

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE RADİKAL
RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA SPESMEN PATOLOJİSİNDE
İNTRADUKTAL KARSİNOM VARLIĞININ
PROGNOZA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.SEDAT KARAKOÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2015

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE RADİKAL
RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA SPESMEN PATOLOJİSİNDE
İNTRADUKTAL KARSİNOM VARLIĞININ
PROGNOZA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

SEDAT KARAKOÇ

TEZ DANIŞMANI:

PROF.DR.M.UĞUR MUNGAN

İÇİNDEKİLER

RESİM LİSTESİ	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER	5
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	35
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR.....	47

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Gleason patern 3 (H&E)

Resim 2: Gleason patern 4 (H&E)

Resim 3: Gleason patern 5 (H&E)

Resim 4: İDK (H&E)

Resim 5: İDK (H&E)

Resim 6: Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin ile boyanan bazal hücreler (İDK)



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prostat tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılı histolojik sınıflaması

Tablo 2. Prostat Kanserlerinde Histolojik Derecelendirme (AJCC, 7th edisyon, 2010)

Tablo 3. Prostat Kanserinde TNM evrelemesi

Tablo 4: Grup içi evre dağılımı

Tablo 5: Grup 1’de İDK ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 6: Grup 2’de İDK ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 7: Grup 1’de İDK ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p=0,002$)

Tablo 8: Grup 2’de İDK ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 9: Grup 1’de İDK ile PNI ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 10: Grup 2’de İDK ile PNI ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 11: Grup 2’de İDK ile LVI ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 12: Grup 1’de PNI ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 13: Grup 2’de PNI ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 14: Grup 2’de LVI ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Tablo 15: Grup 1’de biyokimyasal nüks ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 16: Grup 2’de biyokimyasal nüks ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Grup 1’de İDK ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Şekil 2: Grup 2’de İDK ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. Adil Esen, Prof. Dr. M.Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Aykut Kefi, Doç. Dr. Ömer Demir ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ozan Bozkurt' a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm hocalarım, Prof. Dr. M.Uğur Mungan, Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu, Prof. Dr. Burçin Tuna, Prof. Dr. Hülya Ellidokuz ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ozan Bozkurt' a, asistan arkadaşım Nilhan Akbulut' a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım arkadaşlarım; Uzm. Dr. Bilgin Öztürk, Uzm. Dr. Elnur Mammadov, Uzm. Dr. Önder Çınar, Uzm. Dr. Onur Kizer, Uzm. Dr. Volkan Şen, Uzm. Dr. Sedat Eğriboyun, Uzm. Dr. Şakir Ongün, Uzm. Dr. Serdar Çelik, Dr. Heslen Zalov, Dr. Özgür Gürboğa, Dr. Kaan Çömez, Dr. Serkan Naghiyev, Dr. Ahmet Tanyeri, Dr. Hilmi Sarı ve Dr. H.Alperen Yıldız' a teşekkür ediyorum. Ayrıca asistanlık sürem boyunca eğitimime katkılarından dolayı poliklinik, servis ve ameliyathane hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan babam Rıfat Karakoç, annem Mukaddes Karakoç ve kardeşlerim Halil Karakoç, Şiyar Karakoç ve Serkar Karakoç' a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Sedat KARAKOÇ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda radikal prostatektomi (RP) örneklerinde intraduktal karsinom (İDK) varlığının, patolojisi ekstraprostatik yayılım gösterip (pT3a) cerrahi sınırı negatif ve organa sınırlı olup (pT2) cerrahi sınırı pozitif olan olgularda biyokimyasal nüks ve prognoza etkisini ve adjuvan tedavi planlamasında yardımcı olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2000-2014 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle RP yapılan ve patolojik inceleme sonucu pT3a cerrahi sınır negatif (Grup 1, n=35) ve pT2 cerrahi sınır pozitif (Grup 2, n=32) olarak değerlendirilen toplam 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait patoloji preparatları tekrar değerlendirilip İDK komponenti içerenler ayırt edildi. Her iki grupta İDK varlığı prognostik önemi bilinen diğer parametreler ve biyokimyasal nüks ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1' de 5 olguda İDK, 3 olguda biyokimyasal nüks saptandı. Grup 1' deki olgulardan İDK ile birlikte olanlarda birliktelik göstermeyenlere göre daha fazla biyokimyasal nüks geliştiği gözlemlendi ($p=0,002$). Bu grupta İDK ile progresyonsuz sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Grup 2' de ise 4 olguda İDK, 10 olguda biyokimyasal nüks saptandı. Grup 2' deki olgulardan İDK ile birlikte olanların birliktelik göstermeyenlere göre daha yüksek tümör hacmine sahip oldukları gözlemlendi ($p=0,02$). Bu grupta İDK ile progresyonsuz sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,033$).

Sonuç ve Öneriler: Her iki hasta grubunda da İDK progresyonsuz sağ kalım için prognostik bir faktördür. Bu hastalarda İDK varlığının postoperatif adjuvan tedavi planlamasında yardımcı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: radikal prostatektomi, intraduktal karsinom, prostat kanseri, biyokimyasal nüks, progresyonsuz sağkalım.

ABSTRACT

Objective: We investigated the prognostic significance of intraductal carcinoma of prostate (IDC-P) and the impact of IDC-P on biochemical failure and adjuvant therapy planning in radical prostatectomy (RP) specimen pathology which shows extraprostatic extension (pT3a) with negative surgical margin and organ confined (pT2) with positive surgical margin.

Method: We retrospectively evaluated 67 patients who were performed RP between 2000-2014 and whose pathology results are pT3a with negative surgical margins (group 1, n=35) and pT2 with positive surgical margin (group 2, n=32). RP specimens were re-evaluated and the specimens which has IDC-P component were separated. In both groups, presence of IDC was compared with other prognostic parameters and biochemical recurrence.

Results: In group 1, IDC was detected in 5 cases and biochemical recurrence was detected in 3 cases. Patients with IDC-P showed a more biochemical failure than those without IDC-P ($p=0,002$). In univariate analysis, IDC-P was significantly associated with progression free survival ($p<0,001$). In group 2, IDC was detected in 4 cases and biochemical recurrence was detected in 10 cases. Patients with IDC-P showed a higher tumor volume than those without IDC-P ($p=0,02$). IDC-P was significantly associated with progression free survival ($p=0,033$).

Conclusions: In both groups IDC is a prognostic factor for progression free survival. In these cases, presence of IDC might be helpful for postoperative adjuvant therapy management.

Keywords: radical prostatectomy, intraductal carcinoma of prostate, prostate cancer, biochemical failure, progression free survival.

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konan ve akciğer kanserinden sonra en sık ölümlle sonuçlanan kanserdir [1]. Yaş ilerledikçe prostat kanserinin sıklığı yükselmekte ve özellikle 50 yaştan sonra hemen hemen katlanarak artmaktadır [2].

Prostat spesifik antijenin (PSA) prostat kanseri teşhisinde kullanılmaya başlanmasından sonra 1986–1992 yılları arasında prostat kanseri insidansında dramatik bir artış olmuş ancak sonrasında da düşmeye başlamıştır [3]. Bu zaman zarfında artış daha çok lokalize prostat kanserlerinde olmuştur. Metastatik prostat kanseri insidansından da 1985’den sonra azalma ve son yıllarda prostat kanseri mortalitesinde düşüş gözlenmiştir [4]. Elli yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent prostat kanserine (otopsi kanseri) yakalanma riski % 40 iken, manifest prostat kanseri (klinik olarak belirti veren) görülme oranı % 9,5 ve bu kanserden ölme olasılığı ise % 2,9 olarak hesaplanmaktadır [5]. Bu prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunun oldukça selim ve yavaş seyirli olduğunu göstermektedir. Prostat kanserinin yaklaşık % 20’si klinik olarak tespit edilebilmekte ve % 6’sı ölümcül olmaktadır [6]. Prostat kanseri gelişme olasılığı 40 yaşın altında 1/10.000, 40–59 yaş arasında 1/103 ve 60–79 yaş arasında 1/8 olarak bulunmuştur [7].

Prostat kanserinin olası risklerini birçok faktörü (evre, grade, PSA düzeyi, v.s) içeren nomogramlar ve algoritmeler kullanarak tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Böylece uygun hasta için uygun zamanda ve olası komplikasyonlarını da düşünerek en uygun tedaviyi uygulama imkanı doğmuştur. Günümüzde klinik olarak lokalize prostat kanserinin en iyi tedavi yöntemi genel durumu ve yaşam beklentisi uygun hastalar için radikal prostatektomi (RP) kabul görmektedir [8].

RP sonrası patolojisi ekstraprostatik yayılım pozitif (pT3a), cerrahi sınır negatif olan olgular ve organa sınırlı olup (pT2), cerrahi sınır pozitif olan olgularda adjuvan radyoterapi gerekliliği halen tartışma konusu olup bunun kararının multidisipliner bir ekip tarafınca hastayla avantajları, dezavantajları ve olası riskler konuşulup hastayla birlikte karar verilmesini önermektedir [9, 10]. Bundan dolayı bu hastalarda yakın PSA izlemi yapılarak biyokimyasal nüks olduğu takdirde kurtarma radyoterapisinin uygulanması bir seçenek olarak önerilmiştir [9, 10]. Lokal ileri evre prostat kanserinde multimodalite tedavi içinde adjuvan radyoterapinin etkinliğini gösteren en önemli çalışma prospektif randomize EORTC 22911 çalışması olmuştur [11]. Çalışmanın sonucunda RP sonrası verilen adjuvan radyoterapinin hem progresyonsuz sağ kalımı, hem de biyokimyasal hastalıksız sağ kalımı anlamlı derecede

iyiliştirdiği görülmüştür. Ancak tedaviden en fazla yararı cerrahi sınırı pozitif olan ve seminal vezikül invazyonu görülen hasta grubu görmüştür.

Çoğu prostat kanseri tanılı hastada radikal prostatektomi sonrası sorunsuz bir klinik seyir olmasına rağmen bazılarında klinik olarak tümörün tekrarlaması ölümle sonuçlanmaktadır. Tümörün tekrarlaması ise genellikle prostat spesifik antijen (PSA) nüksü ile saptanır [12, 13]. PSA nüksünü tahmin etmek üzere bir dizi klinik ve patolojik kriter rapor edilmiştir.

İntraduktal karsinom (İDK) ilk olarak Kovi ve ark. tarafınca gösterilen [14] ve aslında 1996 yılına kadar McNeal ve Yemoto tarafınca tarif edilen [15] özel bir histopatolojik paterndir.

Yapılan son çalışmalarda İDK'nın varlığı olumsuz patolojik bir faktör olarak kabul edilmiştir ve yüksek Gleason skoru, büyük tümör volümü ve hızlanmış hastalık progresyonuyla ilişkili olduğu saptanmıştır [16-20].

Son kanıtlar da RP ya da radyoterapi (RT) ile tedavi edilen yüksek riskli prostat kanserlerindeki erken biyokimyasal nüks ve düşük prognozda İDK'nın önemli bir prognostik faktör olabileceğini desteklemektedir [21, 22].

Çalışmamızda kliniğimizde lokalize prostat kanseri nedeniyle RP yapılan hastalarda ekstraprostatik yayılım pozitif (pT3a), cerrahi sınır negatif olan olgular ve organa sınırlı olup (pT2), cerrahi sınır pozitif olan olgularda İDK varlığının biyokimyasal nüks ve prognoza etkisini ve dolayısıyla adjuvan tedavi gerekliliği için yol gösterici olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ

Prostat bezi ürogenital sinüsten gelişmekte olup, ilk olarak gelişimin 9-10. haftalarında saptanabilir. Bu dönemde embriyonik testisten salgılanan testosteron, endodermal tomurcuğun ürogenital sinüs mezenkimi içine doğru büyümesini uyarır [23]. Androjen uyarısı altında ürogenital sinüs mezenkimi, ürogenital sinüs epitelinin prostatik duktal morfogeneze ve diferansiyasyonuna sebep olur. Ayrıca sırası geldiği zaman ürogenital mezenkim, düz kas hücrelerine diferansiye olarak epitelyal duktusların çevresini sarar.

Gestasyonun 31-36. haftalarında, prostat bezi içinde küçük sellüler tomurcuklar ve asiner yapılanma izlenmeye başlar. Doğum öncesi ise lobüler organizasyon gösteren asinotübüler hücre kümeleri oluşur. Fetal prostat bezinde prostatik duktus ve üretrada skuamöz metaplaziye oldukça sık rastlanırken, doğumdan sonra ise bu durum sıklıkla ortadan kalkar [23].

Doğumdan sonra 10-12 yaşlarına kadar prostat bezi dinlenme dönemine girer. Bu dönemde prostat bezinin hacmi artmaz, ancak duktus formasyonu ve solid tomurcuklanmalar şeklinde epitelyal morfogeneze devam eder. Pubertal dönemde, androjen etkisi sonrası prostat boyutu hızlı bir şekilde büyür, immatür prostatik epitel, daha kompleks, dallanan erişkin tipi bazal ve sekretuar hücrelere diferansiye olur. 25-30 yaşları arası prostat hacminde değişiklik olmaz iken 50 yaşından sonra ise, benign prostatik hiperplaziye bağlı olarak transizyonel zon genişlemesi sonrası prostat boyutu hızlı bir şekilde artar [24].

