmen, epitel-stroma arasındaki hücresel ilişkiler ve çeşitli büyüme tetikleyici faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülmektedir (74).

Nodüler formda epitelyal ve stromal hiperplazi, BPH'nın en sık görülen histopatolojik tanısal karşılığıdır (72). Her türlü prostat biyopsi örneğinde sıradan nodüler hiperplazi ile karşılaşılabilir. Ancak prostat iğne biyopsileri çoğunlukla transizyonel zondan örnekleme içermediğinden, bu tür biyopsilerde daha az sıklıkta karşımıza çıkar (72).

Mikroskopik olarak saf stromal hiperplazi ya da epitelyal-stromal hiperplazi bir arada izlenebilir. Büyük ve iyi gelişmiş glandüler nodüller, küçük büyütmeden, hatta makroskopik olarak çıplak gözle bile kolaylıkla seçilebilir. Histopatolojik olarak epitel, kompleks dallanan bir yapılanma gösterir. Birçok nodülde var olan duktuslardan tomurcuklanan yeni glandların geliştiği gözlenebilir. Değişik boyut ve şekillerdeki glandlarda papiller yapılanmalar, luminal ondülasyonlar ve dallanmalar epitelyal hiperplazinin bulguları arasındadır. Hiperplastik glandlar yüksek kolumnar hücreler ve bazal tabaka hücreleri ile döşelidir.

1.2.2. Atrofi ve Postatrofik Hiperplazi

Atrofi, hiperkromatik nükleuslu basıklaşmış epiteli bulunan küçük, şekli bozulmuş glandlar ve stromal fibrozisten oluşan, mikroskopik olarak sık izlenen bir bulgudur (75). Sıklıkla idiyopatik olup, yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır. Mikroskopik olarak sitoplazmik bazofili ve asiner yapının bozulmasından dolayı küçük büyütmede adenokarsinom ile karıştırılabilir. Sitoplazmik daralma ve nükleer hiperkromazi nedeniyle nükleus/sitoplazma oranı artmıştır. Atrofi odaklarında AMACR ekspresyonu %31 oranında tespit edilmiştir. Bu nedenle atrofiyi, atrofik patern prostatik adenokarsinomdan ayırmada AMACR yetersiz kalmaktadır. Atrofi, proliferatif intermediyer hücrelerden oluşmaktadır (76).

Postatrofik hiperplazi (PAH), komplet atrofinin, sklerotik ve basit atrofi ile beraber 3 alt tipinden birini oluşturmaktadır. PAH, hiperplaziye gitmiş atrofik epiteli tanımlar. Görülme sıklığı iğne biyopsilerinde %2-4, prostatektomi materyallerinde ise %13-78 arasında değişmektedir (77-79). PAH genelde periferik zonda izlenmekte olup, sıklıkla diğer atrofi tipleri ile birliktelik gösterir. Mikroskopik olarak santralinde bir duktus içeren, lobüler sınırlara sahip, küçük, düzenli sayılabilecek sıkışık asinuslardan oluşur. Asinuslar genelde küçük, oval yuvarlak şekilli olup şekil ve boyut olarak farklılık gösterebilmektedir. Asinus epiteli basıklaşmış kübik hücrelerden oluşur ve lümenal epitelyal hücreler hafifçe irileşmiş, ince granüler

kromatin paternine sahip, tek nükleollü nükleuslar ile karakterlidir. Komplet atrofinin tüm tiplerinde izlenen stromal elastozis adenokarsinomun ayırıcı tanısında kullanılabilen bir bulgudur (80).

1.2.3. Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Prostat içindeki küçük asinüslerin odaksal proliferasyonu olan atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), 20-40 yaş arasında görülür ve sıklığı %19,6'dan (transüretral rezeksiyon materyali) %24'e kadar (otopsi serileri) değişir (81). Prostatın her yerinde görülmekle beraber genellikle apeks, geçiş bölgesi ve periüretral bölgede izlenir (82).

AAH'de küçük bez proliferasyonu vardır ve bu proliferasyon genelde geçiş bölgesinde, sıklıkla nodülün periferinde görülür. Nodüler hiperplazi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İyi diferansiye adenokarsinomdan, nükleol belirginliğinin çok daha az olması ve parçalı bir bazal hücre tabakasının varlığıyla ayrılır (83).

1.3. Prostat Bezinin Neoplastik Hastalıkları

1.3.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIN ilk defa 1960 yılında tanımlanmış, 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri oluşturulmuştur. Başlangıçta PIN1, PIN2 ve PIN3 olmak üzere 3 alt kategoride tanımlanmış ve daha sonra PIN1; düşük dereceli PIN, PIN2 ve PIN3: yüksek dereceli (HG-PIN) olarak gruplandırılmıştır (84).

HG-PIN, prostatik duktus ve asinilerin neoplazik transformasyonu olup sekretuar epitelde intraluminal proliferasyon, yapısal ve nükleer atipi ile karakterizedir. Hemen daima büyük ve orta boy bezler tutulup epitelde stratifikasyon, iri, hiperkromatik nükleus ve nükleol belirginliği ile kendini gösterir. HG-PIN için 4 ana yapı tanımlanmıştır. Bunlar düz, mikropapiller, kribriform ve tomurcuklanma şeklinde olup bunlar dışında nadir görülen köpüksü, taşlı yüzük ve müsinöz tipleri de vardır (85).

HG-PIN tek başına PSA'yı yükseltmez. HG-PIN'in prostat biyopsilerinde görülme oranı %4-6 (86), TUR materyalindeki oran %2 (87), RP materyalindeki görülme oranı ise %85-100 (88) dür. TUR materyalinde daha az görülmesinin nedeni HG-PIN'in periferik zon lokalizasyonlu olmasıdır. HG-PIN'in yaşla birlikte görülme yüzdesi artar. HG-PIN saptanmış olgularda PSA seviyesi, USG bulgusu ve parmakla

rektal muayene sonuçlarına bakılmaksızın yeniden biyopsi yapılmalıdır. İzole HG-PIN olan hastalarda biyopsi tekrarında karsinom çıkma oranı %23-35 arasındadır (89). HG-PIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında biyopsi tekrarında kanser çıkma oranı %53'lere çıkmaktadır (90). Multifokal PIN varlığı, tek odaklı PIN varlığına göre yüksek kanser saptanma riski taşır (91). Özellikle HG-PIN hacmi önemli olup, yaygın ya da çok odaklı HG-PIN'lerde biyopsi tekrarı yapılmalıdır (92).

Netto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 ve daha fazla kadranda HG-PIN saptananların biyopsilerinde %39 prostat kanseri saptanmıştır (93). Bu hastalarda tekrar biyopsinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, izole HG-PIN'i rebiyopsi kriteri olarak kabul etmemektedir. Ancak, HG-PIN çok odaklı ise prostat kanser riski belirgin derecede arttığından dolayı erken rebiyopsi önerilmektedir (94).

1.3.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon

Patologlar dışındaki birçok kişi iğne biyopsisinde prostat karsinom tanısının son derece net ve açık olduğunu düşünür, fakat gerçek böyle değildir. İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glandüler atipi, malignite için kuşku atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır (95).

ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ve tanı konulamayan küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konulamamış adenokarsinom grubunu içerir (96, 97).

Atipik küçük asiner proliferasyon prostat biyopsilerinde %5 oranında bulunur (98). ASAP olarak rapor edilmiş olguların biyopsi tekrarlarında ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır (95). Bu oranın HG-PIN alanına komşu ASAP olgularında %53'lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden HG-PIN olgularının biyopsi tekrarında karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (97, 99).

Atipik bezlerin histolojik özelliğinin, serum PSA seviyesinin ve ASAP'lı odak sayısının tekrar yapılan biyopsilerde karsinom çıkma olasılığı ile ilişkileri yoktur (100). ASAP tanısı alan bir hasta mutlaka tekrar biyopsiye gitmelidir. Tekrar biyopsilerin ASAP' lı alana yoğunlaşması gerekmele birlikte, lateral periferel zon, transizyonel zon ve diğel alanları da içermelidir. Genellikle atipik tanısı alan bölgeden üç kor, komşu alanlarından iki kor alınması önerilmektedir (100, 101).

1.3.3. Prostat Karsinomu

Prostat karsinomu, günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Hastalığa yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen, özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Çoğunlukla, biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan geç semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. PCA'da klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceğı birçok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten, agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişebilmektedir.

1.3.3.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık görülen kanser haline gelmiştir. İnsidansı Batı toplumunda diğel dünya ülkelerine göre daha yüksektir. Mortalite oranı da coğrafi farklılıklar gösterir. Prostat kanserine bağı mortalite en sık İskandinav ülkelerinde görülür (102). Prostat kanseri Amerika'da kansere bağı ölümlerde 55-74 yaş grubunda üçüncü, 75 yaş üst grupta ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (103). Türkiye'de ise insidansı 6.sırada yer alırken kansere bağı mortalite nedenleri arasında 3.sırayı almaktadır (104).

Prostat kanserinin bu kadar sık görülmesine rağmen bir diğel özelliğı de birçok vakada klinik belirti vermeden bulunabilmesidir. Otopsi serilerinde 20 yaşındaki erkeklerin yaklaşık %20'sinde, 50 yaşında %30'unda, 80 yaşındaki erkeklerin ise %70'inde kanser odaklarına rastlanmaktadır (105).

Epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin muhtemel etyolojisinde en az 4 faktörün etkili olabileceğini göstermektedir. Bunlar; genetik yatkınlık, hormonal etki, enfeksiyon, diyet ve çevresel faktörlerdir. Prostat kanseri için bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunlar; kesin risk faktörleri (yaş, aile hikâyesi, ırk), olası risk

faktörleri (diyetle alınan yağ, hormonlar) ve potansiyel risk faktörleri (vazektomi, kadmiyum, vitamin A, vitamin D) olarak sayılabilir.

1.3.3.2. Risk Faktörleri

Prostat kanserlerinin %95'i 45–89 yaşları arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 72 olarak belirlenmiştir (106). Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arasında ise 1/8'dir (74, 107). Otopsi çalışmalarında yaşı 50'nin üzerinde olan erkeklerin yaklaşık %30'unda, yaşı 80'in üzerinde olan erkeklerin %60-70'inde insidental prostat kanseri tespit edilirken, yaşam boyunca erkeklerin %10'unda klinik olarak prostat kanseri gelişmektedir (108).

Prostat kanseri insidansında ve prognozunda ırksal faktörlerin etkisi büyüktür. Yapılan otopsi çalışmalarında gizli prostat kanseri prevalansında ülkeler arası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. ABD'de siyah ırktaki erkeklerde 272/100.000 oranında prostat kanseri görülürken beyaz ırkta bu oran 169/100.000'dir (109). Asya ırklarında bu oran daha da düşmektedir. Örneğin Çin'de bu oran 2,9/100.000 olarak bildirilmektedir (110). Bu noktada Türkiye'de tespit edilen 35/100.000 insidans oranının iki uç arasındaki değer olduğunun altı çizilmelidir (111). Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (106, 112). Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, D ve selenyumun prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

Birinci derece yakınında prostat kanseri gelişen erkeklerde prostat kanseri gelişme riski 3-4 kat artmaktadır. Birinci dereceden iki yakınında prostat kanseri mevcutsa bu risk 5-11 kat artmaktadır (113, 114) 2006 yılında yapılan Hollanda kaynaklı bir çalışmada 20000 erkek prostat kanseri açısından taranmış ve aile öyküsü prevalansı %6,8 olarak saptanmıştır. Aile hikâyesi olan grupta prostat kanseri saptama oranı %7,7, sporadik olan grupta bu oran %4,7 olarak bildirilmiştir (115). Östrojenin prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olmadığı, prostat kanseri tedavisinde östrojenin etkisini LH supresyonu üzerinden yaptığı bilinmektedir. Serum testosteron düzeylerinin belirlendiği kontrollü çalışmalarda, prostat kanseri ile seks steroid hormonları arasında belirgin ilişki gösterilememiştir (106).