ANATOMİ

Prostat mesanenin inferior kısmında yerleşen ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir. Anatomik olarak gerçek pelvis içerisinde simfizis pubis ile rektumun ampüllası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı yaklaşık olarak 20 gram kadardır. Ters koni şeklindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampüllası önünde bulunur ve bu yapıdan kendi kapsülü ve Denonvillier fasyası ile ayrılır. Bu yüz ayrıca üst kısmında seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampüllası ile komsuluk gösterir. Anterior yüz simfizis pubisin yaklaşık 2 cm arkasındadır ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve çok zengin bir venöz plexus bulunur. Apekse yakın kısımda

bu yüz puboprostatik ligamanlar ile pubik kemiğe bağlanmıştır. İnferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve bu kas ile aralarında yine zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Prostat ayrıca prostat kılıfı olarak adlandırılan bir fasya ile sarılmıştır. Prostat kılıfı fibroz doku yapısında olup içinde zengin venöz pleksuslar taşır. Bu kılıf önde puboprostatik ligaman ile devamlılık gösterirken inferiorda transversus perinei kasının fasyası ile birlesir. Posteriora ise rektum ile prostatı birbirinden ayıran Denonvillier fasyası ile birlesir.

Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevini görür . Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen tam ortasında öne doğru yaklaşık 35 derecelik bir açı yapar. Ejakülatör kanallar prostata posteriora girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal (çizgili) üriner sfinkterin hemen proksimalinde prostatik üretranın arka duvarında verumontanum içinden prostatik üretraya açılırlar [25].

Zonal Anatomi

Günümüzde prostatın anatomik incelenmesinde McNeal tarafından üroloji literatürüne kazandırılan zonal anatomi kavramı ve sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferik zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır [26].

PROSTAT BEZİNİN HİSTOLOJİSİ

Prostat bezi glandüler ve epitelyal komponentlerden oluşan karma bir organdır. Bu iki farklı komponent tek ve ortak bir kapsül altında makroskopik olarak birbirinden ayırtilmesi 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 anteriora kıvrılarak nonglandüler komponenti kısmen çevrelemektedir [27].

Prosta Bezinin Normal Epiteli

Prostat bezi epiteli ışık mikroskopik olarak üç temel hücre tipinden oluşur: sekretuar hücreler, bazal hücreler, nöroendokrin hücreler. Bu hücre gruplarına ek olarak immünohistokimyasal olarak tespit edilebilen intermediyer hücre grubu da bulunmaktadır. Sitokeratin (CK) 5 ve CK 18 ile hepatosit büyüme faktörü reseptörü c-MET' i ekspres ederler. Sekretuar lümenal hücreler, küçük yuvarlak nükleuslu, küçük nükleollü, ince granüler kromatin paternine sahip, soluk ve 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 bezlerin çevresinde, bazal membran üzerine yerleşmiş, ince, basıklaşmış hücre grubu olarak izlenirler [28]. Bazal hücreler prostat epitelinde en yüksek proliferatif aktiviteyi gösterirler. Sekretuar hücreler için rezerv hücreler olduğu düşünülmektedir [29]. 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 [30]. Bazal hücreler immünohistokimyasal olarak HMWK (34β-E12 klonu) ile pozitifdir. Bu immünohistokimyasal belirteç bazal hücre tabakası bulundurmayan adenokarsinom olgularını, 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 [31]. Ayrıca bazal hücreler sekretuar ve intermediyer hücrelerden farklı olarak p63 gibi CK 5-14 ekspresyonu da gösterirler. Bazal hücreler PSA, PSAP, androjen reseptörü, CK 8-18 ve mucusu içermezler ya da çok düşük miktarlarda içerirler. Prostat bezi stromasının düz kas liflerinden ileri derecede zengin olması nedeniyle, bazal hücreler myoepitelyal diferansiyasyon göstermezler [28]. Nöroendokrin hücreler prostat epitelinde en nadir rastlanan hücre tipidir. Rutin H&E boyalı kesitlerde genellikle seçilemezler. Ancak eozinofilik granülleri bulunan hücreler nadiren fark edilebilir. 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. İmmünohistokimyasal olarak PSA ve androjen reseptörlerini birlikte ekspres etmeleri nedeniyle prostatik nöroendokrin ve epitelial hücrelerin temel hücresi

olduğunu düşündürmektedir. Formalin ile tespit edilen prostat bezindeki nöroendokrin hücrelerin en iyi immünohistokimyasal belirteci, serotonin ve kromogranindir [32].

Pigment

Lipofuksin ve melanin benzeri bir pigmentten oluşan sitoplazmik pigmentler, prostatik sekretuar epitel sitoplazmasında nadiren görülmektedir. Lipofuksin, prostat epitelinin endojen hücresel yan ürünlerinden oluşmaktadır. Lipofuksin granülleri H&E boyamada altın sarısı-kahverengi izlenirken histokimyasal olarak D-PAS, Masson- Fontana, Kongo kırmızısı ve Oil-red-O boya ile izlenebilir. Benzer bir pigment seminal veziküller, ejakülatuar duktus epiteli, YD-PIN ve adenokarsinomda da izlenebilir. Bu nedenle iğne biyopsi örneklerinde adenokarsinoma komşu olan seminal veziküllerde tümör invazyonu açısından ayrımının yapılması önem taşır. Normal ya da hiperplastik prostat epiteli ve stroması da melanin benzeri bir pigment içerebilir [33].

Luminal Salgılar

Benign prostat asinusları intraluminal olarak müsin, dejenere epitel hücreleri, kristaloidler, proteinöz debri, corpora amylacea, kalkül yada spermatozoa içerebilir. Aynı zamanda neoplastik asinoslarda da nötral müsin-histokimyasal olarak D-PAS ile tespit edilir ve asidik müsin histokimyasal olarak Alcian blue PAS, pH 2,5 ile tespit edilip izlenebilir. Bunun yanı sıra asidik müsin prostat kanserleri için spesifik değildir; müsinöz metaplazi, sklerozan adenozis, atipik adenomatöz hiperplazi ve YD-PIN gibi nonneoplastik ya da prekanseröz lezyonlarda da izlenebilir [34].

Benign prostat asinuslarında % 78' in üzerinde corpora amilacea içeren luminal sekresyonlar bulunabilir. Ancak adenokarsinom içeren prostat iğne biyopsilerinde bu oran % 0.4' ün altındadır. Corpora amilacea, epitel hücresi deskuamasyonu ve dejenerasyonunun bir göstergesi olup sülfatlanmış glikozaminoglikanlardır. Sıklıkla yuvarlak şekilli, pembe, mor, turuncu renkli ve konsantrik laminasyonlar şeklinde izlenir. Prostatik kalküllere malign asinoslarda nadiren rastlanır. İlginç olarak iğne biopsisilerinde stromal mikrokalsifikasyonlara % 3 oranında rastlanır ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir [35, 36].

PROSTAT KARSİNOMUNUN ÖNCÜL LEZYONLARI

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

Prostatik duktus, duktül ve asinusları döşeyen epitelin pre-invaziv proliferasyonunun son noktasıdır. PIN, karsinogenezdeki en erken basamaktır [37]. 1965’ te McNeal prostatik epiteldeki proliferatif değişikliklerin pre-malign bir duruma sebep olabileceğini belirtmiştir. Bundan yaklaşık 30 yıl sonra, 1986’ da, McNeal ve Bostwick ilk kez “intraduktal displazi” yi tanımlayarak üç dereceye ayırmışlardır [38]. 1987’ de Bostwick ve Brawer ise displazi kavramından “prostatik intraepitelyal neoplazi- PIN” terminolojisine geçişi önermişlerdir. 1989’ da “The American Cancer Society and National Cancer Institute” sponsorluğunda prostatın preneoplastik lezyonları konulu konferansta konsensus kararı ile resmi olarak yayınlanmış ve PIN terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Aynı konferansta PIN sınıflaması 2 derece şeklinde ayrılmıştır. Düşük dereceli PIN (DD-PIN/ PIN-1) ve yüksek dereceli PIN (YD-PIN/ PIN-2 ve PIN-3).

YD-PIN tanısında araştırmacılar arası uyum, iyiden mükemmele yakın düzeyde değişiklik gösterirken DD-PIN için aynı durum söz konusu değildir [39]. DD-PIN’ in tümöre eşlik etmemesi, tümör gelişimi için öncül olmaması nedeniyle DD-PIN klinik olarak önemini kaybetmiş olup bu terminoloji patologlar tarafından günlük pratikte kullanılmamaktadır. YD-PIN; iğne biyopsileri, transüretal rezeksiyonlar ve radikal prostatektomilerde raporlanması gereken bir lezyondur. Transüretal rezeksiyon materyallerinde tüm doku incelenmelidir. Sıklıkla seri kesitlere ihtiyaç kalmamaktadır. Ancak iğne biyopsilerinde PIN içeren şüpheli odaklar derin yerleşimli olmaları nedeniyle vakaların yaklaşık % 50’ sinde tespit edilememektedir [40].

Hasta yaşı ile birlikte PIN yaygınlığı artış göstermektedir . İleri yaş erkek hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında PIN ve prostatik karsinom birlikteliğinin hasta yaşı ilerledikçe artış gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda karsinom görülme yaşının ortalamaya göre en az 5 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada ise 3. dekad erkeklerde % 9, 4. dekad erkeklerde ise % 22 sıklıkta PIN varlığı bildirilmiş olup hastalarda karsinom gelişiminin ortalamaya göre en az 10 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir . Genç hastalardaki PIN odaklarının sıklıkla düşük dereceli olduğu bildirilmiştir. Artan yaşla birlikte YD-PIN görülme sıklığının ve hacminin artış gösterdiği bildirilmiştir. PIN varlığı ırksal dağılım açısından da çok farklılıklar göstermektedir. Afrika kökenli Amerikan erkeklerde en yüksek düzeyde izlenirken Japon ve Asya kökenli erkeklerde en düşük düzeyde görülmektedir [41].

İğne biyopsisinde alınan 6 örnekten 1 tanesinde YD-PIN tespit edilen bir hastada 3 yıl içinde tekrar edilen biyopsisinde karsinom yakalama riski % 50' dir [42].

DD-PIN, hiperkromatik nükleuslu, küçük nükleol bulundurabilen prostat epitel hücrelerinin intraduktal-intraasiner proliferasyonudur. YD-PIN' de izlenen tufted, mikropapiller, kribriiform ve basık (yassı) gibi büyüme paternlerini gösterebilir. Bazal hücre tabakası korunmuştur. Kromatin paterni sıklıkla normal olup YD-PIN' den ayıran en önemli özelliktir. DD-PIN' i reaktif atipi ve benign epitelden ayırmanın güç olması nedeniyle DD-PIN' in raporlanmaması önerilmektedir [43].

YD-PIN ise periferik zondan gelişen, karsinomla benzer fenotip ve genetik özellikler içeren prostatik intraepitelyal proliferasyondur. Dört ana morfolojik patern sergilemektedir: *tufting, mikropapiller, kribriiform ve basık (yassı)*. Tufting patern en sık izlenen morfolojik paternidir. Aynı gland içinde tufting patern ortalama % 97 oranında diğer paternlerle bir arada bulunmaktadır. Klinik olarak morfolojik paternler arasında karsinom birlikteliği açısından fark gösterilememiştir. Taşlı yüzük hücreli, küçük hücreli nöroendokrin, müsinoz, mikrovakuoler (köpüksü bez), inverted patern ve skuamöz diferansiyasyon gösteren PIN olmak üzere birçok nadir paterni de tanımlanmıştır [44].

Sitolojik düzeyde YD-PIN nükleusları uniform olarak genişlemiş ya da nadiren dejeneratif değişikliklere bağlı olarak küçülmüş ve hiperkromatik olabilir (*önceki sınıflamada PIN-2*). Nükleus boyut artışı nedeniyle nükleus/sitoplazma oranı artmıştır. Sıklıkla karsinoma benzer şekilde ekzantrik nükleol içerir. Nükleolde belirginleşme, nükleus ve nükleolde irileşme, kaba kromatin varlığı YD-PIN tanısı için en önemli sitolojik bulgulardır. Luminal yüzeyde apokrin sekresyon içeren sitoplazmik tomurcuklanmalar görülebilir. Bazal membran bütünlüğünde kısmen bozulmalar izlenebilir. Bu nedenle YD-PIN ile invaziv bir karsinomun intraduktal yayılımının ayırtedilebilmesi büyük önem kazanmaktadır. Orta ve büyük büyütmede çevredeki benign bez epiteline göre belirgin kalabalıklaşma ve düzensiz görünüm sergilemektedir. PIN ve intraluminal kristaloid beraberliğinde, invaziv karsinom yakalama ihtimaline yönelik tekrar biyopsi alınması endikasyonu, tek başına PIN varlığından çok daha kuvvetlidir [45].

Benign prostat epitelinde proliferasyon bazal tabakada sınırlı iken kolon ve diğer organların preinvaziv lezyonlarına benzer şekilde PIN' de proliferatif aktivite luminal yüzeydedir. Prostat karsinomu içeren bir prostat bezinde ortalama PIN hacmi 1.2- 1.32 mL' dir. Tümörün patolojik evresi, Gleason derecesi, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon oranı arttıkça PIN yoğunluğu da artar [46].

PIN ayırıcı tanısında lobüler atrofi, post-atrofik hiperplazi, atipili bazal hücre hiperplazisi, radyasyon ilişkili metaplastik değişiklikler, infarkt ve prostatit gibi non-neoplastik prostat lezyonları ile prostat karsinomu varyantları bulunmaktadır [47].

Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)

Prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık % 4' ü kanser şüphesi uyandıran fakat tanısal eşiğin altında kalan küçük asinus alanları içermektedir. Bunların malignite açısından kuşkulu ancak tanısal olmayan atipik küçük asiner proliferasyon olarak raporlanması önerilmiştir. ASAP bir tanısal kategoridir fakat gerçek bir histopatolojik antite değildir [48]. Buna karşılık ASAP' ın bir lezyon olduğu algısı oluşmuştur ve özellikle ürologlar tarafından, ama zaman zaman patologlar tarafından da yanlış anlaşılabilir. Bu nedenle International Society of Urologic Pathologists (ISUP) tarafından tanı olarak kullanılmaması önerilmektedir. Kesin tanı verilemeyen, ancak malignitenin ekarte edilemediği durumlarda; “malignite kuşkulu odak” gibi bir tanı verilmesi, gözlenen bu odakta neden tanıya ulaşamadığının yorumlanması, eğer varsa “reaktif olduğu düşünülüyor / kuvvetli maligniteyi düşündürüyor / YD-PIN ile ayırımı yapılamıyor” gibi kanaatin eklenmesi önerilmektedir. Malignite kuşkulu odak varlığı, eşlik eden veya sonrasında gelişen karsinom açısından tekrar biyopsiyi gerektirir. Tekrar biyopside tanı alan karsinom sıklığı yaklaşık % 60' ıdır [49]. Ming Zhou ve ark. ASAP tanısı alan olguların % 51' inde, tekrar biyopside karsinom saptandığını bildirmişlerdir [50].

PROSTATİK TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI (DSÖ 2004)

Prostat tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan 2004 yılına ait sınıflaması tablo 1 'de belirtilmiştir.

EPİTELİYAL TÜMÖRLER Glandüler Neoplaziler Adenokarsinom (asiner) Atrofik Psödohiperplastik Köpüksü Kolloid Taşlı yüzük hücreli Onkositik Lenfoepitelyoma benzeri Karsinosarkom (Sarkomatoid karsinom) Duktal adenokarsinom Kribriform Papiller Solid Prostatik intraepitelyal neoplazi Ürotelyal tümörler Ürotelyal karsinom Skvamöz tümörler Skvamöz hücreli karsinom Adenoskvamöz karsinom Bazal hücreli tümörler Bazal hücreli adenom Bazal hücreli karsinom NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER Endokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom Karsinoid tümör Küçük hücreli karsinom Paragangliom Nöroblastom	PROSTATİK STROMAL TÜMÖRLER Malignite potansiyeli bilinmeyen stromal tümör Stromal sarkom MEZENKİMAL TÜMÖRLER Leiomyosarkom Rabdomiyosarkom Kondrosarkom Anjiyosarkom Malign fibröz histiyositom Malign periferik kılıf tümörü Hemanjiyom Leiomyom Kondrom Granüler hücreli tümör Hemanjiyoperisitom Soliter fibröz tümör HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER Lenfoma Lösemi NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLER Kistadenom Nefroblastom (Wilms tümörü) Rabdoid tümör Germ hücreli tümörler Şeffaf hücreli adenokarsinom Melanom METASTATİK TÜMÖRLER
--	--

Tablo 1. Prostat tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılı histolojik sınıflaması

PROSTAT ADENOKARSİNOMU

Prostat kanseri dünyada en yaygın beşinci, erkeklerde ise ikinci en sık görülen malignitedir [51]. Genel olarak yeni kanser vakalarının gelişmiş ülkelerde % 19' unu, gelişmekte olan ülkelere ise % 5,3' ünü oluşturur [51]. Görülme sıklığı ve ölüm oranları ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve önleyici tedavi gibi nedenlerden dolayı farklı etnik popülasyonlarda, farklı ülkelere ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir [52]. 1990' ların başından itibaren yeni tanısal yöntemler ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın görülme sıklığında, tanı anındaki evresinde ve ölüm oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur [53]. En düşük yıllık görülme sıklığı Asya' da (Çin' de 100.000 başına 1,9 vaka), en yüksek ise Kuzey Amerika ve İskandinavya, özellikle Afro-Amerikalılar' da görülmektedir (100.000 kişide 249 vaka) [51]. Ölüm oranı da, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Karayiplerde en yüksek (yılda 28/100.000), Güneydoğu Asya, Çin ve Kuzey Afrika' da ise en düşüktür (yılda 5/100.000) [51]. Kanser kayıt merkezlerinin, yaşa standardize 5-yıllık sağkalım oranları verilerine bakılırsa ABD' de daha yüksek (%92), Avustralya ve Kanada' da % 80 kadar, Danimarka, Polonya ve Cezayir' de ise % 40' lara düşmektedir [52]. Ülkemizde İzmir ilinde yapılmış ilk ve tek görülme sıklığı çalışmasında prostat kanseri en sık görülen 5. kanser olarak tespit edilmiş ve

1995–1996 yılları arasında görülme sıklığı 9,1/100.000 olarak bildirilmiştir [54]. Amerikan Kanser Topluluğunun verilerine göre hastalıkla yaşam boyu karşılaşma riski % 16,7 ölüm riski ise % 2,5 olarak bildirilmiştir [55-57]. 1991 yılından itibaren prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın olarak kullanılması ile kanser tanısında yıllık yaklaşık % 1,7 artış izlenirken agresif tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla ölüm oranlarında her yıl için % 4 azalma dikkat çekmiştir [58]. Prostat kanseri görülme sıklığındaki ve hatta ölüm oranlarındaki coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar göstermesi, kanser gelişiminde çevresel faktörlerin, diyet, yaşam tarzı ve genetik yapı gibi multifaktöriyel parametrelere bağlanmıştır. Bu parametrelerin hastalığı nasıl tetiklediği veya hastalığın ilerlemesinde nasıl rol aldığı konusundaki veriler sınırlıdır ve bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir [59-61]. Prostat kanseri genç erkeklerde nadiren görülür [62]. Tüm vakaların sadece %2'si 50 yaşın altındadır. Tanıda medyan yaş 68' dir, % 63 hasta 65 yaşından sonra tanı alır. Prostat kanseri görülme sıklığı ve ölüm oranlarında PSA' nın klinik kullanıma girmesiyle ciddi değişiklikler olmuştur. Özellikle lokalize hastalık görülme sıklığı artarken metastatik hastalık görülme sıklığı azalmış, hastalığa bağlı yaşam süresi uzamıştır [58]. Son yıllarda Amerika (Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over kanseri tarama çalışması) ve Avrupa' da (Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama Çalışması) PSA' nın prostat kanserinde ölüm oranı üzerine etkisi ile ilgili iki büyük randomize çalışmanın sonuçlarına göre 2 önemli nokta ortaya konulmuştur. Bunlardan birincisi bu [63, 64].

Risk Faktörleri

Yaş ve Aile Hikayesi

Prostat adenokarsinomları % 97 oranında 50 yaş ve üstü hastalarda görülmektedir. İlerleyen yaş ile beraber görülme sıklığı ve riski artmaktadır. Yapılan genetik çalışmalar sonucunda prostat adenokarsinomlarının % 5-10' unda genetik ailesel yatkınlık bulunmuştur. Baba, erkek kardeş gibi birinci derecede akrabalarda prostat adenokarsinomu görülmesi, bir erkekte prostat adenokarsinom görülme riskini iki kat artırmaktadır. Ailesel kanserlerin ise patolojik veya klinik olarak ailesel olmayanlardan farkı yoktur [65].

İrk

Değişik etnik gruplarda prostat adenokarsinom insidansı farklılıklar göstermektedir. Afrika kökenli Amerikalılar dünyada en risk taşıyan erkekler olmakla beraber riskin en düşük olduğu Çinli erkeklere göre 60 kat daha fazla riske sahiptirler. Amerikada yaşayan siyah erkeklerde insidans oldukça yüksek iken, aynı bölgede ve aynı sosyoekonomik düzeydeki beyaz erkeklerde daha düşüktür. Etnik kökenin prostat adenokarsinom gelişimi üzerine etkisinin genetik pleomorfizm rolü olduğu düşünülmektedir [59].

Hormonlar

Androjen hormonu Androjen Reseptörler üzerinden tümör hücresinde transkripsiyonu artırarak prostat kansinoma progresyona yol açar. Aynı şekilde Testosteron ve onun metabolitleri Dihidrotestosteron aynı yol üzerinden kansinom gelişme riskini artırır [66].

Diyet

Göçmenler arasında ve değişik coğrafyalarda yaşayan erkekler arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda diyet, prostat adenokarsinomu oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle poliansatüre yağlar olmak üzere yağ tüketimi ile prostat adenokarsinomu insidansı ve mortalitesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Bu ilişkinin diyetle alınan fazla miktarda yağın, seks hormonlarının sentezini arttırdığı ve bu yoldan kanser riskinin de arttığı düşünülmektedir. Vitamin A, epitelyal hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonuna neden olarak prostat adenokarsinom riskini artırmaktadır. Aynı şekilde yağda eriyen vitaminler olan A vitamini yanı sıra D ve K vitaminleri de prostat adenokarsinom riskini artırmaktadır. E vitamini ise antioksidan etkisi ile prostat kanser hücrelerinde büyümeyi inhibe eder ve apoptozisi uyarır. Ayrıca likopen gibi diğer antioksidanlar da koruyucudurlar. Eser elementlerden Çinko konsantrasyonunun prostat adenokarsinomlu hastalarda yüksek olduğu görülmekle beraber aradaki ilişki net olarak açıklanamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar ile Kadminyum elementinin çevresel kontaminasyon ile prostat adenokarsinom riskini artırmakta olduğu gösterilmiştir.

Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalar ile atrofik lezyonların prostat karsinogenezisinde erken evre bir oluşum olduğu gösterilmiştir. Basit atrofik lezyonlarda lümende ve stromada mononükleer iltihabi hücreler bulunmaktadır. Atrofik dokuda bulunan makrofajlarca üretilen reaktif oksijen radikalleri ve reaktif nitrojen radikalleri sonucunda dokuda superoksid O_2^- , Hidrojen

Peroksid (H^2O^2), Hidroksil radikalleri, serbest demir (Fe) artar. DNA hasarı ve sonucuna genetik mutasyonlar ve kanser gelişimi görülür [67].

Diğerleri

Yoğun sigara kullanımının prostat adenokarsinom gelişme riskini arttırdığı ve gelişen prostat adenokarsinomun gleason skorunun yüksek olmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca uzun süren kronik inflamasyonun indüklediği oksidatif stres sonucunda karsinogenezis mekanizması tetiklenebileceği düşünülmektedir [68].

Gleason Derecelendirmesi

Prostat kanserlerinin derecelendirmesinde günümüze kadar pek çok derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Derecelendirmede yalnızca glandüler diferansiyasyon varlığının mı, yoksa glandüler diferansiyasyon ve nükleer atipinin beraber mi değerlendirileceği konusunda anlaşmazlık bulunmaktaydı. Danold F. Gleason 1966 yılında tümör morfolojisine dayanan Gleason derecelendirme sistemini önermiştir. 1993' te İsveç' te yapılan DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) uzlaşma konferansı sonrası da Gleason derecelendirme sisteminin kullanımı önerilmiştir.

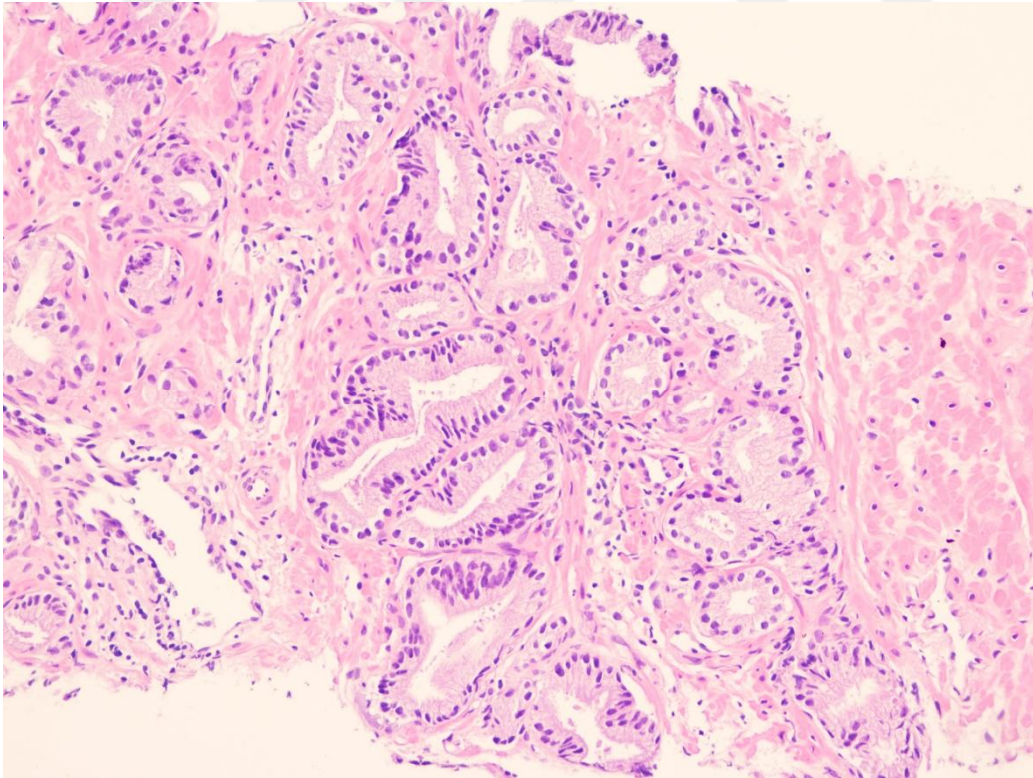
Gleason derecelendirme sistemi glandüler yapılanmayı temel almaktadır, nükleer atipi değerlendirilmemektedir [69]. Nükleer atipi değerlendirilmesinin yalnızca glandüler diferansiyasyonun değerlendirilmesine göre üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Gleason derecelendirme sistemi, diferansiyasyonun azalmasına göre 5 histolojik patern tanımlamaktadır. Patern 1-3' te tüm glandlarda luminal diferansiyasyon ile epitelyal polarite korunmuştur. Patern 4' te normal polaritede parsiyel kayıp bulunmaktadır. Patern 5' te ise seyrek luminal diferansiyasyonla birlikte polaritede tama yakın kayıp izlenir. Prostat kanserleri morfolojik heterojenite gösterir ve sıklıkla birden çok histolojik paterni bir arada sergilerler. Tümörde izlenen birinci ve ikinci en sık paternler toplanarak Gleason skorunu (GS) oluşturmaktadır. Gleason skor 2 ve 3 tümörler nadirdir, çünkü Gleason patern 1 tümörler seyrek izlenmektedir. Gleason patern 2 tümörler de sıklıkla patern 3 tümörlerle bir arada izlendiği için Gleason skor 4 tümörler de az sayıda raporlanmaktadır. Gleason skor 2-4 tümörlere transizyonel zonu örnekleyen TUR materyallerinde rastlanabilir. Gleason 1 ve 2 paterninin tanınabilmesi için tüm odağın görülmesi gerekir ve bu odağın iğne biyopsisine sığması olanaksızdır. Bu nedenle iğne biyopsilerinde Gleason skor 2-4' ün raporlanması önerilmemektedir [70]. Gleason skor 6 ve 7 ise en sık izlenen skorlardır.