Vazektomili hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı, bazı çalışmalarda prostat kanserine yakalanma yaşının 35'e indiği gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitenin de kansere yakalanma riskini azalttığı gösterilmiştir.

1.3.3.3. Morfoloji ve Histopatoloji

Prostat karsinomu çoğu olguda (%70) bezin periferik bölgesinden kaynaklanmakta ve klasik olarak posterior lokalizasyonlu olup rektal muayenede tespit edilir. Başlangıçta multifokal olan tümör daha sonra birbirleriyle birleşerek tek bir kitle oluşturur. Seri kesitlerde tümör dokusu karakteristik olarak granüler ve serttir. Tümör genellikle çevre dokudan daha sarıdır ve bu nedenle belirgindir, ancak gri-beyaz olduğunda çevre dokudan ayırt edilemez (116, 117).

Lezyonlar genellikle, histolojik olarak iyi tanımlanan ve rahatça görülen bez yapılarıyla karakterize adenokarsinomlardır. Prostatik adenokarsinomların tanısında, yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intralüminal özellikler önemli yere sahiptir. Ancak karsinom taklitçisi benign ya da malignite öncüsü lezyonlarda da bu özellikler izlenebilir. Ancak perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller) ve glomerülasyon tümöre özgün özellikler olarak bildirilmektedir. (118).

Yapısal özellikler; gland oluşturan prostatik karsinomda, tipik olarak normal prostatik dokudan daha kalabalık glandüler yapılanmalar izlenir. Adenokarsinom hücrelerinin gelişigüzel dağılımı tipiktir. Birbirine dik uzanan gland formasyonları ya da düz kas bantları ile birbirinden düzensiz şekilde ayrılmış glandlar ya da büyük glandlar arasına girmiş küçük glandüler yapılanmalar infiltrasyon göstergesidir. Glandüler diferansiyasyonun giderek azalması ile oluşan kribriform yapılanmaların ve kaynaşmış glandların ortaya çıkması lezyonun invaziv karakterinin tanınmasını kolaylaştıran özelliklerdir. Tabakalar, hücre kordonları ya da izole tek tek hücreler şeklinde tümöral hücrelerin izlenmesi diferansiyasyon kaybı göstergeleridir. Tanımlanan bu yapısal büyüme paternleri prostat karsinomlarının derecelenmesinde kullanılan anahtar özelliklerdir.

Nükleer özellikler: Prostat karsinom hücrelerinin nükleer özellikleri, normal prostat epitel nükleusundan ayrılamayacak kadar normale yakın bir görünüm ile ciddi derecede atipi arasında değişkenlik gösterebilir. Ancak nükleer atipinin derecesi genellikle yapısal diferansiyasyon derecesi ile korelasyon gösterir. Çoğu prostat karsinomunda çevredeki normal prostat glandları ile karşılaştırıldığında,

kolaylıkla farkedilebilen sitolojik değişiklikler mevcuttur. Belirgin nükleol varlığı ile birlikte nükleer irileşme sık izlenen bir bulgudur. Ancak bazı karsinom hücrelerinde nükleol belirginliği olmadan nükleer hiperkromazi ve nükleer irileşme izlenebilir. Glandüler yapıların tamamen ortadan kalktığı tümörlerde bile nükleus boyutu ve şekilleri birbirinden çok az farklılık gösterir. Nadiren çok ileri evre ve yüksek dereceli tümörlerde belirgin nükleer pleomorfizm gözlenir. Düşük dereceli tümörlerde mitoz nadir olmakla birlikte, yüksek dereceli tümörlerde göreceli olarak sık izlenebilir.

Sitoplazmik özellikler: Adenokarsinom glandları ondülasyon ve sitoplazmada dalgalanma içermeyen kesintili kıvrıntılar ve keskin lüminal kenarlara sahiptir. Buna karşın benzer boyuttaki benign glandların lüminal yüzleri papiller içe katlanmalar ile irregüler şekildedir. Apikal tomurcuklanma, hem benign hem de malign glandlarda izlendiğinden ayırıcı tanıda yardımcı değildir. Düşük dereceli prostat karsinomlarında sitoplazma benign glandlara benzer şekilde sıklıkla soluk-şeffaf görünümündedir. Ancak amfofilik sitoplazma neoplastik glandlar için tanısall bir bulgudur. Bazı benign glandlarda bulunmasına karşın malign hücrelerin sitoplazmalarında lipofuskin bulunmaz.

İntralüminal özellikler: Prostat karsinomlarında izlenebilecek diğerk bir bulgu da prostatik kristaloidlerdir. Kristaloidler yoğun eozinofilik, kristal benzeri, çok kenarlı geometrik şekillerde ya da çubuk şeklinde yapılardır. Karsinom için tanısall olmamakla birlikte benign glandlardan çok malign glandlarda izlenen bir bulgudur. Kristaloidlerin sıklıkla izlendiğı malignite taklitçisi lezyonlardan biri AAH'dir (119). Özellikle düşük dereceli karsinomlarda izlenen bir diğerk bulgu da intralüminal pembe, aselüler, yaygın sekresyon ya da mavi, müsinöz sekresyonlardır (120). Korpora amilasea ise malign glandlarda nadiren izlenen, daha çok benign glandlara özgü bir lüminal yapılanmadır (121).

Maligniteye spesifik özellikler: Yukarıda tanımlanan tüm özellikler nadir de olsa benign lezyonlarda da izlenebilir ancak üç özellik tümör için spesifiktir; perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi ve glomerülasyon. Perinöral invazyon ile karışabilen bir durum periferik sinir kesitlerindeki çentiklenme (indentasyon) dur. Perinöral çentiklenmede sinir demeti ile yalnızca bir noktadan ilişkili tamamen benign görünümde glandüler yapılanma izlenirken, perinöral invazyonun temel

özelliklerinden birisi malign glandların sinir demetinin çevresini neredeyse tamamen sarmasıdır (122, 123). Müsinöz fibroplazi ya da kollajenöz mikronodüller, bazen müsinin organizasyonunu yansıtır şekilde fibroblastların çok narin, gevşek şekilde içe doğru gelişmesidir. Glomerülasyon ise lümeninden bir nokta ile bağlantılı kribriform görünümde, glomerülü andırır tarzdaki glandüler yapılanmayı tarif eder.

1.3.3.4. Derecelendirme ve Evreleme

Donald Gleason 1966 yılında, prostatik karsinomları derecelendirmek için temel dayanak olarak tümör morfolojisinin kullanımını önermiştir (124). Gleason'ın derecelendirme sistemi ilk tanımlandığı zamandan beri farklı şekillerde modifiye edilmiş olmasına karşın, halen temel dayanak noktası glandüler yapılanmadır, nükleer atipi değerlendirilmez (124). Gleason derecelendirmesi azalan diferansiyasyonu temsil eden 5 histolojik paterni tanımlamaktadır. Patern 1-3'te tüm glandlarda lüminal diferansiyasyon ile epitelyal polarite korunmuştur. Patern 4'te polarizasyonda parsiyel kayıp, patern 5'te ise nadir lüminal diferansiyasyon ile karakterli polarizasyonda tama yakın kayıp söz konusudur. Prostatik karsinom sıklıkla morfolojik heterojenite gösterir ve genelde birden farklı histolojik patern bir arada bulunur. Bir tümörde mevcut olan en sık ve ikinci en sık paternler Gleason skorunu (GS) belirlemek için toplanır. GS 2 ve 3 çok az olguda izlenir çünkü patern 1 tümörler çok nadirdir. GS 4 de yine patern 2 tümörlerin sık olmaması ve beraberinde en az patern 3 tümörün eşlik etmesi nedeniyle karşımıza çok fazla sıklıkta çıkmamaktadır. İğne biyopsilerinde GS 2-4'ün raporlanması önerilmemektedir (125, 126). Epstein, makalesinde GS 1 ve GS2 sanılan lezyonların daha yüksek dereceye sahip olduğunu, üropatologlar arasında bile tekrarlanabilirliğinin düşük olduğunu ve hasta takibi açısından sorunlara neden olabileceğini bildirmektedir (125, 126).

Gleason derecelendirme sistemi güncel haline, 2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan ve devamında 2005 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından düzenlenen konsensus konferansı kararları ile gelmiştir (127).

Tablo 1. Prostat tümörlerinin histopatolojik sınıflaması (WHO 2004).

EPİTELİYAL TÜMÖRLER	NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER
Glandüler Neoplazmlar Adenokarsinom (asiner) Atrofik Psödohiperplastik Köpüksü Kolloid Taşlı yüzük Onkositik Lenfoepitelyoma benzeri Sarkomatoid diferansiasyonlu karsinom (karsinosarkom, sarkomatoid karsinom) Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PIN III) Duktal adenokarsinom Kribriform Papiller Solid	Nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom Karsinoid tümör Küçük hücreli karsinom Paraganglioma Nöroblastom
Ürotelyal karsinom Bazal hücreli tümörler Bazal hücreli adenom Bazal hücrelikarsinom Skumöz tümörler Adenoskumöz karsinom Skumöz hücreli karsinom	PROSTATİK STROMAL TÜMÖRLER Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör Stromal sarkom MEZENKİMAL TÜMÖRLER Leiomyosarkom Rabdomyosarkom Kondrosarkom Anjiosarkom Malign fibröz histiositom Malign periferik sinir kılıfı tümörü Hemanjiom Kondrom Leiomyom Granüler hücreli tümör Hemanjioperisitom Soliter fibröz tümör HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER Lenfoma Lösemi DİĞER TÜMÖRLER Kistadenom Nefroblastom Rabdoid tümör Germ hücreli tümörler Berrak hücreli adenokarsinom Melanom METASTATİK TÜMÖRLER

Derece 1: Tümör çevresi sınırlı, üniform, sıkışık ve ayrık yerleşimli bez yapılarından oluşur.

Derece 2: Genel olarak tümör çevresi sınırlı iken yer yer çevredeki non-neoplastik dokuya uzanımlar mevcuttur. Bez yapıları, tekli ve ayrı ayrıdır. Ancak derece 1' deki kadar üniform olmayıp daha gevşek yerleşimlidir.

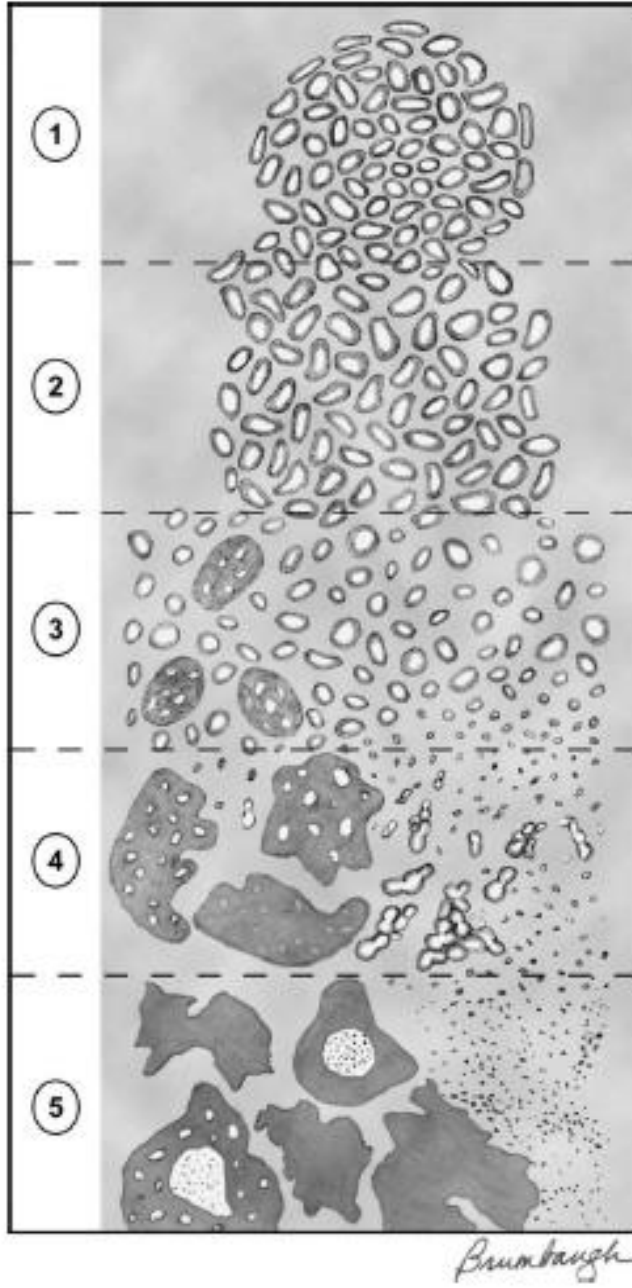
Derece 3: Tümör, non-neoplastik prostat dokusuna infiltre olmuştur. Bez yapılarının, şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar izlenir. Derece 1 ve 2'ye oranla daha küçük bez yapılarından oluşur.