Gleason derecelendirme sistemi 2004' te DSÖ tarafından yapılan ve devamında 2005' te ISUP (International Society of Urological Pathology) tarafından düzenlenen uzlaşma konferansı kararı ile güncel haline ulaşmış bulunmaktadır.

Gleason patern 1: Komşu benign prostat dokusuna infiltrasyon göstermeyen, çok iyi sınırlı, sıkı ve yuvarlak paketlerden oluşmaktadır. Glandlar orta büyüklükte olup birbirleriyle benzer boyut ve şekil göstermektedirler. Bu patern sıklıkla Gleason skor $1+1= 2$ olan olan transizyonel zon tümörlerinde görülmektedir.

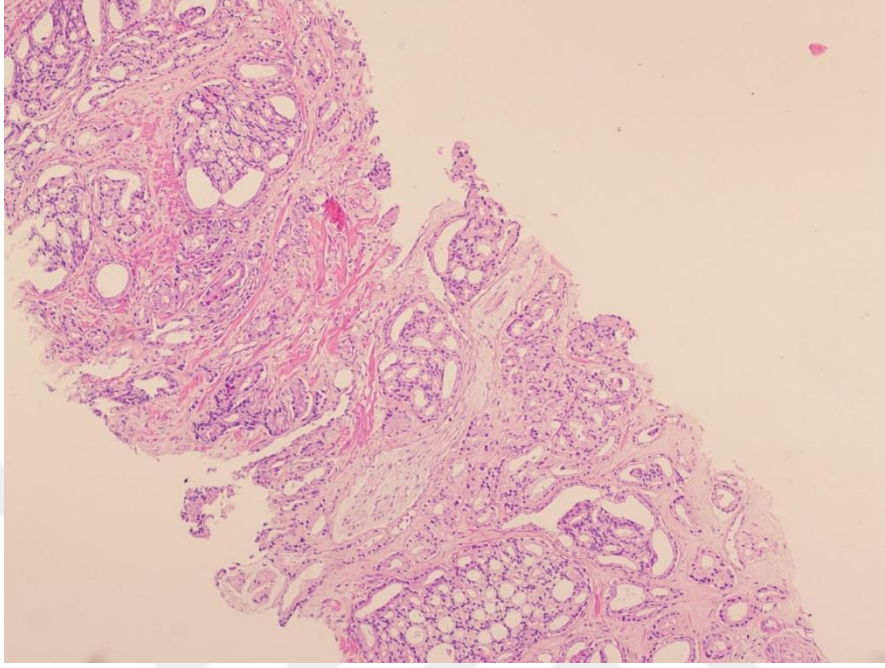
Gleason patern 2: Glandlar Gleason patern 1' deki kadar uniform şekil ve boyutta değildir, ancak Gleason patern 3' teki kadar da varyasyon göstermezler. Glandlar Gleason patern 3 glandlarına göre daha büyüktür. Tümör nodülleri yuvarlak veya oval şekilli olup, çevre benign prostat bezinde minimal infiltrasyon oluşturabilir.

Gleason patern 3: En sık izlenen paternidir. Birbirinden ayrık, oldukça küçük boyutta ve çevre benign prostat dokusunda belirgin infiltrasyon oluşturan şekil ve boyutları değişken olarak izlenen glandlardan oluşmaktadır (Resim 1). Her bir gland açık bir lümen içerir ve stroma ile çevrelenir. Küçük boyutta glandlar Gleason patern 3 için oldukça tanımsaldır. Ancak büyük ve irregüler glandlar da izlenebilir.



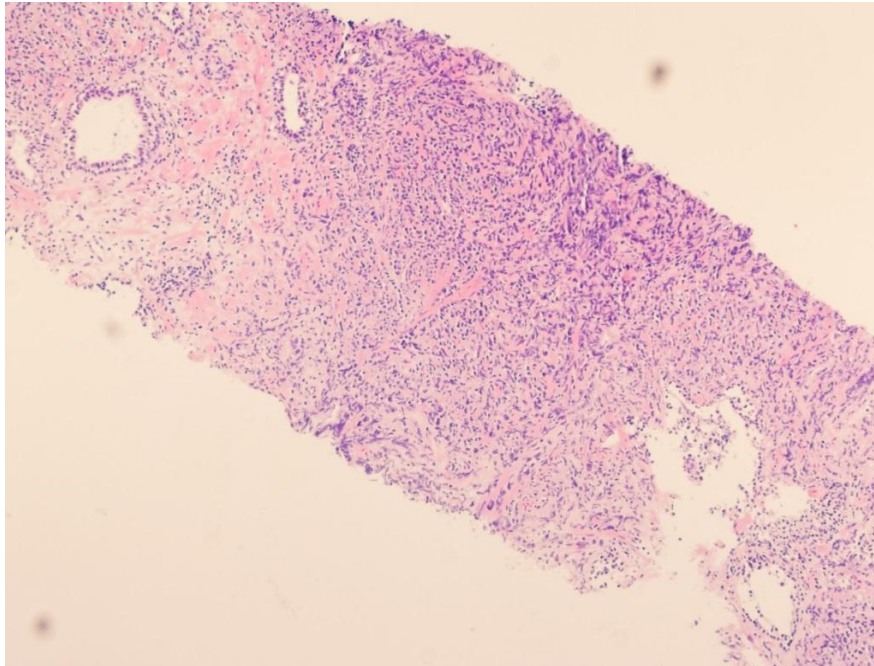
Resim 1: Gleason patern 3 (H&E)

Gleason patern 4: Birbiriyle kaynaşmış, sınırları net seçilemeyen büyük kribriform glandlar mevcuttur. Nadir varyantlardan olan şeffaf-soluk sitoplazmaya sahip, kaynaşmış glandlardan oluşan hipernefomatoid patern de patern 4 içinde değerlendirilmektedir (Resim 2).



Resim 2: Gleason patern 4 (H&E)

Gleason patern 5: Glandüler luminal diferansiyasyon tamamen ortadan kalkmıştır. Solid tabakalar, kordonlar ya da stromayı infiltrate eden tek hücrelerden oluşmaktadır. Santralinde komedonekroz bulunan papiller, kribriform ya da solid paterndeki tümörler de Gleason patern 5 içinde değerlendirilmektedir (Resim 3).



Resim 3: Gleason patern 5 (H&E)

Tersiyer patern: Üç Gleason paternine sahip tümörlerde primer ve sekonder yanında tersiyer paternden söz edilir. İğne biyopsi ve RP materyallerinde tersiyer paternin raporlanması farklıdır. İğne biyopsilerinde Gleason 2-3-4 paternleri varsa, Gleason 2 paterni göz ardı edilir. İğne biyopsilerinde 3-4-5 paternleri varsa en sık olan primer patern, kalan 2 paternden oranı daha az olsa bile yüksek dereceli olan sekonder patern olarak raporlanır. RP materyallerinde ise primer ve sekonder paternlerden daha yüksek dereceli ve toplam tümör hacminin % 5' inden azını oluşturan patern olarak tanımlanmaktadır. Tersiyer, yüksek dereceli karsinom oranı yüksek olan tümörlerle, sınırlı alanda tersiyer patern izlenen tümörlerin prognozları farklıdır. %5'ten fazla yüksek dereceli alan içeren tümörlerde, bu yüksek dereceli patern sekonder patern olarak Gleason skorlaması içerisinde yer almalıdır. Fakat bu tanımlama henüz kabul görmemiştir [71].

PROSTAT KARSİNOMU EVRELEMESİ

Prostat adenokarsinom evrelemesi için ilk olarak 1975 yılında Jewett sistemi (Evre A-B-C-D) kullanılmakla birlikte zaman içinde kullanımını kaybetmiştir. 1977 yılında The American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından TNM (Tümör-Lenf nodları-Metastaz) sistemi oluşturulmuştur. Kabul gören bu sistem zaman içerisinde modifikasyonlar göstermiş olup en son 2010 yılında 7.baskısı yapılmıştır. Tablo 2' de histopatolojik evreleme, Tablo 3'de TNM sınıflaması, Tablo 4'de Prostat adenokarsinom evrelemesi gösterilmiştir [72].

Evreleme için klinik olarak kullanılan bilgiler ve yöntemler,

- Parmakla rektal muayene (PRM)
- Serum PSA seviyesi ölçümü
- Transrektal Ultrasonografi (TRUS)
- Transrektal veya transperineal biyopsi
- Akciğer ve abdominal BT (Bilgisayarlı Tomografi)
- Abdominal veya pelvik MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
- Kemik sintigrafisi
- Pelvik lenf nodu disseksiyonu'dur.

HİSTOLOJİK DERECE	
Gleason X	Gleason skor değerlendirilemeyen
Gleason ≤ 6	İyi diferansiye (belirsiz anaplazi)
Gleason 7	Orta derecede diferansiye (orta derecede anaplazi)
Gleason 8-10	Az diferansiye (belirgin anaplazi)

Tablo 2. Prostat Kanserlerinde Histolojik Derecelendirme (AJCC, 7th edisyon, 2010)

PRİMER TÜMÖR (T)	
KLİNİK (cT)	
TX	Prostattaki tümörün değerlendirilememesi
T0	Prostatta tümör bulunmaması
T1	Görüntüleme ile görünmeyen, palpe edilemeyen; klinik olarak değerlendirilemeyen tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ya da daha azında tümörün insidental histolojik olarak bulunması
T1b	Rezeke edilen dokunun %5' inden fazlasında tümörün insidental histolojik olarak bulunması
T1c	Tümörün iğne biopsisi ile bulunması (örn; artmış PSA değeri yüzünden)
T2	Tümörün prostat içerisinde sınırlı olması *
T2a	Tümörün bir lobun yarısı ya da daha azında bulunması
T2b	Tümörün her iki lobda değil ama bir lobun yarısından fazlasında bulunması
T2c	Tümörün her iki lobda izlenmesi
T3	Tümörün prostatik kapsülün dışına yayılması **
T3a	Mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil kapsül dışına yayılım (tek ya da çift taraflı)
T3b	Seminal veziküllerin tutulumu
T4	Tümörün seminal veziküller dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)

PATOLOJİK (pT) Δ	
pT2	Tümörün prostat içerisinde sınırlı olması
pT2a	Tümörün bir lobun yarısı veya daha azında bulunması
pT2b	Tümörün her iki lobda değil ama bir lobun yarısından fazlasında izlenmesi
pT2c	Tümörün her iki lobda izlenmesi
pT3	Tümörün prostat dışına yayılması
pT3a	Kapsül dışına uzanım veya mesane boynuna mikroskopik yayılım ◇
pT3b	Seminal veziküllerin tutulumu
pT4	Tümörün seminal veziküller dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)
BÖLGESEL LENF NODLARI (N)	
KLİNİK	
NX	Lenf nodlarının değerlendirilememesi
NO	Lenf nodu metastazının olmaması
N1	Lenf nodu metastazının olması
PATOLOJİK	
pNX	Lenf nodlarının değerlendirilememesi
pNO	Lenf nodu metastazının olmaması
pN1	Lenf nodu metastazının olması
UZAK METASTAZ (M) §	
M0	Uzak metastazın olmaması
M1	Uzak metastaz varlığı
M1a	Regional olmayan lenf nodlarına metastaz
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik tutulumu olan veya olmayan diğer alanlara tümör metastazı

NOTLAR;

* Palpe edilemeyen veya görüntüleme yöntemleri ile görülmeyen, bir veya her iki lobda görülen tümör T1c olarak sınıflandırılır.

**Prostat apeksinin invazyonu veya prostatik kapsül içerisine (ötesine değil) invazyon prostat dışı olmadığından T3 olarak değil T2 olarak kabul edilir.

Δ Patolojik olarak T1 sınıflaması yoktur.

◇ Cerrahi sınırda tümör olması R1 (Rezidüel mikroskopik hastalık) olarak mutlaka belirtilmelidir.

§ Birden fazla bölgede metastaz var ise en ileri sınıf olan pM1c kullanılmalıdır.

Tablo 3. Prostat Kanserinde TNM evrelemesi (EAU 2015 kılavuzu)

PROSTAT KARSİNOMU TEDAVİSİ

Prostat karsinomunda tedavi kararlaştırılırken klinik evre, preoperatif PSA, hastanın genel durumu yanı sıra iğne biyopsisindeki Gleason skoru da önemlidir [73]. Hastalar düşük-orta-yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılırlar ve hastanın özelliklerine göre tedavi şeması planlanır. Düşük riskli (PSA <10ng/ml, Gleason skor:6 ve cT1c-cT2a) prostat adenokarsinomlu hastalarda izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi ve düşük doz brakiterapi tedavi seçeneklerinden biri tercih edilebilir. Orta derecede riskli (PSA 10.1-20ng/ml veya Gleason skor 7 veya cT2b-c) ve yüksek riskli (> 20ng/ml veya gleason skor:8-10 veya ≥cT3a) prostat adenokarsinomlu hastalarda ise radikal prostatektomi, adjuvan eksternal-beam radyoterapi, hormonoterapi (Antiandrojenik ajanlar, Luteinize hormon releasing hormon analogu ve antagonistleri) tedavi seçeneklerinden biri veya birden çoklu kombinasyonları tercih edilebilir [74, 75].

BİYOKİMYASAL NÜKS

Prostat için lokal tedavi sonrası PSA değerinin en az iki ölçümde 0,2 ng/ml' nin üzerinde olmasının biyokimyasal nüks olarak yorumlanması konusunda görüş birliği vardır [76]. PSA değerinin 0,2 ng/ml sınırına ulaşmasından sonra vakaların % 49' unda ilerleme izlenmiş olup bu vakaların başlangıçta izlenmesi gerektiği ifade edilmektedir [77]. Ameliyat sonrası 0,4 ng/ml değeri tedavi gerekliliğini belirten en iyi değer olarak yorumlanmıştır [78].

PSA nüksünün olduğu anlaşıldıktan sonra lokal veya sistemik nüks ayırımının yapılması gerekmektedir. Cerrahi sonrası PSA yükselmesinin zamanı, PSA ikilenme zamanı, patolojik evre, Gleason skoru lokal veya sistemik metastaz ayırımını yapmakta kullanılır. Cerrahi sonrası ilk 2 yıl içinde PSA yükselmesi uzak metastaz lehine, PSA ikilenme zamanı 4 ay veya daha kısa ise uzak metastaz, PSA ikilenme zamanı 12 ay veya daha uzun ise lokal nüks lehine değerlendirilir. Lokal nüks olan hastaların % 94' ünde PSA hızı 0,75 ng/ml/yıl' dan daha az olarak saptanmıştır [79]. Anastomoz hattı biyopsilerinin lokal nüksü tespit etmekte etkisi özellikle PSA seviyesi 1,0 ng/ml den az olan hastalarda sınırlıdır.

PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaş

Tanı anındaki hasta yaşı hastanın tedaviye yanıtı, uzak metastaz riski ve sağkalım açısından prognostik önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda 65 yaş üstü hastalarda uzak metastaz görülme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [80]. 70 yaş altındaki hastalarda

da radikal prostatektomi ameliyatı sonrası tümörün tekrarlama riskinin daha az olduğu gösterilmiştir [81].

Tümör Hacmi

Kanser alanının uzunluk x genişlik x kalınlık ölçümüdür. Radikal prostatektomi materyallerinde tümör hacmi (TH), tümörün histolojik derecesi, evresi, tümör progresyonu ve hasta sağkalımı ile ilişkilidir [82]. Genellikle radikal prostatektomi ameliyatı sonrası artmış kanserin tekrarlama riski ile ilişkilidir [83]. Tümör hacmi artışıyla tümörün ektrakapsüler yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu riski de artmaktadır [84]. Tümör hacmi arttıkça tümörün diferansiyasyon kaybında artma ve metastaz riskinde artış izlenmektedir [85]. Ayrıca Gleason skoru 4 veya 5 olan bir tümörün 3.2 cc'den fazla tümör hacmine sahip olması lenf nodu metastaz riskini 100 kat arttırdığı gösterilmiştir [86]. Yine diğer bir çalışmada da lenf nodu metastazı olan ve olmayan Gleason skor 7 olgular karşılaştırıldığında lenf nodu metastazı olan olguların tümör hacimlerinin diğerlerinden yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [87].

İğne biyopsi materyallerinde TH' yi ölçmek için; pozitif kor sayısı, tüm korlardaki tümör odaklarının toplam uzunluğu, her kordaki tümör yüzdesi, bütün materyaldeki toplam tümör yüzdesi ve pozitif kor oranı gibi çok sayıda yöntem tariflenmiştir. Bununla birlikte herhangi bir tekniğin diğerine üstünlüğünü gösteren bir bulgu yoktur. Çok sayıda çalışmada pozitif kor sayısı ile çeşitli prognostik göstergeler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer en sık kullanılan yöntemler ise her kordaki kanser yüzdesi ile toplam kanser yüzdesinin ölçümüdür. İğne biyopsilerde izlenen yaygın tümör kötü prognoz göstergesidir. Bununla birlikte iğne biyopsilerde tümör oranının düşük olması, örnekleme sınırlılıkları nedeniyle, iyi prognoz göstergesi değildir. Patolog için uygulanabilir olan ve mantıklı yaklaşım tümör içeren kor sayısını ve tümör uzunluğu veya yüzdesini rapor etmektir [88].

Histolojik Gleason Skoru

AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. edisyonuna göre prostat adenokarsinom evrelemesinde Gleason skor ≤ 6 + PSA <10ng/ml + cTT1c-cT2a olan olgular iyi differansiye ve düşük riskli olarak, Gleason skor 7 + PSA 10.1-20 ng/ml + cT2b-c olan olgular orta derecede differansiye ve orta derecede riskli olarak ve Gleason skor ≥ 8 + PSA > 20ng/ml + $\geq$ cT3a olan olgular az differansiye ve yüksek riskli grup olarak tanımlanmıştır. Tümörün histolojik Gleason skoru en önemli prognostik faktörlerden olup patolojik tümör evresini belirleyen en önemli belirteçlerdendir. Yapılan çalışmalarda da Gleason skor ≥ 8 olan

hastalarda biyokimyasal rekürrens, metastaz ve radikal prostatektomi sonrasında hastalığın progresyonunda ve hastalıktan ölüm riskinde artış olduğu görülmüştür [89]. GS 7 veya üzeri tanı alan olgularda; EPY, tedavi sonrası nüks ve PK'den dolayı ölüm riski daha yüksektir. İyi diferansiye, derece 6 tümörlerde ise kansere bağlı ölüm riski düşüktür [90]. RP uygulanan olgular üzerinde yapılan bir çalışmada, kansere bağlı ölüm oranı GS 6 ve daha düşük olan olgularda %0,2-1, GS 3+4 olanlarda %4-6, 4+3 olanlarda %6-11, GS 8 ve üzeri olgularda ise %26-37 bulunmuştur [91].

Klinik Evre

Hull ve ark.'nın radikal prostatektomi sonrası 1-170 ay (ort. 53 ay) süreyle izlenen klinik evre T1-T2 olan 1000 hastalık serisinde nüksüzlük oranlarını belirleyen çalışmasında PSA düzeyinin 0.4 ng/mL ya da daha fazla yükselmesi nüks olarak kabul edilmiş ve klinik evre arttıkça, hastalığın nüks riski de arttığı sonucuna varılmıştır [92]. Sadece serum PSA yüksekliği ile tanı konan tümörlere sahip hastalarda 5 yıllık nüksüzlük oranları açısından belirgin fark bulunmuştur. Klinik evre T1c ve T2a kanserlerin progresyon oranı T2b ve T2c'ye göre daha az bulunmuştur. T2b ve T2c'de ise progresyon oranının birbirine yakın olduğu saptanmıştır. Klinik parametrelerin çoklu-değişken analizlerinde T evresi progresyonun bağımsız prediktif faktörü olarak bildirilmiştir. T1c kanserlerin T2 kanserlere göre progresyonsuz sağ kalımları daha iyidir. Çoklu-değişken analizlerinde T2 alt gruplarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat T3 kanserler belirgin olarak T1 ve T2 evreden daha kötü prognoza sahiptir. Cerrahi tedavi sadece metastazsız küçük T3a kanserlerde uygun olacaktır [93].

Patolojik Evre

Klinik faktörlere ek olarak, radikal prostatektomi örneğinin detaylı incelemesi ile daha net prognostik bilgi elde edilmektedir. Tüm klinik ve patolojik faktörlerin çok değişkenli analizinde, en kuvvetli prognostik faktör kanserin patolojik evresi olarak bulunmuştur. Patolojik olarak prostat ile sınırlı olan prostat kanseri olan hastalar için, serum PSA düzeyi ile belirlenen 5 yıllık hastalıksız nüks oranı mükemmeldir (>%90). Kanser seminal veziküller ya da pelvik lenf nodlarını tutmuşsa prognoz belirgin derecede kötüleşir [92]. Patolojik evre tümör yayılımını gösteren en önemli ve prognozu en doğru gösteren parametredir. Prostat kapsülü, vezikula seminalis ve lenf nodu invazyonu gibi patolojik evreyi belirleyen faktörlerle prognoz arasında ilişki vardır. Prostat kapsülüne tümör invazyonu derecesi ile evre ve hacim

ile nüks oranı arasında da güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Lenf nodu metastazı; multipl ise, makroskopik olarak görülebiliyorsa, hacim olarak büyükse ve ekstrakapsüler yayılımı eşlik ediyorsa prognoz daha kötüdür. Pelvik lokalizasyonda ya da prostat ve seminal veziküller çevresinde metastatik lenf nodu bulunmasının prognoz açısından farkı yoktur [94].

Ekstraprostatik Yayılım

Tümörün prostat sınırları dışına çıkması anlamında olmakla beraber prostat glandının gerçek bir kapsülü olmadığı için değerlendirilmesi oldukça güçtür. Prostat glandı posterior, posterolateral ve lateral yönlerinde ekstrakapsüler yayılım değerlendirilirken tümörün ekstraprostatik yağ dokusu içinde olması gereklidir. Ancak prostatektomi materyallerinin % 1' inde intraprostatik yağ dokusu olabileceği akılda tutularak bu açıdan uyanık olunmalıdır. Prostat glandı posterolateral yönünde ekstrakapsüler yayılım değerlendirilirken tümörün gevşek bağ doku içinde olması ya da nörovasküler demetler içindeki perinöral aralıkta tümörün olması, ekstraprostatik yağ dokusu içinde tümör olmaması halinde bile ekstrakapsüler yayılım olarak değerlendirilir. Prostat apeksinin anterior tarafında ve mesane boynunda ise ekstraprostatik yağ doku çok azdır ve ekstraprostatik yayılımı değerlendirmek bu bölgelerde daha zordur. Ekstraprostatik yayılım (EPY) olması hastalığın progresyonu açısından ve de prostatektomi operasyonu sonrasında ek tedavi ihtiyacını belirlemek açısından önemlidir [95].

Cerrahi Sınır Pozitifliği

Radikal prostatektomi operasyonu sonrasında prostat glandı cerrahi sınır durumu postoperatif biyokimyasal nüks ve hastalık progresyonu açısından seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu metastazı olmayan bir tümörde Gleason skorundan bağımsız olan önemli bir parametredir. Cerrahi sınır boyası ile boyalı alanda prostatın apeks ve basisinde posterior-posterolateral, lateral ve anteriyorunda tümör görülmesi ile karakterizedir. Prostatektomi materyallerinin yaklaşık % 11-38' inde cerrahi sınır pozitifliği görülmektedir. Anormal digital muayene, Gleason skorunun > 7 olması, preoperatif PSA >10ng/mL olması operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği riskini artıran prediktif değerlerdir. Ekstraprostatik yayılım olmasına bakılmaksızın pozitif cerrahi sınır varlığında hastaya adjuvan radyoterapi tedavi verilmesi yararlıdır [96].

Seminal Vezikül İnvazyonu

Radikal prostatektomi ameliyatı sonrasında tümörün seminal veziküle invaze olduğunu görmek kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekte olup genellikle ektrakapsüler yayılım ile ilişkilidir. İnvazyonu göstermede makroskopik örneklemenin etkisi büyüktür. Önerilen örnekleme biçimi prostat-vezikula seminalis birleşim yerini içerecek şekilde ve tümünü örneklemeektir. Eğer invazyon ejakulator duktus boyunda ilerleyerek ekstraprostatik seminal veziküle uzanıyor ise tip 1; prostat basisinden direkt seminal veziküle uzanıyorsa tip 2a, ya da perivezikal yağ dokudan ilerleyerek seminal vezikülü invaze ediyor ise tip 2b; prostattan direkt yayılım olmaksızın metastaz görülüyor ise tip 3 olarak sınıflandırılır [97]. Yapılan çalışmalarda tümörün vezikula seminalis invazyonu göstermesi yüksek Gleason skor ile, artmış lenf nodu metastaz riski ve erken biyokimyasal nüks riski ile ilişkili bulunmuştur [98].

Lenfovasküler İnvazyon

Fiksasyon artefaktı nedeniyle çoğu zaman değerlendirilmesi zor olan lenfovasküler invazyon yapılan çok sayıda çalışma sonucunda ileri evre, biyokimyasal rekürrens ve hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir [99]. Gerçek damar yapısını retraksiyon artefaktından ayırd etmek gereklidir. Bu ayırimda 1. Boşluğun keskin sınırlı olmasına karşın damar yapısının sınırlarının kıvrıntılı olması, 2. Damar boyutunun orantısız bir şekilde tümör boyutundan büyük olması, 3. Endoteliyal tabakanın görülmesi, 4. Damar lümeninde eritrosit veya fibrin varlığı yardımcıdır [87]. Ayrıca çoğu intraprostatik küçük vasküler yapılarda endotel tabakası altında musküler tabakanın ince olduğu veya hiç olmadığı dikkate alınmalıdır. Arada kalınan olgularda CD31, CD34 veya D2-40 gibi endotelyal belirteçlerden yararlanılabilir [85]. Yapılan bir çalışmada metastatik olgularda lenfovasküler invazyon sıklığı metastaz olmayanlara kıyasla 2 kat artmış bulunmuştur [87]. Diğer bir çalışmada ise lenfovasküler invazyon varlığı ile yüksek preoperatif PSA düzeyi, yüksek Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım varlığı, lenf nodu metastazı ve pozitif cerrahi sınır arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [100].

Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon (PNİ), karsinom tanısı için önemli bir tanısal ipucudur ancak PNİ'nin prognostik değeri hala tartışmalı bir konudur. RP materyallerinin % 75-84'ünde saptanmaktadır. Çok sık görülen PNİ'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilememiştir ve bu bulgu patoloji raporlarında rutin olarak rapor edilmemektedir. Ayrıca iğne biyopsi materyallerinde PNİ'nin önemini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma

yapılmıştır ve biyopside saptanan PNI'nin aynı hastaların RP materyallerinde saptanan EPY ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte iğne biyopsilerde izlenen PNI ile tedavi sonrası nüks arasında anlamlı ilişkili saptanmıştır. PNI'nin prognostik önemi ve histolojik değerlendirmenin kolay olması nedeniyle iğne biyopsilerde rapor edilmesi önerilmektedir [94].