Derece 4: Bez yapıları birleşiktir. Tümör kenarlarının düzensiz, infiltran karakteri izlenir. Büyük kribriform glandlar ve düzensiz sınırlı kribriform glandlar

patern 4 içerisinde değerlendirilir. Renal hücreli karsinoma benzeyen ve hipernefroid tip olarak isimlendirilen patern de patern 4 içerisinde yer almaktadır.

Derece 5: Glandüler diferansiyasyon tamamıyla ortadan kalkmıştır. Solid tabakalar, kordonlar ve tek tek hücrelerden oluşan paterndir. Santralinde komedo nekrozun izlendiği papiller, kribriform ya da solid paternde tümöral oluşumlar patern 5 olarak sınıflanmaktadır (128, 129). Gleason sisteminde, alınan doku örneklerinde, en sıklıkla ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinde prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, GS her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla GS en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skor; 2-4 iyi, 5-6 orta ve 7-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir.

Evreleme için günümüzde iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar; ABD’ deki birçok klinikte kullanılan ABCD sistem (Jewet-Withmore sistemi) ile IUAC (International Union Against Cancer) tarafından ortaya konulan TNM sistemidir. Prostat bezi içerisinde, kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve hacmi tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik/iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemlerdeki metastazlar açısından değerlendirilmelidir (130).



Şekil 3. Gleason derecelendirme sistemi (131).

Derece 1: Tümör çevresi sınırlı, uniform, sıkışık ve ayrık yerleşimli bez yapılarından oluşur.

Derece 2: Genel olarak tümör çevresi sınırlı iken yer yer çevredeki non-neoplastik dokuya uzanımlar mevcuttur. Bez yapıları tekli ve ayrıdır. Ancak derece 1'deki kadar uniform olmayıp daha gevşek yerleşimlidir.

Derece 3: Tümör non-neoplastik prostat dokusuna infiltre olmuştur. Bez yapılarının şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar izlenir. Derece 1 ve 2'ye göre daha ufak oldukları izlenir.

Derece 4: Bez yapıları birleşiktir. Tümör kenarları düzensiz, infiltratif karakterli olarak izlenir.

Derece 5: Glandüler diferansiyasyon tamamıyla ortadan kalkmıştır. Ortası nekroze tümör sahaları izlenebilir.

Tablo 2. Prostat tümörlerinin TNM sınıflaması (WHO 2004).

Primer Tümör (T)	
Tx:	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0:	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok
T1:	Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor, görüntülenemiyor
T1a:	Tümör, rezeke edilen dokunun %5' inde veya daha azında insidental olarak saptanıyor
T1b:	Tümör, rezeke edilen dokunun %5' inden fazlasında insidental olarak saptanıyor
T1c:	Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor.(Ör. Yüksek PSA)*
T2:	Tümör prostat dışına çıkmamış
T2a:	Tümör tek bir lobun yarısında yada daha azında sınırlı
T2b:	Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor
T2c:	Tümör her iki lobu da kaplıyor
T3:	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor**
T3a:	Kapsül dışına taşma (tek taraflı ya da çift taraflı)
T3b:	Tümör seminal vezikül/leri invaze ediyor
T4:	Tümör fiks ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvis duvarı)
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
Nx:	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0:	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1:	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var
Uzak Metastaz (M)	
Mx:	Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiçbir şekilde değerlendirilmemiş)
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz var
M1a:	Bölgesel olmayan lenf düğümlerinde metastaz var
M1b:	Kemiklerde metastaz var
M1c:	Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölgelerde metastaz var

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

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

Tablo 3. Histopatolojik evreleme (WHO 2004).

G x	Grade değerlendirilemez
G 1	İyi diferansiye (Gleason 2-4)
G 2	Orta derece diferansiye (Gleason 5-6)
G 3-4	Az diferansiye/ andiferansiye (Gleason 7-10)

1.3.3.5. Prognostik Parametreler

Yaş: 35 yaşın altındaki vakalar kötü diferansiasyon ve çok agresif davranışla karakterize olsa bile hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir (132).

İrk: Daha ileri evrede tespit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde, her iki ırkta da sağ kalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir (132).

Cerrahi sınırlar: Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (132).

Perinöral invazyon: Prostat kanseri tanısında değeri zamanla anlaşılan bir gösterge olmakla birlikte prognostik değeri tartışmalıdır.

Evre: Tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birlikte (132-134).

Derece: Kanser derecesi ve evresi ile çeşitli tedavilere verilen cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (132, 134, 135). Gleason skoru 2-4 düşük, gleason skoru 8-10 ise yüksek biyolojik malignite gösteren tümörlerdir (136).

Tümör volümü: Morfometrik yöntemlerle ölçülen tümör volümü; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, veziküla seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (132, 134, 137). 0,5 cm²'den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım nadirdir. 4 cm²'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya veziküla seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Tümör volümü derece ile de orantılıdır. Tümörün lokalizasyonu ve derecesi tümörün etkisini kontrol eder. Örneğin transizyonel zon tümörleri, periferik zon tümörlerine göre daha büyük volümle prostat dışına yayılır (138).

Başlangıç tanı metodu: TUR ile kanser tanısı alan olguların tümör yayılım insidansı, iğne biyopsisi ile tanı alan olgulara oranla daha yüksektir. Bu durumun TUR yönetiminin bir sonucu mu veya TUR ile tanı konabilen tümörlerin genellikle daha ileri evre tümörler olmasından mı kaynaklandığı henüz bilinmemektedir (132).

Serum PSA düzeyleri: Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (132, 135, 139, 140).

PAP ve PSA immünreaktivitesi: Dokularında PAP ve PSA immünreaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen karsinom olguları, daha agresif davranış gösterirler (132, 135, 140).

Lenfovasküler invazyon: Radikal prostatektomide vasküler invazyon nadiren tespit edilir. 4cc'den küçük tümörlerin sadece %7'sinde görülür. Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vesikula seminalis tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur (132, 137).

Prostata spesifik membran antijeni: Günümüzde PSMA'nın prostat kanserindeki prognostik belirleyici olarak rolü belirsizdir. Oldukça kötü diferansiye ve metastatik kanserlerden salınır, fakat lenf nodu metastazı, vesikula seminalis invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ile korele değildir (133, 134).

Nöroendokrin özellikler: Nöroendokrin özellikler kötü diferansiasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birliktedir (132, 133).

Androjen-reseptör durumu: Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat karsinomunda androjen-reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir (132, 141, 142, 143).

DNA flowsitometri durumu: Görüntüleme veya flowsitometri ile saptanan tümör anaploidisi hem yüksek Gleason skoru, hem de daha yüksek lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. DNA flowsitometri durumu güçlü bir prognostik belirleyicidir, fakat klinikteki rolü tartışmalıdır (132-135).

Kromozomal anormallikler: Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir (132).

p53: p53 proteini hücre büyümesini ve transformasyonunu baskılayan en önemli tümör süpresör gendir. Prostat kanserinde p53 mutasyonları genelde seyrek. İleri evrede, yüksek dereceli ve metastatik tümörlerde daha sıktır (134, 135).

Ras onkogeni: Ras onkogen p21'in ekspresyonu nükleer anaplazi derecesi, mikroskopik derece ve prognoz ile ilişkili görülmektedir. Tümör derecesi yükseldikçe ras onkogen ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bu onkogenin

ekspresyonu bağımsız prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir (132, 144, 145).

E-kadherin: Adezyon proteinlerinden biri olan e-kadherinin salınımı, özellikle kötü diferansiye prostat kanserlerinde azalmıştır (133, 135, 141).

Hücre proliferasyonu: Histolojik derece ve proliferasyon indeksinin tespiti güçlü bir göstergedir (132).

Apoptozis: Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir faktör olabilir. Bcl-2 proteini apoptotik yolu durdurur, hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Hormon dirençli prostat kanserinde Bcl-2'nin salınımı belirgin olarak artmıştır. Bu proteinin yükselmiş malign hücrelere çevreden ve androjenlerden bağımsız yaşama yeteneği kazandırır (133, 135, 141, 146).

1.4. İmmünohistokimyasal Belirleyiciler

1.4.1. IMP3

IMP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayan protein 3), 580 aminoasitten oluşmuş iki RNA motifi ve dört K homolog zincir içeren onkofetal RNA bağlayıcı proteindir (6-9, 13, 147-149). IMP3; IMP1, IMP2 ve IMP3'den oluşan IMP ailesinin bir üyesidir (6-8, 10, 11, 13, 14, 150-152). IMP ailesi, embriyogenezin erken evreleri boyunca mRNA stabilizasyonunda, DNA bağlanması ve kopyalanmasında, hücre büyümesi, çoğalması ve hücre göçünde önemli bir role sahiptir (7, 8, 10, 11, 14, 150-152).

Embriyogenezin erken dönemlerinde salınmakla birlikte, embriyogenezden sonraki dönemlerde normal salınımı sınırlıdır (6, 14, 151, 153). Embriyogenez süresince en fazla gut, pankreas, böbrek, kas dokusu, plasenta ve beyinde IMP3 salınımı olur (6, 10).

Erişkin bireylerde IMP3 salınımı normalde plasentadaki intermediyer trofoblastlar, lenf nodu germinal merkezleri, fibroblastlar, lenfositler, over, tuba, testis, safra kesesi, hipofiz bezi ön lobu, desidualize endometriyal stromal hücreler, beyin, kıl folliküllerinin iç kök kılıfı, intestinal ve endoservikal mukozaya sınırlıdır (6, 8, 9, 12, 151).

IMP3, kromozom 7p11.2'de lokalize IGF2BP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 bağlayan protein 3) proteini tarafından kodlanır (6, 7, 10, 151). Bu gen ilk

olarak 1996 yılında Mueller ve ark. (154) tarafından pankreas karsinomu hücrelerinde tanımlanmıştır (6, 7, 12, 14, 152, 153). Bu tarihten beri pek çok malignitede salındığı tespit edilmiştir (6, 148). IMP3; pankreas, prostat, mide, kolorektal, özofagus ve safra kesesi adenokarsinomları ile melanom, endometrial seröz karsinom, hodgkin lenfoma, pulmoner ve pulmoner dışı küçük hücreli karsinom, pulmoner büyük hücreli nöroendokrin karsinom, merkel hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, kolanjiokarsinom, over karsinomu, küçük hücre dışı akciğer karsinomu, folliküler tiroid karsinomu, larinksin skuamöz hücreli karsinomu, böbrek hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, osteosarkom, malign plevral mezotelyoma, menenjiom, hipofiz adenomu ve hipofiz karsinomu olmak üzere pek çok tümör tipinde salınır (6, 8, 11, 13, 14, 156, 170).

Yapılan araştırmalar, IMP3'ün pek çok organ sistemlerinde tümörün agresif davranışının belirleyicisi olduğunu ve metastazlarda artmış IMP3 salınımının daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (6, 8, 10, 13, 14, 147, 150, 151, 155). IMP3 salınımının böbrek hücreli karsinom, pankreasın duktal karsinomu, hepatoselüler karsinom, kolon adenokarsinomu, mide adenokarsinomu, endometrioid adenokarsinom, merkel hücreli karsinom, küçük hücre dışı akciğer karsinomu, menenjiom, ürotelyal karsinom ve meme karsinomlarında artmış metastaz riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 8).