Lenf Nodu Metastazı

Biyokimyasal rekürrens ve hastalıktan ölüm riski açısından bağımsız bir prognostik faktördür. Gleason skor ≥ 8 olan hastalarda lenf nodu metastazı olma riski bütün prostatektomiler içinde % 1-2 civarındadır. Gleason skor ≤ 6 olan hastalarda ise lenf nodu metastaz riski yok denecek kadar azdır [87]. Bu sonuç ise radikal prostatektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonun düşük risk taşıyan prostat kansinomlu hastalarda seçilen tedavi yöntemi olmasından ortaya çıkmaktadır [97].

PSA Seviyesi

Preoperatif serum PSA seviyesinin yüksek olması tümör hacminin fazla olması, gleason skorunun yüksek olması, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastaz riskinde artış ile ilişkilidir [87]. Ayrıca radikal prostatektomi operasyonu sonrasında da hastalığın takibi serum PSA düzey ölçümü ile yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre preoperatif serum PSA düzeyi yüksek olan hastalarda biyokimyasal rekürrens riski yüksek bulunmuştur [83]. Erkeklerde prostat kanseri taramasında ve prostat adenokarsinomu olan hastalarda hastalığın takibi açısından serum PSA takibi önemlidir.

PROSTATIN İNTRADUKTAL KARSİNOMU

İDK, önemli yapısal ve sitolojik atipi gösteren, malign hücrelerin önceden var olan prostatik duktus ve asinüsler içerisinde ekspansil çoğalmasıyla karakterizedir [101]. İDK geniş tümör hacmi, ileri evre, yüksek Gleason skoru ve erken PSA nüksü ile ilişkili endişe verici bir patolojik özelliktir. Buna rağmen, İDK'nın tanı kriterleri ve klinik önemi tartışmalıdır [102].

İDK terimi başlangıçta prostatik duktus ve asinüslere yayılan tümörün sadece neoplastik prostat hücrelerini değil aynı zamanda ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinom hücrelerini de içeren değişken sayıda karsinom hücrelerini tanımlamak için kullanılmıştır [101, 103]. Bu nedenle ilk tarif edilen model Kovi ve ark. 'nın şu anki tarif ettiği prostat karsinom

hücrelerinin önceden var olan prostatik duktus ve asinüs lümenlerine dağınık bir şekilde yayıldığı tanımından farklıydı [14]. Kovi ve ark. 'nın yaptığı ilk çalışmada analiz edilen 139 hastanın % 48 'sinde İDK mevcuttu ve bu gözlemlerine dayanılarak bazı prostatik karsinom hücrelerinin benign prostatik duktusları invaze etme yeteneğinin olduğu öne sürüldü. McNeal kribriform patern gösteren prostat karsinomlarının bir kısmının kribriform patern göstermeyenlere göre daha yüksek Gleason skoruna sahip olduğunu ve aynı zamanda İDK komponentini de içerdiğini saptadı [104]. Daha sonra Bostwick ve Brawer prostatik orijinli intraduktal neoplastik lezyonları kastederek Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (YDPİN) konseptini geliştirdiler [105]. Bostwick ve Brawer' in konsepti İDK' yı de içerdiğinden tüm atipik intraduktal proliferatif lezyonlar birleştirilerek YDPİN terimi altında anıldı .Sonuç olarak birçok patolog bu intraduktal maligniteleri YDPİN kategorisine koydukları için İDK daha nadiren raporlanmaya başladı.

McNeal ve Yemoto 130 radikal prostatektomi vakasını araştırıp, 51 invazif prostat karsinomunda İDK gözlemledi [15]. Daha önemlisi İDK ile birlikte olan prostat karsinomlarının daha yüksek Gleason skoru, yüksek tümör hacmi ve daha ileri pT evresine sahip olduklarını gösterdiler.

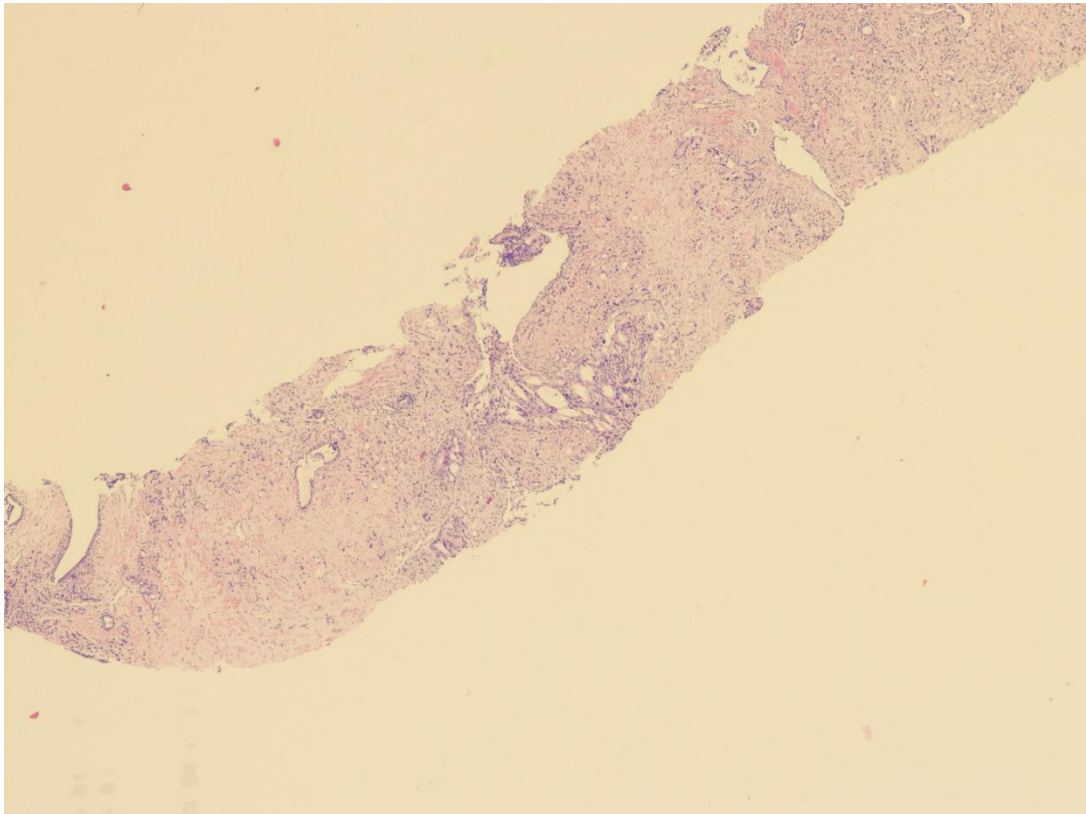
Guo ve Epstein aynı zamanda prostat iğne biopsilerinde invazif karsinom komponenti olmaksızın İDK' nın histolojik özelliklerini tanımlayıp, YDPİN' i İDK'dan ayıran histolojik farklılıkları tanımladılar [106]. Sonrasında Robinson ve Epstein, iğne biopsilerinde bu kriterleri kullanarak tanı koydukları İDK olgularının ileri evre prostat karsinomları olduklarını ve kötü prognoz gösterdiklerini saptadı [18].

İDK'NIN TANISAL KRİTERLERİ VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

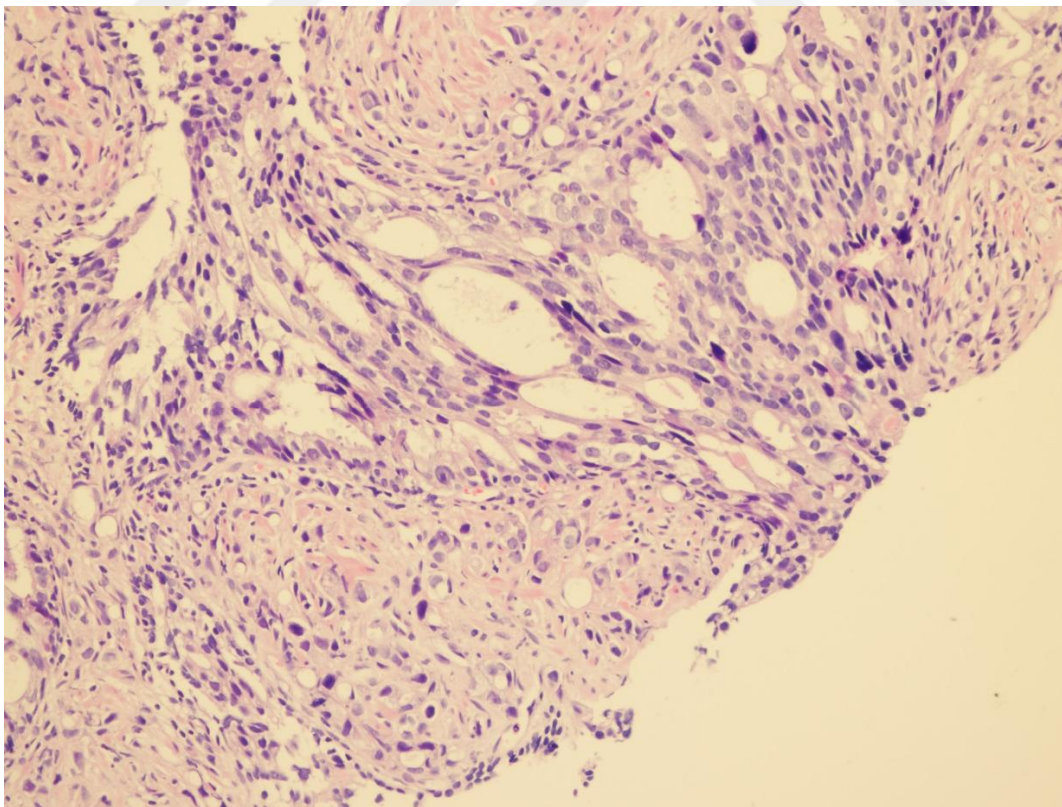
İDK için birçok tanısal kriter tanımlanmıştır ve bunların hepsi de morfolojik özellikleri temel almaktadır. Başlıca kriterler şunlardır;

1. Prostat karsinom hücrelerinin önceden var olan normal prostat duktus ve asinüslerine yayılması, ve
2. Bazal hücrelerin korunması [15, 106, 107]

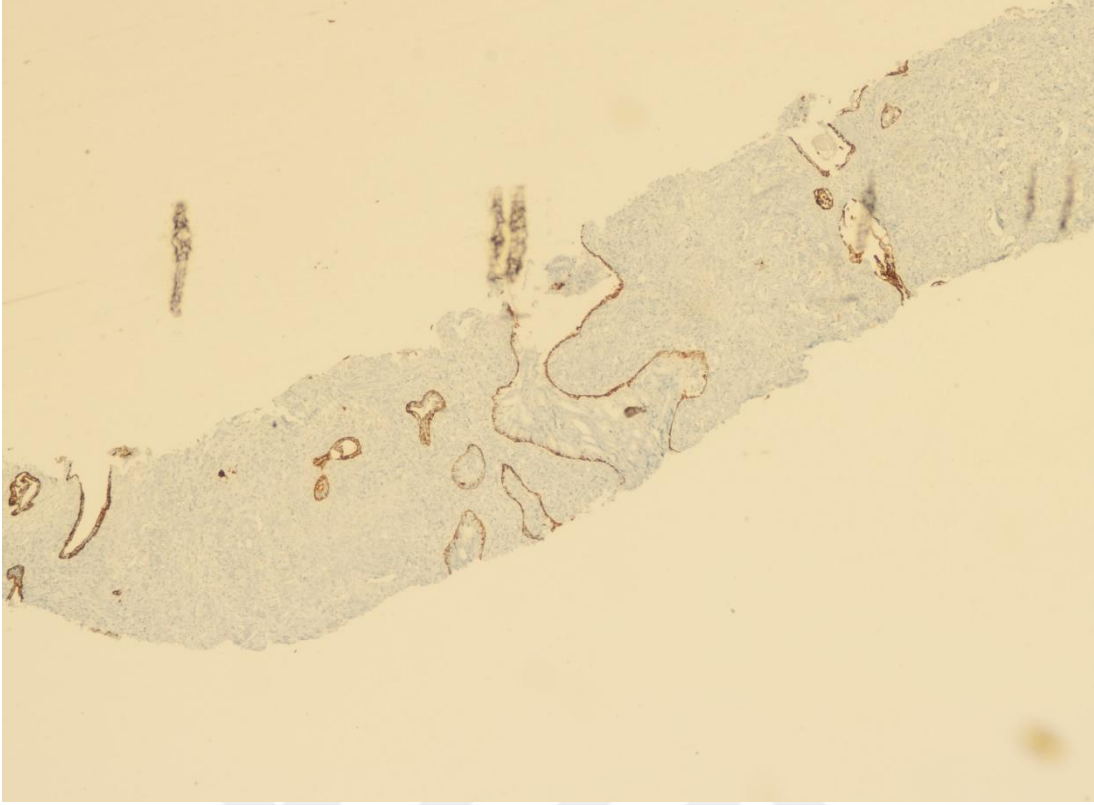
Bunun yanında İDK tanısı için prostatektomi spesmenleri ve iğne biopsi örneklerinde invaziv prostat karsinomuyla; iğne biopsi örneklerinde non-invazif prostat karsinomuyla ilişkili olan iki farklı senaryo vardır. Bunlardan ilki prostat karsinomunda prognostik parametrelere odaklanmışken, diğeri yüksek dereceli Gleason skorlu karsinomları da içeren kesin tanı üzerine odaklanmıştır. İDK'nin tanı kriterlerini tartışmak için bu farklı konseptleri anlamak gerekmektedir [102]. (Resim 4-5-6)



Resim 4: İDK (H&E)



Resim 5: İDK (H&E)



Resim 6: Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin ile boyanan bazal hücreler (İDK)

İnvazif Prostat Karsinomunda İDK

McNeal ve Yemoto İDK' yı neredeyse invazif prostat karsinomu hücrelerine yakın yerleşmiş, bazen sadece fokal olan, tamamen malign görünümlü epitelyal hücre popülasyonları ile sıkışmış, korunmuş bazal hücre tabakasıyla sınırlanmış iyi sınırlı ve lümeni boydan boya kaplayan lezyonlar olarak tanımlamışlardır [15]. Parsiyel duktal tutulumdan bahsedilmemesine rağmen özellikle radikal prostatektomi spesmenlerinde parsiyel tutulum genellikle görülür. İlginçtir ki, İDK olarak not edilen tüm olgular invaziv prostat karsinomuyla ilişkiliydi ve genellikle yüksek Gleason skoru ile birlikteydi. Başka bir deyişle orijinal bildirilerinde bile böyle bir sınırlama yok iken tanı kriterleri invazif prostat kansinomunda prognostik faktörlere odaklanmaktadır.