Yapılan çalışmalarda düşük dereceli tümörlere göre, yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranlarda IMP3 salınımı saptanmıştır. Başka bir çalışmada, üçlü negatif (östrojen reseptör, progesteron reseptör ve cerbB2) invaziv meme karsinomlarında, üçlü negatif olmayanlara göre daha fazla IMP3 salındığı bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise over karsinomlarının berrak hücreli tipinde IMP3 salınımının primer tedaviye kötü cevap verildiğini veya daha yüksek klinik evreyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular IMP3'ün, tümörlerin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan birkaç çalışmada, düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi ile insitu karsinom ve invaziv karsinomda giderek artan düzeyde IMP3 salınımı belirlenmiş ve bu sonuçlar IMP3'ün karsinogenezde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prostat kanserlerinde normal prostat dokusuna oranla güçlü bir IMP3 salınımı belirlenmiştir. Ikenberg ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada prostat kanserinde %83,3 IMP3 ile boyanma saptanırken, normal prostat dokusunda boyanma olmadığı görülmüştür. Szarvas ve ark.'nın (156) yaptığı çalışmada prostat kanserinde ve normal prostat dokularında IMP3 salınımı incelenmiş ve kanserli dokuların %24'ünde pozitif boyanma olduğu saptanmıştır. BPH'lı dokuların incelenmesinde ise boyanma olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların aksine Yıldırım ve ark.'nın (157) yaptığı çalışmada prostat adenokarsinomlu hastaların hiçbirinde IMP3 ile boyanma elde edilememiştir.

Bazı malign tümörlerde ve kanser öncüsü lezyonlarda, morfolojik tanı zor olabilir. Patolog küçük biyopsi örneklerini değerlendirirken, gördüğü hücrelerin atipik, reaktif, displastik veya malign olup olmadığı konusunda karar vermede zorluk yaşayabilir. Bu durumlarda IMP3'ün tanı koymada tek başına faydalı bir belirleyici olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmaktadır (6).

1.4.2. Bcl-2

Bcl-2 (B hücreli lösemi-lenfoma 2), anti-apoptotik bir proteindir ve normal B hücre gelişiminde ve farklılaşmasında önemli rol oynar. Bcl-2 ekspresyonu; normal lenfoid hücrelerde pregerminal merkez B hücre evresinde başlamakta ve B hücreleri germinal merkeze doğru göçtükçe giderek azalmaktadır (158).

Bcl-2 geni, ilk kez 1984'te B hücreli lösemi ve folliküler lenfomalarda t(14;18) kromozom translokasyonları çalışılırken keşfedilmiştir. Bu gen 18q21 kromozomunda lokalize olup bu gende görülen t(14;18) translokasyonu sonucunda; Bcl-2 proteininde aşırı ekspresyon meydana gelmekte ve hücreler apoptozdan korunmaktadır. Buna ek olarak, Bcl-2 translokasyonu olmaksızın da, agresif hodgkin dışı lenfomalarda Bcl-2 protein ekspresyonunda artış görülebilmekte ve hücreler apoptozdan korunabilmektedir (159-161).

Bcl-2 translokasyonu erişkin folliküler lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularında daha sık oranlarda görülmekte iken; pediatrik olgularda Bcl-2 translokasyonunun olmadığı belirtilmektedir. Bcl-2 ekspresyonu ise pediatrik diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularında % 28-40 oranında görülmekte olup, Bcl-2 ekspresyonunun prognoz üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir (162).

Bcl-2 ekspresyonunun sadece t(14;18) translokasyonu gösteren B hücre malignitelerinde görüldüğü düşünülürdü. Ancak yapılan çalışmalarda, bu kromozom anomalisi olmadan da gen ekspresyonunun normal lenfoid hücre ve lenfoproliferatif hastalıklarda görülebileceği gösterilmiştir (163).

Bir grup gen, Bcl-2 ile homologdur ve buna Bcl-2 gen ailesi adı verilir. Bu gen ailesinin en önemli ortak özelliği hücre ölümünü regüle etmesidir. Fonksiyonel olarak iki antagonist gruba ayrılır:

1. Hücre ölümünü süprese edenler (Bcl-2, Bcl-x1, Mcl-1)
2. Hücre ölümünü tetikleyenler (Bax, Bcl-xs, Bak, Bad)

Bcl-2, hücre ölümü ve surveyini düzenlemesinin yanı sıra epitelyal diferansiasyon, morfogenez ve tümörögenizde rol oynar (164). Bcl-2 overekspresyonu ile DNA fragmantasyonunun süpresyonu, azalmış sitozolik ve mitokondriyal kalsiyum düzeyi ile birliktedir. Yani Bcl-2, intrasellüler kalsiyum dağılımının düzenlenmesinden sorumludur. Bcl-2, epitelyal hücrelerin nükleer membran ve mitotik nükleuslarında da lokalizedir. Böylece DNA'yı nükleaz aktivasyonu ile oluşan zedelenmeden de korur. Bcl-2 antioksidan olarak da görev yapar.

Hormona bağımlı organlarda Bcl-2 ekspresyonu karmaşıktır. Erişkin prostatta Bcl-2 ekspresyonu androjen stimülasyonu ile ters ilişkilidir. Bunun aksine endometriumda Bcl-2 düzeyi proliferatif aktivite ile paraleldir. Memede Bcl-2 ekspresyonu, duktal ve asiner hücrelerde baskındır. Siklusun ortasında maksimuma ulaşır, menstrüel siklusun sonunda hızla düşer. Apokrin metaplazi gösteren hücreler Bcl-2 ile boyanmazlar (165).

Bcl-2 ekspresyonu, hücrelerin yaşam süresini uzatır ve malign dönüşüm veya tümör progresyonu ile sonuçlanan kromozomal değişiklikleri kazanma riskini artırır. Bcl-2 epitelyal tümörögenizde de benzer role sahiptir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, Bcl-2 ekspresyonunun epitelyal malignitelerde erken olay olduğunu kabul etmektedir. Yüksek Bcl-2 düzeyi, hipertrofik ve displastik deri lezyonlarında (164) ve hiperplastik endometriumda (165) rapor edilmiştir.

Normal prostat dokusunda Bcl-2, bazal epitelyal hücrelerden salınmasına karşın luminal hücrelerde bu gerçekleşmez (166, 167). Başpınar ve ark.'nın (168) yaptığı çalışmada prostat adenokarsinomlu vakaların %93,4'ünde, benign prostat

hiperplazili vakaların ise %30'unda Bcl-2 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Sayar ve ark.'nın (169) yaptığı çalışmada benign, premalign ve malign prostat lezyonlarında Bcl-2 salınımı incelenmiş ve BPH'lı olguların %73,68'inde pozitif boyanma elde edilmiş fakat PCA olgularının hiçbirinde Bcl-2 ile boyanma elde edilememiştir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 20.05.14 tarih ve 07 nolu kararıyla çalışmaya başlandı.

2.1. Olguların Seçilmesi

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivinde bulunan 1990 – 2014 yılları arasında tanı almış 75 adet prostat adenokarsinomu ile 25 adet benign prostat hiperplazisi olgularına ait toplam 100 olgu randomize olarak değerlendirmeye alındı. Olgular radikal prostatektomi, açık prostatektomi ve transüretral rezeksiyon materyalleri arasından seçildi. Olgulara ait parafin bloklar arşivden çıkartıldıktan sonra H&E boyalı tüm preparatlar yeniden incelenerek tanılar doğrulandı.

Bu olgulara ait demografik ve klinikopatolojik bilgiler patoloji raporlarından elde edildi.

2.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Tamponlanmış formalinle tespit edilmiş, rutin yöntemlerle takibi sağlanmış ve parafine gömülü dokulardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler poly-ilyesine kaplı lamalar üzerine alındı. İlk olarak 10 dakika etüvde 60°C sıcaklıkta bekletilen lamalar daha sonra IMP3 (Bioss, Rabbit Anti-IGF2BP3 Polyclonal Antibody, 100 ul, 1/100, Product code: bs-1312R, USA) ve Bcl-2 (Leica, Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody Bcl-2 Oncoprotein, 100 ul, 1/100, Product code: NCL-L-bcl-2, United Kingdom) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Primer antikor ile işlemiden sonra lamalar musluk suyunda yıkanarak ultramount ile kapatıldı. Kontrol dokusu olarak IMP3 için plasenta, Bcl-2 için tonsil dokusu kullanıldı.

2.3. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

IMP3 ve Bcl-2 boyalı lamalar Olympus marka BX51 ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her iki belirteç için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Boyanmanın olduğu her olguda boyanan hücrelerin yaygınlığı, yüzdesel oranlar (0 negatif, < %10 “+” hafif, %10–50 “++” orta derece, > %50 “+++” yaygın) olarak belirlendi. Boyanma şiddeti; negatif (0 puan), hafif (1 puan), orta şiddette (2 puan) ve

güçlü (3 puan) boyanma şeklinde değerlendirildi. Her iki değerlendirmeden elde edilen değerler toplanarak IMP3 ve Bcl-2 boyanma skoru (BS) elde edildi. Bu skorlamaya göre 1–2 BS alan olgular düşük (1+), 3–4 BS alanlar orta derecede (2+) ve 5–6 BS alan olgular ise yüksek (3+) IMP3 ve Bcl-2 pozitifliği olarak değerlendirildi.

2.4. İstatistiksel İnceleme

Verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız T testi ve Oneway Anova testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkinin önemini ortaya çıkarmak için Pearson Korelasyon Analizi testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kabul edilmiş olup, $p \leq 0,05$ ise anlamlı olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılık olmadığı şeklinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 75 adet prostat adenokarsinomu (PCA; 33 adet GS 6, 22 adet GS 7, 8 adet GS 8, 9 adet GS 9, 3 adet GS 10) ve 25 adet benign prostat hiperplazisi (BPH) olmak üzere toplam 100 olgu ele alındı. Olguların yaşı ve klinik bilgileri hasta dosyaları ve laboratuvarımız kayıtlarından elde edildi.

Prostat kanserli hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm 8,1$, BPH'li hastalarda ise $69,2 \pm 9,5$ bulundu (Tablo 4, Şekil 4). Prostat kanserli hastaların ortalama PSA değeri 28,7 ng/dl (3.05- 200), BPH'li hastalarda ortalama PSA değeri ise 6,3ng/dl (0,5-27,8) olarak tespit edildi. Karsinom olgularının 33'ü (%44) orta derecede diferansiye, 42'si (%56) az diferansiye idi. Perinöral invazyon 37 hastada (%49,3) mevcuttu.

Yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

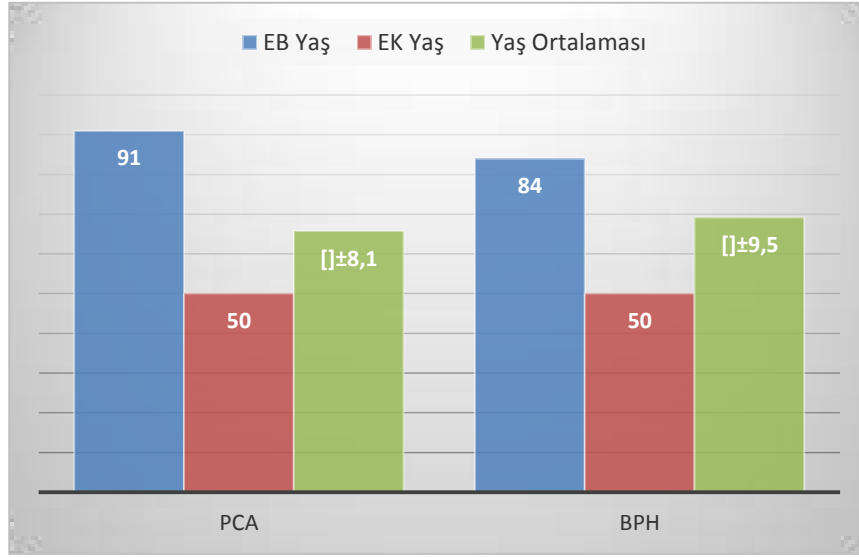
Tablo 4. Gruplara göre olguların yaş dağılımı.

Histolojik Tanı	Olgu Sayısı	EB Yaş	EK Yaş	Yaş Ortalaması	Standart Sapma
PCA	75	91	50	65,8	8,1
BPH	25	84	50	69,2	9,5

Tablo 5. Gruplar arasındaki immünreaktivitenin istatistiksel analizi.

GRUPLAR	YAŞ	PSA	BCL-2	IMP3
BPH	69,2±9,5	6,32±6,27	1,12±0,81	2,24±0,66
PCA	65,8±8,1	28,73±42,38	0,0045±0,00025	1,56±1,19
<i>P değeri</i>	0,085	0,01	<0,001	0,009

*Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ ss) olarak ifade edilmiştir. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.



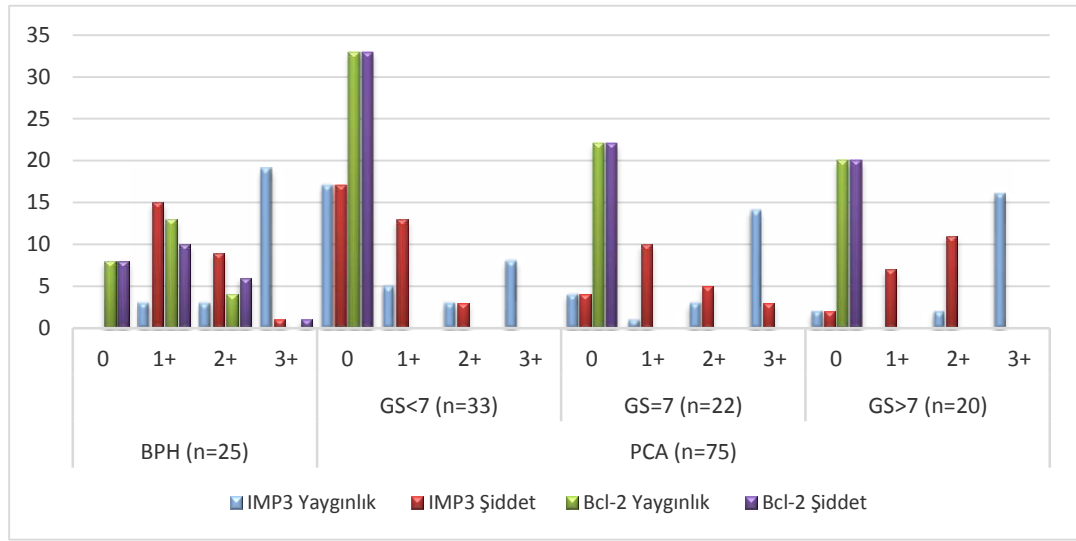
Şekil 4. Gruplara göre olguların yaş dağılımı.

Çalışmaya alınan toplam 100 olguya IMP3 antikoru uygulandı. IMP3 ile 75 PCA olgusunun 52'sinde (%69,3), 25 BPH olgusunun ise tamamında (%100) pozitif boyanma elde edildi (Tablo 6, Şekil 5).

Çalışmamızda 75 PCA'nın 23 tanesi IMP3 ile boyanmazken, 52 olguda (%69,3) pozitif boyanma elde edildi. Boyanan olguların 6'sında (%8) boyanma skoru 1+ , 26'sında (%34,6) 2+, 20'sinde (%26,7) ise 3+ olarak bulundu (Tablo 6, Şekil 6).

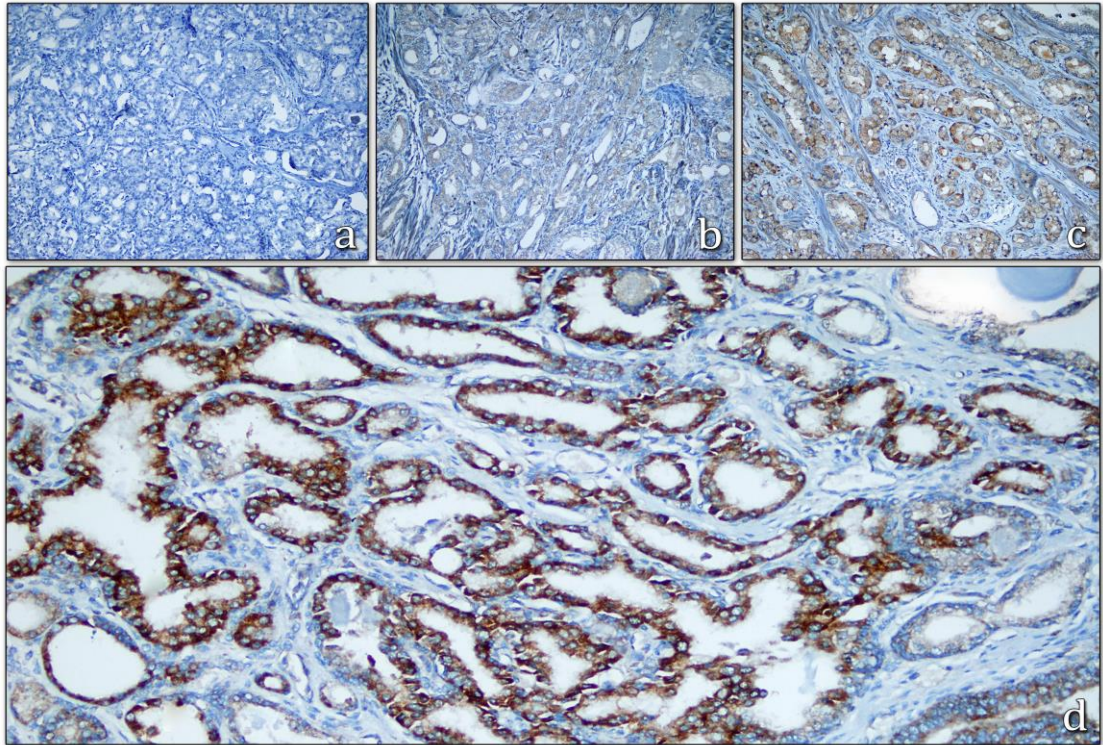
Tablo 6. IMP3 ve Bcl-2'deki yaygınlık ve şiddetin BPH ve PCA gruplarında gleason skoruna göre dağılımı.

İmmünohistokimyasal Belirteçler		BPH (n=25)				PCA (n=75)											
						GS<7 (n=33)				GS=7 (n=22)				GS>7 (n=20)			
		0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+
IMP3	Yaygınlık	0	3	3	19	17	5	3	8	4	1	3	14	2	0	2	16
	Şiddet	0	15	9	1	17	13	3	0	4	10	5	3	2	7	11	0
Bcl-2	Yaygınlık	8	13	4	0	33	0	0	0	22	0	0	0	20	0	0	0
	Şiddet	8	10	6	1	33	0	0	0	22	0	0	0	20	0	0	0

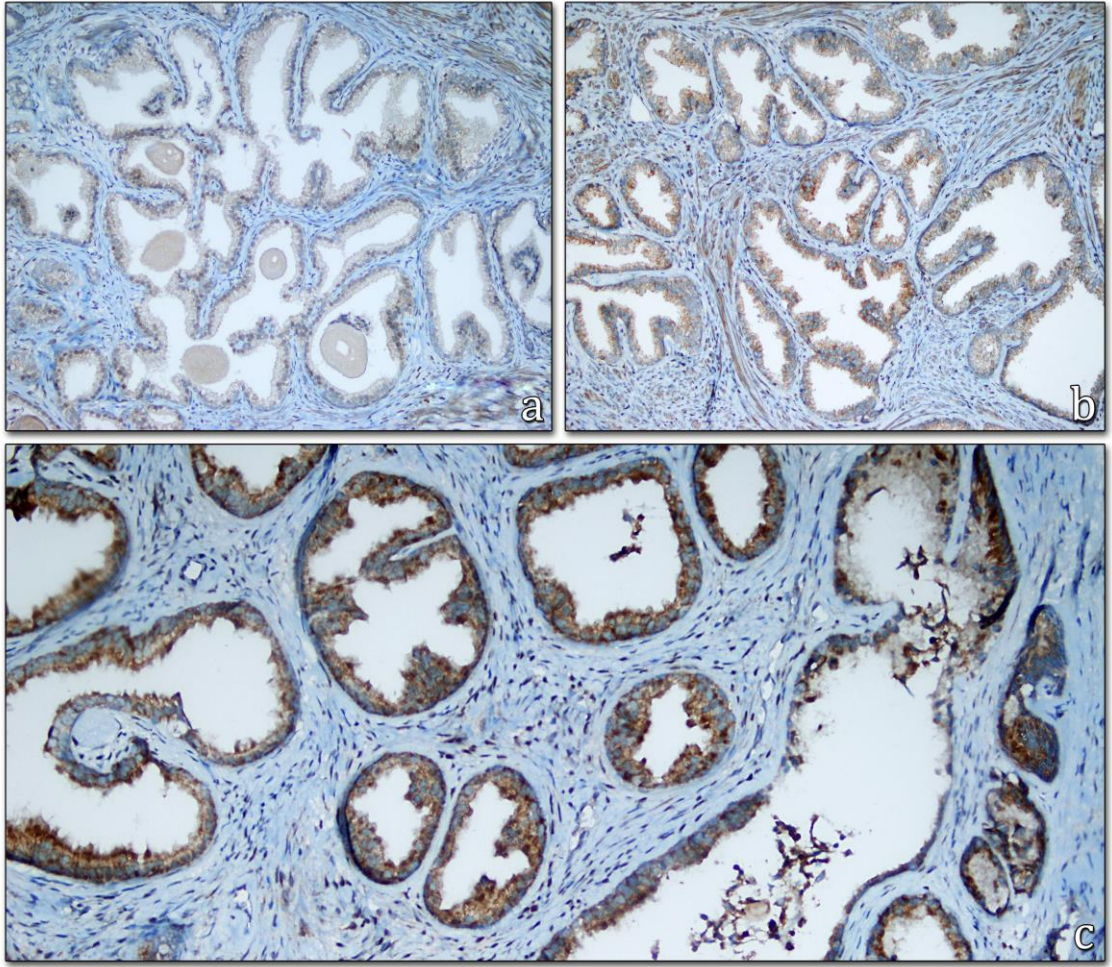


Şekil 5. IMP3 ve Bcl-2'deki yaygınlık ve şiddetin BPH ve PCA gruplarında gleason skoruna göre dağılımı.

Çalışmamızdaki 25 BPH'nın tamamında IMP3 ile pozitif boyanma elde edilmiş olup, boyanma skoru 3 olguda (%12) 1+, 13 olguda (%52) 2+, 9 olguda (%36) ise 3+ olarak bulundu (Tablo 6, Şekil 7).



Şekil 6. PCA'da IMP3 salınımı. a: negatif boyanma, b: (+), c: (++), d: (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz, X200).