Cohen ve ark., İDK' nın iki farklı sitolojik özellik (merkezi ve perimetre kompartman) ve üç farklı histolojik patern (trabeküler [patern A], kribriform [patern B], ve solid [patern C]) gösterdiğini saptadılar [20]. Merkezi kompartmanın yapısının farklı bir histolojik paterne sahip olduğunu ve PSA, androjen reseptörü, MUC2 ve Ki-67 için yapılan immün boyanmanın

merkezi ve perimetre kompartman için farklı olduğunu ve B ve C paternine sahip olan hastaların patern A'ya göre daha kötü prognozlu olduğunu gösterdi.

Bunun arkasından bu araştırmacılar İDK'yı tanımak için 5 major kriter belirlediler [107] ;

- 1.Normal periferik zon bez yapılarının iki katı çapında geniş çaplı bezler
- 2.Bezlerin immünohistokimya ile belirlenmiş bazal hücrelerle çevrili olması
- 3.Sitolojik olarak malign hücreler
- 4.Her zaman bez lümenini boydan boya doldurması
- 5.Merkezi komedonekrozisin bulunması

İDK' da ilk 4 kriter her zaman izlenirken merkezi komedonekroz her zaman gözlenmeyebilir.

Üç tane de minör tanı kriteri önerilmiştir;

- 1.Dik açılı dallanma
- 2.Düzgün ve yuvarlık sınırlar
- 3.İki farklı hücre popülasyonunun olması; çevrede uzamış, pleomorfik, mitotik aktivitesi yüksek, PSA immünreaktivitesi düşük hücreler; merkezde küboidal, monomorfik, bol PSA içeren yoğun sitoplazma içeriği olan, mitotik aktivitesi düşük ve nadiren ekstrasellüler matriks içeren hücreler.

Major ve minör kriterler İDK' nın histolojik özelliklerinin çoğunu içermektedir.

İnvazif Olmayan Prostat Karsinomunda İDK

Epstein grubu iğne biopsilerinde beraberinde invazif karsinom komponenti olmayan prostat karsinomlarında İDK mikroskopik özelliklerini incelemiş ve bu olguların ileri evre, yüksek Gleason skoruna ve kötü prognoza sahip olduklarını göstermişlerdir [18, 106]. Bu çalışmada İDK tanı kriterleri olarak şunlar önerilmiştir:

- 1.Solid ve yoğun kribriform patern

2.Kribriform veya mikropapiller patern gösteren nükleer atipi ve fokal olmayan komedonekrozis içeren komşu benign nükleuslardan en az 6 kat büyük nükleuslara sahip hücrelerdir.

Guo ve Epstein bu katı kriterleri kullanarak 45000 iğne biopsisi serisinde sadece 27 izole İDK örneği (% 0,06) tespit ettiler [18]. Cleveland Clinic grubu Epstein tanı kriterlerini kullanarak iğne biopsilerinde İDK sıklığını % 2,8 (33/1176 vaka) olarak buldular [108]. Olguların çoğu invaziv prostat karsinomu ile birlikteydi ve invaziv prostat karsinomu olmaksızın İDK sıklığı oldukça nadir kabul edilmekteydi. Bunların ışığında iğne biopsisinde invaziv prostat

karsinomu olmaksızın konulan İDK tanısında oldukça dikkatli olunması ve, bu olgulara invaziv karsinom gibi yaklaşılması gerektiği belirtilmektedir.

İDK' NİN AYIRICI TANISI

Normal Prostat Dokusu

Santral zonda kribriform hiperplazi, bazal hücre hiperplazisi ve verumontanum mukozal bez hiperplazisi prostat kanserini taklit eden lezyonlardır [109]. Kribriform yapıları nedeniyle İDK' nin olası ayırıcı tanısına girerler. Atipik bazal hücre hiperplazisi, genişlemiş veziküler nükleus, belirgin nükleol ve göze çarpan mitoz ile birlikte olan bazal hücre tabakaları şeklinde gözükür ki bu da ayırıcı tanıda sıkıntılı yaratabilir [110]. Yüksek molekül ağırlıklı keratin ve p63 gibi bazal hücre belirleyicileri İDK' nin bazal hücre hiperplazisinden ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

YDPİN

YDPİN özellikle iğne biopsilerinde İDK ayırıcı tanısındaki en önemli antitedir. YDPİN İDK ile aynı özelliklere sahip, önceden var olan prostatik duktus ve asinüslerde sitolojik atipinin olduğu sekretuar hücre proliferasyonu olarak tanımlanır. İkisi de gevşek kribriform ve/veya mikropapiller özellik gösterir. Bazı olgularda sadece bu kriterleri kullanarak İDK' yı YDPİN' den ayırt etmek zor olabilir ve bunları ayırt etmek için ek morfolojik özellikler gerekebilir. YDPİN, genellikle küçük yuvarlak ve düzgün sınırlı yapıda ve dar açılı dallanma gösterirken; İDK geniş, dik açılı dallanan, düzensiz ve dalgalı hatlara sahiptir [107]. YDPİN İDK' nin özellikleri olan solid kribriform patern, komedonekrozis ya da genişlemiş lümen gibi özellikleri genellikle göstermez. Normal prostat bezindeki hücrelerin nükleuslarından en az 6 kat daha büyük nükleus çapın birlikte olduğu nükleer atipi sadece İDK'da izlenir. İmmünohistokimyasal çalışmalar genellikle YDPİN ile İDK ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Çünkü her ikisi de bazal hücre içerir ve AMACR ile de boyanırlar. Buna rağmen PTEN kaybı yardımcı olabilir [111].

Kribriform Morfoloji Gösteren İnvaziv Prostat Karsinomu

Bazı İDK' lar Gleason patern 4' e karşılık gelen kribriform morfoloji ve Gleason patern 5' e karşılık gelen komedonekrozi gösterir [112]. İnvaziv prostat karsinomu genellikle birini içeren İDK' nin aksine hemen her zaman bazal hücre tabakasından yoksundur. İDK

invaziv prostat karsinomunun aksine genellikle düzgün sınırlı ve dallanan özellik göstermektedir.

Prostatın Duktal Adenokarsinomu

İDK ve duktal adenokarsinomda benzer şekilde büyük bezleri dolduran papiller yapı da gösterebilen tümör hücreleri vardır. Duktal adenokarsinomda genellikle psödöstratifiye, kolumnar ve uzamış hücreler izlenir. Sitolojik atipi azdır ve papiller yapılar genellikle fibrovasküler çatı içerir. Bazı duktal adenokarsinomların çevresinde kesintili bazal hücre bulunur. İDK ise fibrovasküler çatıdan yoksun, sitolojik atipi içeren küboidal hücrelerden oluşur.

Prostat Duktus Yayılımlı Ürotelyal Karsinom

Bazı ürotelyal karsinomlar üretra boyunca prostat duktus ve/veya asinuslarına doğru yayılırlar ve genellikle şiddetli sitolojik atipi, komedonekrozis ve yoğun kribriform patern gösterirler. Bunlara ek olarak bazal hücrelerin korunduğu dikkati çeker. Bu özellikler İDK' da de aynıdır ve özellikle iğne biopsilerinde ayırıcı tanıyı zorlaştırır.

Ürotelyal karsinom hücrelerinin kromatin paterni genellikle İDK ile kıyasla daha kabadır. Ayrıca, ürotelyal karsinom bazen skuamod özellik gösterir. İmmünohistokimyasal boyanmada prostat ve ürotelyal belirleyiciler ayırıcı tanıda yardımcı olurlar.

İDK' NİN MOLEKÜLER KARAKTERİSTİĞİ

Bostwick ve ark. bir kaç kromozomal anormalliğin çoğu kribriform YDPİN' de, kribriform karsinomlarda ve primer Gleason paterni 5 olan tümörlerde yaygın olduğunu göstermişlerdir [113]. Dawkins ve ark. düşük gleason paternine kıyasla Gleason patern 4 ve 5 karsinomlarda heterozigozite kaybı analizi ile belirlenen genomik instabilitenin daha fazla olduğunu gözlemişlerdir [114]. İlginç biçimde, aynı heterozigozite kaybı sıklığı İDK ve Gleason patern 4/5 karsinomlarda da gözlenmiştir. Bettendorf ve ark. karşılaştırmalı genomik hibridizasyon kullanarak İDK' nin YDPİN' e göre daha yüksek kromozomal dengesizlik sıklığı gösterdiğini saptamışlardır. Aynı zamanda TP53, RB1 ve PTEN heterozigozite kaybının YDPİN' den daha fazla yaygın olduğunu göstermişlerdir [115].

TMPRSS2-ERG gen füzyonu son zamanlarda prostat karsinomu ve YDPİN' de keşfedilen en sık kromozomal değişikliktir. YDPİN' de yaklaşık % 20 oranında gözükürken, İDK' da beklenmedik şekilde daha yaygındır [116]. Bu da *TMPRSS2-ERG* gen füzyonunun

daha agresif prostat karsinomuyla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Lotan ve ark. sitoplazmik PTEN kaybı ve ERG ekspresyonunun İDK' da daha yaygın olduğunu ve bunların tanı için potansiyel belirteç olarak kullanılabileceğini raporlamışlardır [111].

İDK'NIN KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Radikal prostatektomi spesmenlerindeki İDK varlığının Gleason skoru, tümör hacmi, tümör evresi ve lenf nodu metastazı varlığı gibi diğer prognostik faktörlerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir [14]. Buna ek olarak birçok çalışma göstermiştir ki radikal prostatektomi spesmenlerinde İDK varlığı biyokimyasal nüksüz sağkalım için bağımsız bir kötü prognostik faktördür [17]. Kimura ve ark. , neoadjuvan ve adjuvan tedaviden bağımsız olarak hem progresyonsuz sağkalım hem de kansere özgü sağkalım için İDK pozitifliğinin tek prognostik faktör olduğunu göstermiştir. [22]. İlginç bir şekilde İDK varlığı aynı zamanda genel sağkalım için de bağımsız bir prognostik faktördür. İğne biopsilerinde İDK varlığı radyoterapi alan hastalarda da PSA nüksü için bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir [21]. Bu nedenle, sonuçları öngörmek ve en uygun tedaviyi seçmek için radikal prostatektomi ve iğne biopsi spesmenlerinde İDK' yi tanımlamak önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2000-2014 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle RP yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan RP sonrası patolojilerinde ekstraprostatik yayılımı olup (pT3a) cerrahi sınırı negatif olanlar (Grup 1) ve organa sınırlı olup (pT2) cerrahi sınırı pozitif olanlar (Grup 2) ayırt edilip adjuvan tedavi risklerini kabul etmeyerek izlem seçeneğini tercih eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosya kayıtlarından preoperatif PSA değerleri, radikal prostatektomi patoloji sonuçları (Gleason skoru, tersiyer gleason paterni, evre, cerrahi sınır, ekstraprostatik yayılım, tümör hacmi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon) ve postoperatif PSA takip değerleri kaydedildi. Postoperatif PSA takiplerine bakılarak biyokimyasal nüksü olan hastalar ayırt edildi. RRP sonrası PSA değerinin en az iki ölçümde 0,2 ng/ml üzerinde olması biyokimyasal nüks olarak kabul edildi.

Ardından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinden bu hastalara ait radikal prostatektomi materyallerinin preparatlarına ulaşıldı. Hematoksilen – Eozin (HE) ile boyanan bu preparatlar intraduktal karsinom tanı kriterleri kullanılarak tekrar değerlendirilip bu olgulardaki İDK varlığı tespit edildi. Olguların tümünde RP örnekleri % 10 tamponlu formalin ile tespit edildikten sonra tümüyle örneklenmiştir.

Grup 1' de İDK' nın diğer prognostik parametreler ile ilişkini ortaya koymak için Mann-Whitney Test uygulandı. İDK saptanan ve saptanmayanlar olgularda tümör hacmi, Gleason skoru, PSA ve yaş açısından bir fark olup olmadığı araştırıldı. İDK varlığının ya da yokluğunun biyokimyasal nüks olması ya da olmaması üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması için ki-kare test uygulandı. Ancak örneklem hacmi küçük olduğundan Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Perinöral invazyon (PNİ) ve lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığının İDK üzerine ve biyokimyasal nüks üzerine etkisinin olup olmadığı ki-kare test ile karşılaştırıldı. Ardından biyokimyasal nüks olan ve olmayan olgularda tümör hacmi, Gleason skoru, PSA ve yaş açısından bir fark olup olmadığı Mann-Whitney Test kullanılarak karşılaştırıldı. Grup 2 için de aynı parametreler aynı testler kullanılarak karşılaştırıldı.

Grup 1 ve Grup 2' de İDK varlığının progresyonsuz sağkalıma etkisini araştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulandı.

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programında bilgisayarda yapıldı. Karşılaştırma sonucuna göre 0.05' e eşit ya da 0.05' ten küçük olasılık katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p \leq 0.05$).