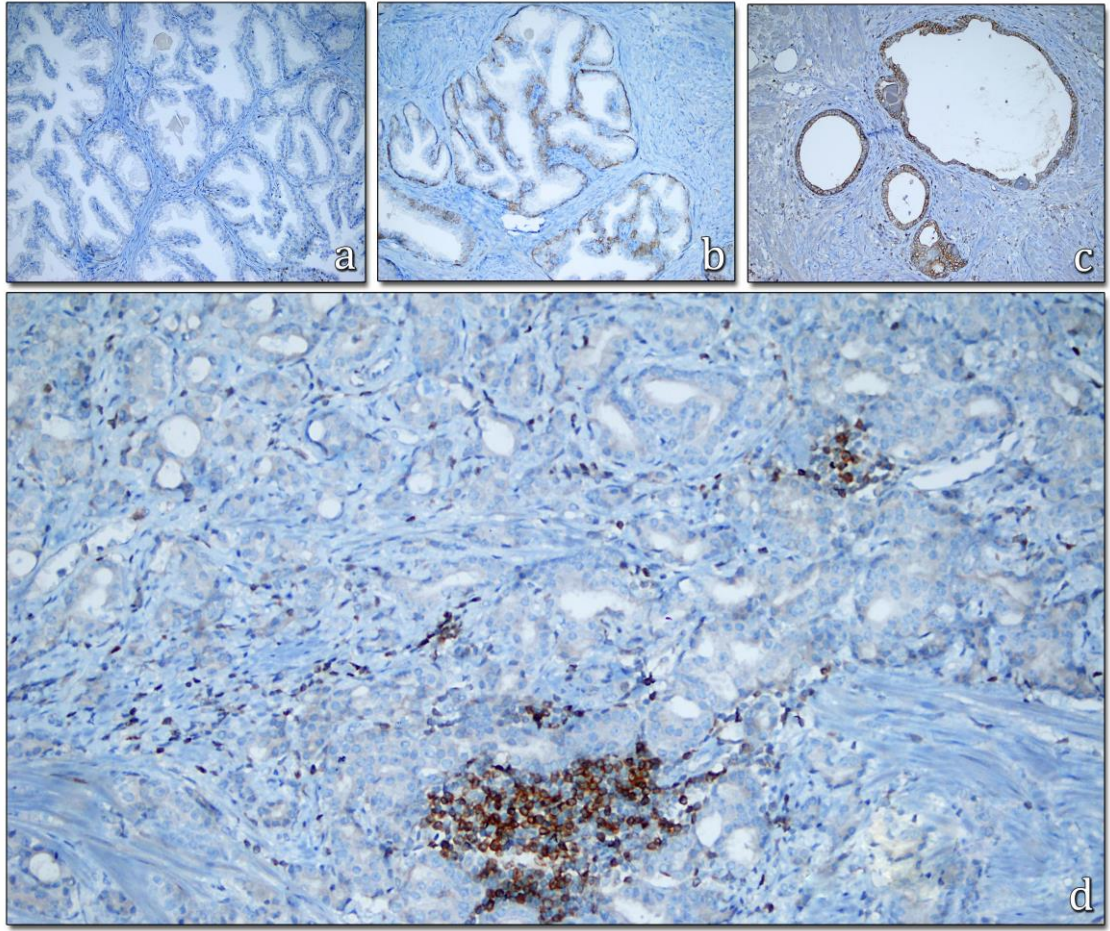


Şekil 7. BPH’da IMP3 salınımı. a: (+), b: (++), c: (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz, X200).

Bcl-2 ile 25 BPH olgusunun 17’sinde (%68) pozitif boyanma elde edilirken PCA olgularında hiç boyanma izlenmedi (Tablo 6, Şekil 8). BPH olgularının 9’unun (%36) boyanma skoru 1+, 16’sının (%64) ise 2+ olarak bulundu.

Bcl-2 immünreaktivitesi için yapılan immünhistokimyasal boyama sonucu; Bcl-2 ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından BPH ve PCA olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5). Bu bulgulara ilaveten bazal epitelyal hücrelerde Bcl-2 boyanması dikkati çekti.

PCA olgularında Bcl-2 immünreaktivitesi görülmediğinden gleason skoru ve diğer parametrelerle olan ilişkileri değerlendirmeye alınmadı.



Şekil 8. BPH ve PCA'da Bcl-2 salınımı. (a-c) BPH'da Bcl-2 salınımı: (a) negatif boyanma, (b) (+), (c) (++) sitoplazmik boyanma; (d) PCA'da negatif boyanma (İmmünperoksidaz, X200).

IMP3 immünreaktivitesi için yapılan immünhistokimyasal boyama sonucu; IMP3 ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından BPH olguları ve PCA olguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

PCA olguları $GS<7$, $GS=7$ ve $GS>7$ olarak gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında IMP3 ile boyanma yaygınlığı ve şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bu grupların PSA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Perinöral invazyon değerlendirildiğinde $GS<7$ ve $GS=7$ olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 7).

IMP3 yaygınlığı ve şiddeti ile PSA ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Perinöral invazyon ile yaş

arasında ters bir korelasyon izlendi ($p<0,05$; $r= -0,311$). Gleason skoru ile PSA arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 7. Gleason skor grupları ile parametrelerin değerlendirilmesi.

GRUPLAR	YAŞ	PSA	Pİ	BCL-2	IMP3
<7	67,54±7,73	8,74±5,22	0,3±0,46	0,0035±0,00012	0,87±1,02
=7	60,81±6,42	13,13±15,85^b	0,72±0,45^a	0,0025±0,00015	1,95±1,09^a
>7	68,57±8,35	81,51±54,52^a	0,57±0,5	0,0015±0,00022	2,31±0,94^a

*Veriler ortalama ± standart sapma (ort±ss) olarak ifade edilmiştir. a, <7 gurubuna göre, b, =7 gurubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8. Pearson korelasyon test sonuçları.

Par-1	Par-2	R değeri (korelasyon katsayısı)	P değeri
Pİ	IMP3	0,273	0,018
	YAŞ	-0,311	0,007
GS	IMP3	0,461	0,0001
	PSA	0,736	0,0001
IMP3	PSA	0,361	0,002

4. TARTIŞMA

Prostat kanseri dünya genelinde kanser sıklığı sıralamasında altıncı sırada yer almakta olup erkeklerde en sık görülen kanserdir (1, 2). Her yıl 320.000 yeni vaka tespit edilmekte, yaklaşık olarak da 42.000 vaka bu hastalığa bağlı olarak hayatlarını kaybetmektedir (3, 4). Tespit edilen prostat kanseri vakalarının %75'i 65 ve üzeri yaşlardadır (3, 5).

Prostat kanserinin etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin tümör patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Prostat kanserinin bu kadar yaygın görülen bir kanser olması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini doğurmaktadır. Bu sebeple prostat karsinogenezinin açıklayacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde PSA'nın tarama programlarında kullanıma başlanması ve prostat biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte prostat kanseri görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle prostat kanseri, erken evrede yakalanan ve gelişen ameliyat teknikleri ile tam olarak kür sağlanabilen bir hastalık olmuştur. Bu hastalarda gereksiz tedavileri önlemek ve diğer agresif seyirli tümörleri ayırabilmek önem arz etmektedir. Prostat patolojisinde immünohistokimya diğer birçok organda olduğu gibi önemli bir yardımcı metottur. Rutinde en sık başvuru alan belirteçler PSA, PSAP, alfa metil açıl-koenzim-A racemase (AMACR), HMWK ve p63'tür (40).

Bazı tümörlerde ve malignite öncüsü lezyonlarda, morfolojik tanı zor olabilir. Özellikle patologlar prostat biyopsisi gibi küçük doku örneklerini değerlendirirken, gördüğü hücrelerin reaktif, displastik veya malign olup olmadığı konusunda karar vermede zorluk yaşayabilir. Bu durumlarda yukarıda bahsedilen klasik belirteçlerin yanında IMP3'ün de tanı koymada tek başına faydalı bir belirleyici olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmaktadır (6).

IMP ailesi, hücre büyümesinin düzenlenmesi, farklılaşması ve apoptozisde önemli rol oynar ve artan IMP3 salınımı neoplastik hücre proliferasyonunu başlatır (149).

IMP3; pankreas, prostat, özofagus ve safra kesesi adenokarsinomları ile melanom, hodgkin lenfoma, pulmoner ve pulmoner dışı küçük hücreli karsinom, pulmoner büyük hücreli nöroendokrin karsinom, hepatoselüler karsinom, kolorektal adenokarsinom, mide adenokarsinomu, endometrial seröz karsinom, over karsinomu,

küçük hücre dışı akciğer karsinomu, folliküler tiroid karsinomu, larinksin skuamöz hücreli karsinomu, renal hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, osteosarkom, malign mezotelyoma, menenjiom olmak üzere pek çok tümör tipinde salınır (6, 8, 11, 13, 14, 156, 170).

Yapılan araştırmalar, IMP3'ün pek çok organ sistemlerinde tümörün agresif davranışının belirleyicisi olduğunu ve metastazlarda artmış IMP3 salınımının daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (6, 8, 10, 13, 14, 147, 150, 151, 155, 171).

Yapılan çalışmalarda düşük dereceli tümörlere göre, yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranlarda IMP3 salınımı saptanmıştır. Başka bir çalışmada, üçlü negatif (östrojen reseptör, progesteron reseptör ve cerbB2) invaziv meme karsinomlarında, üçlü negatif olmayanlara göre daha fazla IMP3 salındığı bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise over karsinomlarının berrak hücreli tipinde IMP3 salınımının primer tedaviye kötü cevap verdiğini veya daha yüksek klinik evreyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular IMP3'ün, tümörlerin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan birkaç çalışmada, düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi ile insitu karsinom ve invaziv karsinomda giderek artan düzeyde IMP3 salınımı belirlenmiş ve bu sonuçlar IMP3'ün karsinogeneizde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (6).

Literatürde IMP3 ve prostat adenokarsinomları ile ilişkili sınırlı sayıda yayın bulunmakta olup son yıllarda yapılan çalışmalarda prostat kanserlerinde normal prostat dokusuna oranla güçlü bir IMP3 salınımı belirlenmiştir. Ikenberg ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada prostat kanserinde %83,3 IMP3 ile boyanma saptanırken, normal prostat dokusunda boyanma olmadığı görülmüştür. Szarvas ve ark.'nın (156) yaptığı çalışmada prostat kanserinde ve normal prostat dokularında IMP3 salınımı incelenmiş ve kanserli dokuların %24'ünde pozitif boyanma olduğu saptanmıştır. BPH'lı dokuların incelenmesinde ise boyanma olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların aksine Yıldırım ve ark.'nın (157) yaptığı çalışmada prostat adenokarsinomlu hastaların hiçbirinde IMP3 ile boyanma elde edilememiştir.

Çalışmamızda PCA olgularında IMP3 pozitifliği %69,3, BPH olgularında ise %100 olarak bulundu. İstatistiksel olarak IMP3 yaygınlığı ve şiddeti açısından PCA olguları ve BPH olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$). PCA olguları $GS<7$, $GS=7$ ve $GS>7$ olarak gruplara ayrılarak tümörün diferansiasyon derecesinin IMP3 ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). IMP3 yaygınlığı ve şiddeti ile PSA ve perinöral invazyon arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Bu grupların PSA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Perinöral invazyon değerlendirildiğinde Gleason skoru 7'nin altındaki olgularla Gleason skoru 7 olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ayrıca Gleason skoru ile PSA arasında anlamlı farklılık izlenmiş olup ($p<0,05$), perinöral invazyon ile yaş arasında ters bir korelasyon izlendi ($p<0,05$; $r = -0,311$).

Bcl-2 (B hücreli lösemi-lenfoma 2), anti-apoptotik bir proteindir ve normal B hücre gelişiminde ve farklılaşmasında önemli rol oynar. Bcl-2 ekspresyonu; normal lenfoid hücrelerde pregerminal merkez B hücre evresinde başlamakta ve B hücreleri germinal merkeze doğru göçtükçe giderek azalmaktadır (158).

Bcl-2 ekspresyonu, hücrelerin yaşam süresini uzatır ve malign dönüşüm veya tümör progresyonuyla sonuçlanan kromozomal değişiklikleri kazanma riskini artırır. Bcl-2 epitelyal tümörögenizde de benzer role sahiptir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, Bcl-2 ekspresyonunun epitelyal malignitelerde erken olay olduğunu kabul etmektedir. Yüksek Bcl-2 düzeyi, hipertrofik ve displastik deri lezyonlarında (164) ve hiperplastik endometriumda (165) rapor edilmiştir. Normal prostat dokusunda Bcl-2, bazal epitelyal hücrelerden salınmasına karşın luminal hücrelerde bu gerçekleşmez (166, 167).

Yapılan çalışmalarda kanserli dokularda Bcl-2'nin heterojen bir boyama paterni gösterdiği saptanmıştır ve bunun antijen muhafazası ile birlikte farklı antikör kullanılmasından kaynaklanabileceği söylenmiştir (172).

Bcl-2'nin yüksek dereceli tümörlerde yüksek salınım gösterdiğini söyleyen çalışmalarla birlikte (173, 174), Bcl-2 ile tümör dereceleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (175, 176).

Başpınar ve ark.'nın (168) yaptığı çalışmada prostat adenokarsinomlu vakaların %93,4'ünde, benign prostat hiperplazili vakaların ise %30'unda Bcl-2 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Sayar ve ark.'nın (169) yaptığı çalışmada benign, premalign ve malign prostat lezyonlarında Bcl-2 salınımı incelenmiş ve BPH'lı olguların %73,68'inde pozitif boyanma elde edilmiş fakat PCA olgularının hiçbirinde Bcl-2 ile boyanma elde edilememiştir.

Soler ve ark.'nın (17) yaptıkları bir çalışmada bilinen klasik belirteçlerin dışında prostat lezyonlarının ayırıcı tanısında Bcl-2'nin yeni bir bazal belirteç olarak faydalı olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda BPH olgularında Bcl-2 pozitifliği %68 olarak bulundu. Ayrıca bazal epitelyal hücrelerde de boyanma izlendi. PCA olgularında ise bazal tabaka ve diğer hücrelerin hiçbirinde Bcl-2 boyanması izlenmedi. İstatistiksel olarak Bcl-2 yaygınlığı ve şiddeti açısından PCA olguları ve BPH olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda elde edilen verileri özetleyecek olursak;

- IMP3 ile pozitiflik PCA olgularında %69,3, BPH olgularında %100 olarak bulundu.
- IMP3 yaygınlığı ve şiddeti açısından PCA olguları ve BPH olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$).
- IMP3 yaygınlığı ve şiddeti açısından tümörün diferansiasyon dereceleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$).
- IMP3 yaygınlığı ve şiddeti ile PSA ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).
- Bcl-2 ile pozitiflik PCA olgularında hiç görülmezken, BPH olgularında %68 olarak bulundu.
- Bcl-2 yaygınlığı ve şiddeti açısından PCA olguları ve BPH olguları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; IMP3 ve Bcl-2 belirleyicilerinin, benign prostat hiperplazisi ve prostat adenokarsinomu ayırımında faydalı olduğu, özellikle Bcl-2'nin bazal hücre belirteci olarak da BPH ve PCA ayırımında faydalı olabileceği görüldü.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation (WHO). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: The Institute;2004.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2: 533-543.
3. Esen H. Prostat Adenokarsinomlarında PSA Değerlerinin Gleason Skor ve Klinik Evre ile İlişkisi. Uzmanlık tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji A.D, 2005.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1996; 46 (1): 5-27.
5. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. St. Louis: Elsevier/Mosby, 2011; 1295-1297.
6. Jennifer J, Hosey F, Xu H. The use insulin like-growth factor 2 messenger RNA binding protein-3 in diagnostic pathology. Hum Pathol 2010; 6: 1-12.
7. Li S, Cha J, Kim J, Kim KY, Kim HJ, Nam W, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3: a novel prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma. Head Neck 2011; 33 (3): 368-374..
8. Righi A, Zhang S, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Kovacs G, et al. Analysis of IMP3 expression in normal and neoplastic human pituitary tissues. Endocr Pathol 2010; 21: 25-31.
9. Pryor JG, Simon RA, Bourne PA, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. Merkel cell carcinoma expresses K homology domain-containing protein overexpressed in cancer similar to other high-grade neuroendocrine carcinomas. Hum Pathol 2009; 40: 238-243.
10. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda B, Rock K, et al. Oncofetal protein IMP3, a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. Cancer 2008; 112: 2676-2682.

11. Ikenberg K, Fritzsche FR, Haerdi UZ, Hofmann I, Hermanns T, Seifert H, et al. Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) is overexpressed in prostate cancer and correlates with higher gleason scores. *BMC Cancer* 2010; 10: 341-347.
12. Schaeffer D, Owen DR, Lim HJ, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3) overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma correlates with poor survival. *BMC Cancer* 2010; 10: 59-67.
13. Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, Wang HL, Xu H. IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2010; 41: 477-484.
14. Bellezza G, Cavaliere A, Sidoni A. IMP3 expression in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1205-1211.
15. McDonnell TJ, Troncso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940- 6944.
16. Totten RS, Heinemann MW, Hudson PB, Sproul EE, Stout AP. Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *AMA Arch* 1953; 55 (2): 131-141.
17. Ramos Soler D, Mayordomo Aranda E, Calatayud Blas A, Rubio Briones J, Solsona Narbon E, Lombart Bosch A. Usefulness of Bcl-2 expression as a new basal cell marker in prostate disease. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (4): 345-352.
18. McNeal JE. Prostate. In: Sternbeg SS, ed. *Histology for Pathologists* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997.

19. Cunha GR, Hayward SW, Dahiya R, Foster BA. Smooth muscle-epithelial interactions in normal and neoplastic prostatic development. *Acta anatomica* 1996; 155 (1): 63-72.
20. Timms BG, Lee CW, Aumuller G, Seitz J. Instructive induction of prostate growth and differentiation by a defined urogenital sinus mesenchyme. *Microscopy research and technique* 1995; 30 (4): 319-332.
21. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479.
22. Anıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 3. baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2001: 334-336.
23. Baydınç C. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji*. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (Editörler) 1998; 3-27.
24. Partin AW, Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's Urology* 7th ed. 1997; 1381-1428.
25. Lowsley OS. The development of human prostate gland with reference to the development of other structures and neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 1992; 13: 299-304.
26. Mc Neal JE. Regional Morphology and Pathology of prostate. *Am J Pathol* 1968; 49: 347-357.
27. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). Radical retropubik prostatectomy. *Campbell's Urology* 6th ed. 1992; 1159-1221.
28. Horuz R. Prostat Kanseri Tanısında Prostat Masajı Sonrası PSA Dinamiğinin Diagnostik Değeri. Uzmanlık tezi, İstanbul: Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, 2006.

29. Mc Neal JE. Normal anatomy of the Prostate Gland: Axial and Sagittal Planes Presented in Transrectal Ultrasound of the Prostate: A Practical Course of Urologists. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo Alto, California. 1988.
30. Coffey D. The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr.(Eds):Campbell's Urology 6th ed. Philadelphia 1992; 221–226.
31. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ (çeviri: B. Semenci, B. Turna). Alt üriner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi. Anafarta MK, Yaman MU (Editörler). Campbell's Urology'de. 8. baskı. Ankara: Oncu Basımevi; 2005; 41-70.
32. Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, W.B Saunders Co 1993.
33. Roberts MJ, Schirra HJ, Lavin MF, Gardiner RA. Metabolomics: A novel approach to early and noninvasive prostate cancer detection. Korean Journal of Urology 2011; 52 (2): 79-89.
34. Fair WR, Couch J, Wehner N. Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. Urology 1976; 7 (2): 169-77.
35. Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Stamey TA. Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer. Urology 1995; 46(1): 65-70.
36. Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology. 2nd ed. St. Louis, Mosby/Elsevier 2008.
37. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate 1996; 29(2): 117-134.
38. Signoretti S, Loda M. Defining cell lineages in the prostate epithelium. Cell cycle 2006; 5(2): 138-141.

39. Karaivanov M, Todorova K, Kuzmanov A, Hayrabedyan S. Quantitative immunohistochemical detection of the molecular expression patterns in proliferative inflammatory atrophy. *Journal of molecular histology* 2007; 38(1): 1-11.
40. Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Seminars in diagnostic pathology* 2005; 22(1): 88-104.
41. Sung MT, Jiang Z, Montironi R, MacLennan GT, Mazzucchelli R, Cheng L. Alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S)/34betaE12/p63 triple cocktail stain in prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy. *Human pathology* 2007; 38(2): 332-341.
42. Yuan TC, Veeramani S, Lin FF, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocrine-related cancer* 2006; 13(1): 151-167.
43. Aprikian AG, Cordon-Cardo C, Fair WR, Reuter VE. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 71(12): 3952-3965.
44. Abrahamsson PA, Alumets J, Wadstrom LB, Falkmer S, Grimelius L. Peptide hormones, serotonin, and other cell differentiation markers in benign hyperplasia and in carcinoma of the prostate. *Progress in clinical and biological research* 1987; 243A: 489-502.
45. Amin MB, Bostwick DG. Pigment in prostatic epithelium and adenocarcinoma: a potential source of diagnostic confusion with seminal vesicular epithelium. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology* 1996; 9(7): 791-795.
46. Bostwick DG, Dundore P. *Biopsy pathology of the prostate*. London: Chapman & Hall 1997; 1-26.

47. Cohen RJ, McNeal JE, Redmond SL, Meehan K, Thomas R, Wilce M, et al. Luminal contents of benign and malignant prostatic glands: correspondence to altered secretory mechanisms. *Human pathology* 2000; 31(1): 94-100.
48. Christian JD, Lamm TC, Morrow JF, Bostwick DG. Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: incidence and histology within needle core biopsies. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology* 2005; 18(1): 36-39.
49. Mathur SK, Gupta S, Marwah N, Narula A, Singh S, Arora B. Significance of mucin stain in differentiating benign and malignant lesions of prostate. *Indian journal of pathology & microbiology* 2003; 46(4): 593-595.
50. Saboorian MH, Huffman H, Ashfaq R, Ayala AG, Ro JY. Distinguishing Cowper's glands from neoplastic and pseudoneoplastic lesions of prostate: immunohistochemical and ultrastructural studies. *The American journal of surgical pathology* 1997; 21(9): 1069-1074.
51. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications* 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders /Elsevier 2010.
52. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4): 677-686.
53. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, et al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1981; 48(5): 1229-1232.
54. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994;102(4):31-37.
55. Hameed O, Sublett J, Humphrey PA. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(5): 579-587.

56. Van Dieijen-Visser MP, Delaere KP, Gijzen AH, Brombacher PJ. A comparative study on the diagnostic value of prostatic acid phosphatase (PAP) and prostatic specific antigen (PSA) in patients with carcinoma of the prostate gland. *Clin Chim Acta* 1988; 174(2): 131-140.
57. Ersev A, Ersev D, Turkeri L, Ilker Y, Simsek F, Kullu S, et al. The relation of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen with tumour grade in prostatic adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Prog Clin Biol Res* 1990; 357: 129-134.
58. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998; 82(11): 2256-2261.
59. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Comparison of anti-prostate-specific membrane antigen antibodies and other immunomarkers in metastatic prostate carcinoma. *Urology* 2001; 57(6): 1179-1183.
60. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Hutchinson B, Grauer LS, Gaudin PB. Short term neoadjuvant androgen deprivation therapy does not affect prostate specific membrane antigen expression in prostate tissues. *Cancer* 2000; 88(2): 407-415.
61. Lane Z, Hansel DE, Epstein JI. Immunohistochemical expression of prostatic antigens in adenocarcinoma and villous adenoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(9): 1322-1326.
62. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Iczkowski KA, Chu PG, Tretiakova MS, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology* 2004; 45(3): 218-225.
63. Molinie V, Herve JM, Lugagne PM, Lebret T, Botto H. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl coenzyme A racemase (p504s) cocktail in ambiguous lesions of the prostate upon needle biopsy. *Bju Int* 2006; 97(5): 1109-1115.

64. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9): 1161-1168.
65. Shah RB, Kunju LP, Shen R, LeBlanc M, Zhou M, Rubin MA. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12+ p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations. *Am J Clin Pathol* 2004;122(4): 517-523.
66. Weinstein MH, Signoretti S, Loda M. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Mod Pathol* 2002; 15(12): 1302-1308.
67. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol* 2003; 253(2): 165-174.
68. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, Darte C, Tindall DJ, Young CY, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999; 54(5): 839-845.
69. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Young CY, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 1997; 49(6): 857-862.
70. Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Noldus J, Erbersdobler A, et al. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum from patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. *J Urol* 2003; 170(6): 2269-2273.
71. Sheridan T, Herawi M, Epstein JI, Illei PB. The role of P501S and PSA in the diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(9): 1351-1355.
72. Humphrey PA. Prostate pathology. Chicago ASCP Press 2003.

73. Foster CS. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 2000; 9: 4-14.
74. Campbell MF, Walsh PC, Retik AB. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders 2002.
75. Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology* 1998; 11(1): 47-54.
76. Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology* 2003; 62(5): 11-20.
77. Amin MB, Tamboli P, Varma M, Srigley JR. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 925-931.
78. Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S, Wheeler TM. Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 932-936.
79. Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol* 2001; 158(5): 1767-1773.
80. Billis A, Magna LA. Prostate elastosis: a microscopic feature useful for the diagnosis of postatrophic hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(9): 1306-1309.
81. Bostwick D.G. Prospective origins of prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 330-336.
82. Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 wholemount radical prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 506-518.

83. Gleason DF. Atypical hyperplasia, benign hyperplasia, and well differentiated adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg* 1985; 9: 53-67.
84. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (8) : 873-86.
85. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of High grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993; 24 (3) : 298-310.
86. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; 154: 1791–1794.
87. Gaudin PB, Sesterhenn IA, Wojno KJ, Mostofi FK, Epstein JI. Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 1997; 49: 558–563.
88. Cheng L, Paterson RF, Beck SDW, Parks J. Prostatic intraepithelial neoplasia: an update. *Clin Prostate Cancer* 2004; 3: 26–30.
89. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *Urol* 1995; 154 (4) : 1295-1299.
90. Eble J, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press 2004.
91. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004; 63: 1105–1110.
92. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163-166.

93. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1184-1188.
94. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012.
95. Humperey P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ. *Ve ark: Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology* 4 ed. Churchill Livingstone 2006; 1791-1830.
96. Epstein JI: How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol* 1999; 30 (12): 1401-1402.
97. Kronz JD, Shaik AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001; 32 (4): 389-395.
98. Punnen S, Nam RK. Indications and timing for prostate biopsy, diagnosis of early Stage prostate cancer and its definitive treatment: A clinical conundrum in the PSA era. *Surg Oncol* 2009; 18: 192-199.
99. Schlensinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic Intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (9): 1201-1207.
100. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998; 52 (5): 803-807.
101. McDowell PR, Fox WM, Epstein JI. Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol* 1994; 25 (5): 493-497.

102. Landis SH, Murray T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998; 48 (1): 6-29.
103. Pienta KJ. Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Eds.). *Campbell's Urology*, 7th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1998; 2489-2496.
104. Firat D, Hayran M. Cancer statistics in Turkey and in the world. Ankara: Hacettepe University School of Medicine 1th ed. 1995; 201-218.
105. Bruchovsky N, Lesser B, Van Dorn E. Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. *Vitam Horm* 1975; 33: 61-102.
106. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, Lawson, R.K. (eds) : *Prostate Disease* W.B. Saunders Company, 1993; 257-268.
107. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 1991; 324 (17): 1156-1161.
108. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *The Journal of urology* 1994; 152: 1721-1729.
109. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2006; 56 (2): 106-130.
110. Klassen AC, Platz EA. What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med* 2006; 30: 7-15.

111. Zorlu F. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma 2009.
(<http://uroonkoloji9.naklenkongre.com/sunumlar/210800.pdf>)
112. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 1989; 64 (3): 605-612.
113. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77 (1): 138-143.
114. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate* 1990; 17 (4): 337-347.
115. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schroder FH. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *The Journal of urology* 2006; 175 (4): 1332-1336.
116. Kumar V, Collins T. The male genital tract. *Pathologic Basis of Disease* 6th ed. Saunders Company, Philadelphia 1999; 1011-1034.
117. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Basic Pathology* 7 th ed. Çevikbaş U. *Temel Patoloji* 7. Baskı İstanbul 2003; 657-658.
118. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 918-924.
119. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (9): 863-870.
120. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995; 26 (2): 223-229.

121. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright JJr, Mackay B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer* 1986; 57 (12): 2397-2407.
122. McIntire TL, Franzini DA. The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. *J Urol* 1986; 135 (3): 507-509.
123. Carstens PH. Perineural glands in normal and hyperplastic prostates. *J Urol* 1980; 123 (5): 686-688.
124. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50 (3): 125-128.
125. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (4): 477-478.
126. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, et al. Staging and reporting of prostate cancer--sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 1996; 78 (2): 366-368.
127. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr. Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (9): 1228-1242.
128. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ, Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 906-932.
129. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
130. Whitmore WFJr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 205-220.

131. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; 154: 1791-1794.
132. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1 9th ed. 2004; 1361-1411.
133. Van Brussel LP, Mickisch GH. Prognostic factors in prostate and testis cancer. *BJU International* 1999; 83: 910-917.
134. Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Advances in Anatomic Pathology* 2002; 9 (2): 115-128.
135. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122-1126.
136. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas A.K., Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th ed. Elsevier Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 2005; 1023-1058.
137. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA. Stenberg's diagnostic surgical pathology. Volume 2 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore 2004; 2038-2132.
138. Matsuno F, Haruta Y, Kondo M, Tsai H, Barcos M. Induction of lasting complete regression of preformed distinct solid tumors by targeting the tumor vasculature using two new anti-endoglin monoclonal antibodies. *Clin Can Res* 1999; 5: 371-382.
139. Jonathan IE. Prostate Biopsy Interpretation. Newyork 1989; 8-36.

140. Bostwick DG, Amin MB. Prostate and seminal vesicles. In: Damjanov I, Linder J, Anderson's Pathology, Volume 2 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby 1996; 2197-2230.
141. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology Volume 4. 8th ed. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto 2002; 3025-3037.
142. Peterson RO. Prostate and seminal vesicles. In Urologic Pathology 2nd ed. JB Lippincott Company Philadelphia 1992; 575-648.
143. Thompson SJ, Mellon K, Charlton RG. p53 and Ki-67 immunoreactivity in human prostate cancer and benign hyperplasia. Br J Urol 1991; 69: 609-613.
144. Carter HB. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology, Volume 4 8th ed. Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto 2002; 3055-3079.
145. Oyen RH, Van de Vorde WM, Van Poppel HP, Brys PP, Emeye FE. Benign hyperplastic nodules that originate in the peripheral zone of the prostate gland. Radiology 1993; 189: 707-711.
146. Pins MR, Betlej TM, Dysico G, Spitz DJ. Male Genitourinary System. In: Haber MH, Gattusu P, Spitz DJ, David O. Differential Diagnosis in Surgery Pathology, WB Saunders Company Philadelphia 2002; 519-590.
147. Li L, Xu H, Spaulding BO, Cheng L, Simon R, Yao JL, et al. Expression of RNA-binding protein IMP3 (KOC) in benign urothelium and urothelial tumors. Hum Pathol 2008; 39: 1205-1211.
148. Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. IMP3/L523S, a novel immunocytochemical marker that distinguishes benign and malignant cells: the expression profiles of IMP3/L523S in effusion cytology. Hum Pathol 2010; 41: 745-750.

149. Hanley KZ, Facik MZ, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Bonfiglio TA, et al. Utility of anti-L523S antibody in the diagnosis of benign and malignant serous effusions. *Cancer* 2008; 114: 49-56.
150. King R, Pasha T, Rouillet MR, Zhang PJ, Bagg A. IMP3 is differentially expressed in normal and neoplastic lymphoid tissue. *Hum Pathol* 2009; 40: 1699-1705.
151. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. *Hum Pathol* 2009; 40: 1528-1533.
152. Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Hensch NP, Jochum W, et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40: 1377-1383.
153. Köbel M, Xu H, Bourne PA, Spaulding BO, Shih IM, Mao TL, et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype. *Mod Pathol* 2009; 22: 469-475.
154. Mueller-Pillasch F, Lacher U, Wallrap C, Micha A, Zimmerhacki F, Hameister H, et al. Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. *Oncogene* 1997; 14: 2729-2733.
155. Hart J, Parab M, Mandich D, Cartun RW, Ligato S. IMP3 immunocytochemical staining increases sensitivity in the routine cytologic evaluation of biliary brush specimens. *Diagn Cytopathol* 2010; 00: 1-6.
156. Szarvas T, Tschirdewahn S, Niedworok C, Kramer G, Sevcenko S, Reis H, et al. Prognostic value of tissue and circulating levels of IMP3 in prostate cancer. *International Journal of Cancer* 2014; 135: 1596–1604.
157. Yıldırım HT, Şentürk N. Analysis of IMP3 Expression in Prostate Adenocarcinomas. *Turkish Journal of Pathology* 2012; 28: 128-133.

158. Knowles DM. Diffuse Large Cell Lymphomas, Burkitt lymphoma. In: Neoplastic Haematopathology 2nd ed. 2001.
159. Tang SC, Visser L, Hepperle B, Hanson J, Poppema S. Clinical significance of bcl-2-MBR gene rearrangement and protein expression in diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 83 cases. *J Clin Oncol* 1994; 12 (1): 149-154.
160. Dewald GW. Cytogenetic and FISH studies in myelodysplasia, acute myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 65-74.
161. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90 (1): 244-251.
162. Gualco G, Weiss LM, Harrington WJ, Bacchi CE. MUM1/IRF4: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 301-310.
163. Pezzella F, Tse A, Cordell J. Expression of the bcl-2 oncogene protein is not specific for the 14;18 chromosomal translocation. *Am J of Pathol* 1990; 137: 225-232.
164. Lu QL, Poulsom R, Wong L. Bcl-2 expression in adult and embryonic non-hematopoietic tissue. *J Pathol* 1993; 169: 431-437.
165. Saborin JC, Martin A, Baruch JB. Bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. *Int J Cancer* 1994; 59: 1-6.
166. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W. Bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 6961-6965.

167. Colombel M, Olsson CA, Ng PY. Hormone-regulated apoptosis results from reentry of differentiated prostate cells onto a defective cell cycle. *Cancer Res* 1992; 52: 4313-4319.
168. Baspinar S, Bircan S, Orhan H, Kapucuoglu N, Bozkurt KK. The relation of beclin 1 and bcl-2 expressions in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate adenocarcinoma: A tissue microarray study. *Pathology Research and Practice* 2014; 210: 412-418.
169. Sayar İ, Gelincik İ, Bozkurt A, Bayram İ. Benign, Premalign ve Malign Prostat Lezyonlarında Ki-67, Bcl-2 ve C-erbB2 Belirteçlerinin Önemi. *J Kartal TR* 2012; 23(3): 123-129.
170. Üçer Ö, Dağlı AF, Kılıçarslan A, Artaş G. Value of Glut-1 and Koc Markers in the Differential Diagnosis of Reactive Mesothelial Hyperplasia, Malignant Mesothelioma and Pulmonary Adenocarcinoma. *Turk J Path* 2013; 29: 94-100.
171. Chromecki TF, Cha EK, Pummer K, Scherr DS, Tewari AK, Sun M, et al. Prognostic value of insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 in patients treated with radical prostatectomy. *BJU International* 2011; 110: 63-68.
172. Baltacı S, Orhan D, Ozer G, Tolunay O, Gogous O. Bcl-2 proto-oncogene expression in low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int* 2000; 85: 155-159.
173. Krajewska M, Krajewski S, Epstein JI. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-x and mcl-1 expression in prostate cancers. *Am J Pathol* 1996; 148: 1567-1576.
174. Stattin P, Damber JE, Karlberg L, Nordgren H, Bergh A. Bcl-2 immunoreactivity in prostate tumorigenesis in relation to prostatic intraepithelial neoplasia, grade, hormonal status, metastatic growth and survival. *Urol Res* 1996; 24: 257-264.
175. Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Jordan P, Blöchliger A, Gasser TC, et al. Prognostic Significance of Bcl-2 in Clinically Localized Prostate Cancer. *Am J Path* 1996; 148: 1557-1565.

176. Colombel M, Symmans F, Gil S. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bc1-2 in hormone refractory human prostate cancers. *Am J Pathol* 1993; 143: 390–400.



6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında İzmir’de doğdum. İlk ve orta eğitimimi İzmir 30 Ağustos İlköğretim okulunda, lise eğitimimi ise İzmir Atatürk Lisesi’nde tamamladım. 2003 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım. 2009 yılında mezun olduktan sonra Kütahya’nın Gediz ilçesinde 2011 yılı şubat ayına kadar pratisyen hekim olarak çalıştım. Mecburi hizmetimin bitişıyle istifa edip TUS sınavına hazırlandım ve 2011 yılı Aralık ayında Fırat Üniversitesi Patoloji A.D’ında uzmanlık eğitimime başladım ve devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