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.03.2015 tarihi ve 1947-GOA protokol numaralı 2015/09-33 karar no ile çalışmaya etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 67 hastadan 35 hasta Grup 1, 32 hasta ise Grup 2 içerisinde ele alındı.

Grup 1'deki hastaların yaşları 47 ile 73 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 62,9 olarak hesaplanmıştır. Grup 1'deki olguların tümünde YDPIN, 34'ünde (% 97,1) perinöral invazyon saptanmıştır. Olguların hiç birinde vasküler invazyon saptanmamıştır. Bu 35 olgunun TH'leri 0,2 ile 11,7 cc arasında değişmekteydi ve ortalaması 4,1 cc olarak bulundu.

Grup 2'deki hastaların yaşları 48 ile 75 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 63,65 olarak hesaplanmıştır. Bu olguların tümünde YDPIN, 13'ünde (% 40,6) vasküler invazyon, 24'ünde (% 75) perinöral invazyon saptanmıştır. Bu 32 olgunun TH'leri 0,02 ile 11,7 cc arasında değişmekteydi ve ortalaması 2,87 cc olarak bulundu.

Grup 1 ve 2' deki olguların evre dağılımı Tablo 4' te gösterilmiştir.

	Cerrahi Sınır	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a
Grup 1 (N:35)	negatif	0	0	0	35 (%100)
Grup 2 (N:32)	pozitif	3 (%9,3)	5 (%15,6)	24 (%75)	0

Tablo 4: Grup içi evre dağılımı

Grup 1'de 5 olguda (% 14,2) İDK saptanırken, Grup 2'de 4 olguda (% 12,5) İDK saptandı. Grup 1'de İDK pozitif olan olguların ortalama yaşı 66,4 ($\pm 4,8$) iken ,negatif olanlarda 62,3 ($\pm 7,2$) olarak bulundu. Ortalama Gleason skoru İDK varlığında 7,2 ($\pm 0,4$) iken ,yokluğunda 7 ($\pm 0,4$) olarak hesaplandı. Olguların ortalama tümör hacmi İDK pozitifliğinde 6,1 ($\pm 3,8$) cc iken İDK negatifliğinde 3,7 ($\pm 2,4$) cc olarak ölçüldü. Ortalama PSA değeri İDK varlığında 9 ($\pm 3,5$) iken yokluğunda 8,8 ($\pm 5,1$) olarak bulundu. Grup 1'de İDK ile diğer prognostik parametreler arasında istatistiksel sonuçlar Tablo 5' te verilmiştir. Olguların İDK varlığında ve yokluğunda yaş, Gleason skoru, tümör hacmi ve PSA değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunmamış ve grupların homojen olduğu gözlenmiştir.

	İDK pozitif (n=5)	İDK negatif (n=30)	p değeri
YAŞ	66,4 ± 4,8	62,3 ± 7,2	0,23
GLEASON SKORU	7,2 ± 0,4	7 ± 0,4	0,25
TÜMÖR HACMİ	6,1 ± 3,8	3,7 ± 2,4	0,17
PSA	9 ± 3,5	8,8 ± 5,1	0,63

Tablo 5: Grup 1’de İDK ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması (p>0,05)

Grup 2’de ise İDK pozitif olan olguların ortalama yaşı 62,6 (±4,5) iken ,negatif olanlarda 63,8 (±6,6) olarak bulundu.Ortalama Gleason skoru İDK varlığında 7 (±0,0) iken ,yokluğunda 6,7 (±0,5) olarak hesaplandı. Olguların ortalama tümör hacmi İDK pozitifliğinde 6,4 (±3,9) cc iken İDK negatifliğinde 2,4 (±2,7) cc olarak ölçüldü. Ortalama PSA değeri İDK varlığında 9,2 (±5,5) iken yokluğunda 7,6 (±3,4) olarak bulundu. Grup 2’de İDK ile diğer prognostik parametreler arasında istatistiksel sonuçlar Tablo 6’ te verilmiştir. Olguların İDK varlığında ve yokluğunda yaş, Gleason skoru ve PSA değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunmamış ve grupların homojen olduğu gözlenmiştir (p>0,05). Ancak İDK pozitif olan olgularda tümör hacminin daha fazla olduğu saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0,05).

	İDK pozitif (n=4)	İDK negatif (n=28)	p değeri
YAŞ	62,6 ± 4,5	63,8 ± 6,6	0,69
GLEASON SKORU	7	6,7 ± 0,5	0,22
TÜMÖR HACMİ	6,4 ± 4	2,4 ± 2,7	0,02
PSA	9,2 ± 5,5	7,6 ± 3,4	0,58

Tablo 6: Grup 2’de İDK ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

Grup 1’deki 35 olgunun ortalama takip süresi 48 ay olarak hesaplandı. Bu 35 olgudan 3’ünde (% 8,6) hem biyokimyasal nüks hem de İDK pozitifliği saptandı. Olguların 2’ sinde (% 5,7) İDK pozitifliği saptanırken biyokimyasal nüks görülmedi. Kalan 30 olguda (% 85,7)

ise İDK pozitifliği ve biyokimyasal nüks saptanmadı. İDK pozitif olanların % 60' ında biyokimyasal nüks saptanırken İDK negatif olanların hiçbirinde biyokimyasal nüks saptanmadı. İDK ile biyokimyasal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (p=0,002)

	NÜKS VAR	NÜKS YOK	Toplam
İDK pozitif	3 (% 8,6)	2 (% 5,7)	5 (% 14,3)
İDK negatif	0	30 (% 85,7)	30 (% 85,7)

Tablo 7: Grup 1’de İDK ile biyokimyasal nüks ilişkisi (p=0,002)

Grup 2’de düzenli kontrolleri yapılan 32 olgunun ortalama takip süresi 63 ay olarak hesaplandı.Bu 32 olgudan 3’ünde (% 9,4) hem biyokimyasal nüks hem de İDK pozitifliği saptandı.1 olguda (% 3,1) İDK pozitifliği saptanırken biyokimyasal nüks görülmedi.7 olguda (% 21,9) biyokimyasal nüks saptanırken İDK pozitifliği saptanmadı.Kalan 21 olguda (% 65,6) ise İDK pozitifliği ve biyokimyasal nüks saptanmadı. İDK pozitif olanların % 75’ inde biyokimyasal nüks saptanırken İDK negatif olan olguların % 25’ inde biyokimyasal nüks saptandı. İstatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı. (p>0,05)

	NÜKS VAR	NÜKS YOK	Toplam
İDK pozitif	3 (% 9,4)	1 (% 3,1)	4 (% 12,5)
İDK negatif	7 (% 21,9)	21 (% 65,6)	28 (% 87,5)

Tablo 8: Grup 2’de İDK ile biyokimyasal nüks ilişkisi (p>0,05)

Grup 1’de 5 olguda (%14,3) hem İDK varlığı hem de PNI pozitifliği saptandı. 29 olguda (%82,8) PNI pozitif olarak saptanırken İDK varlığı gözlenmedi. Kalan 1 olguda ise (%2,9) PNI pozitifliği ve İDK varlığı saptanmadı. İDK pozitif olan olguların % 100’ ünde PNI pozitifliği saptanırken İDK negatif olgulardan % 96,7’ sinde PNI saptandı. İDK ile PNI arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. (p>0,05)

	PNİ VAR	PNİ YOK	Toplam
İDK pozitif	5 (% 14,3)	0	5 (% 14,3)
İDK negatif	29 (% 82,8)	1 (% 2,9)	30 (% 85,7)

Tablo 9: Grup 1’de İDK ile PNİ ilişkisi ($p>0,05$)

Grup 2’de 4 olguda (%12,5) hem İDK varlığı hem de PNİ pozitifliği saptandı. 20 olguda (%62,5) PNİ pozitif olarak saptanırken İDK varlığı gözlenmedi. Kalan 8 olguda ise (%25) PNİ pozitifliği ve İDK varlığı saptanmadı. İDK pozitif olan olguların % 100’ ünde PNİ pozitifliği saptanırken İDK negatif olgulardan % 71,4’ ünde PNİ saptandı. İDK ile PNİ arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0,05$)

	PNİ VAR	PNİ YOK	Toplam
İDK pozitif	4 (% 12,5)	0	4 (% 12,5)
İDK negatif	20 (% 62,5)	8 (% 25)	28 (% 87,5)

Tablo 10: Grup 2’de İDK ile PNİ ilişkisi ($p>0,05$)

Grup 2’de 2 olguda (%6,2) hem İDK varlığı hem de Lenfovasküler invazyon pozitifliği saptandı. 11 olguda (%34,4) Lenfovasküler invazyon pozitif olarak saptanırken İDK varlığı gözlenmedi. 2 olguda (%6,2) İDK varlığı saptanırken Lenfovasküler invazyon saptanmadı. Kalan 17 olguda ise (%53,1) İDK varlığı ve Lenfovasküler invazyon pozitifliği saptanmadı. İDK pozitif olan olguların % 50’ sinde LVİ pozitifliği saptanırken İDK negatif olgulardan % 39,3’ ünde LVİ saptandı. İDK ile LVİ arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0,05$)

	LVİ VAR	LVİ YOK	Toplam
İDK pozitif	2 (% 6,2)	2 (%6,2)	4 (% 12,5)
İDK negatif	11 (% 34,4)	17 (% 53,1)	28 (% 87,5)

Tablo 11: Grup 2’de İDK ile LVİ ilişkisi ($p>0,05$)

Grup 1’de 3 olguda (%8,6) hem PNİ varlığı hem de biyokimyasal nüks saptandı. 31 olguda (%88,6) PNİ pozitif olarak saptanırken biyokimyasal nüks gözlenmedi. Kalan 1 olguda ise (%2,8) ne biyokimyasal nüks ne de PNİ pozitifliği saptandı. Biyokimyasal nüksü olan olguların % 100’ ünde PNİ pozitifliği saptanırken nüksü olmayan olgulardan % 96,9’ unde PNİ saptandı. Biyokimyasal nüks ile PNİ arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0,05$)

	NÜKS VAR	NÜKS YOK	Toplam
PNİ pozitif	3 (% 8,6)	31 (%88,6)	34 (% 97,1)
PNİ negatif	0	1 (% 2,8)	1 (% 2,8)

Tablo 12: Grup 1’de PNİ ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Grup 2’de 7 olguda (%21,8) hem PNİ varlığı hem de biyokimyasal nüks saptandı. 17 olguda (%53,1) PNİ pozitif olarak saptanırken biyokimyasal nüks gözlenmedi. 5 olguda (%15,6) ne biyokimyasal nüks ne de PNİ pozitifliği saptandı. Kalan 3 olguda (%9,3) ise biyokimyasal nüks saptanırken PNİ pozitifliği saptanmadı. Biyokimyasal nüksü olan olguların % 70’ inde PNİ pozitifliği saptanırken nüksü olmayan olgulardan % 77,3’ ünde PNİ saptandı. Biyokimyasal nüks ile PNİ arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0,05$)

	NÜKS VAR	NÜKS YOK	Toplam
PNİ pozitif	7 (% 21,8)	17 (%53,1)	24 (% 75)
PNİ negatif	3 (% 9,3)	5 (% 15,6)	8 (% 25)

Tablo 13: Grup 2’de PNİ ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Grup 2’de 6 olguda (%18,7) hem LVİ varlığı hem de biyokimyasal nüks saptandı. 7 olguda (%21,8) LVİ pozitif olarak saptanırken biyokimyasal nüks gözlenmedi. 15 olguda (%46,8) ne biyokimyasal nüks ne de LVİ pozitifliği saptandı. Kalan 4 olguda (%12,5) ise biyokimyasal nüks saptanırken LVİ pozitifliği saptanmadı. Biyokimyasal nüksü olan

olguların % 60' inde LVİ pozitifliği saptanırken nüksü olmayan olgulardan % 31,8' inde LVİ saptandı. Biyokimyasal nüks ile LVİ arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0,05$)

	NÜKS VAR	NÜKS YOK	Toplam
LVİ pozitif	6 (% 18,7)	7 (% 21,8)	13 (% 40,6)
LVİ negatif	4 (% 12,5)	15 (% 46,8)	19 (% 59,4)

Tablo 14: Grup 2'de LVİ ile biyokimyasal nüks ilişkisi ($p>0,05$)

Grup 1'de biyokimyasal nüksü olan olguların ortalama yaşı $65 (\pm 6,1)$ iken ,nüks olmayanlarda $62,7 (\pm 7,1)$ olarak bulundu. Ortalama Gleason skoru biyokimyasal nüks varlığında $7 (\pm 0)$ iken, nüks olmayanlarda $7 (\pm 0,4)$ olarak hesaplandı. Olguların ortalama tümör hacmi biyokimyasal nüksü olanlarda $8,3 (\pm 3)$ cc iken nüksü olmayanlarda $3,7 (\pm 2,4)$ cc olarak ölçüldü. Ortalama PSA değeri biyokimyasal nüks varlığında $8,2 (\pm 4)$ iken nüks olmayanlarda $8,9 (\pm 4,9)$ olarak bulundu. Grup 1'de biyokimyasal nüks ile diğer prognostik parametreler arasında istatistiksel sonuçlar Tablo 15' te verilmiştir. Olguların biyokimyasal nüks varlığında ve yokluğunda yaş, Gleason skoru ve PSA değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunmamış ve grupların homojen olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$). Ancak biyokimyasal nüks olan olgularda tümör hacminin daha fazla olduğu saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

	NÜKS VAR (n=3)	NÜKS YOK (n=32)	p değeri
YAŞ	$66 \pm 6,1$	$62,7 \pm 7,1$	0,68
GLEASON SKORU	7 ± 0	$7 \pm 0,4$	1
TÜMÖR HACMİ	$8,3 \pm 3$	$3,7 \pm 2,4$	0,01
PSA	$8,2 \pm 4$	$8,9 \pm 4,9$	0,93

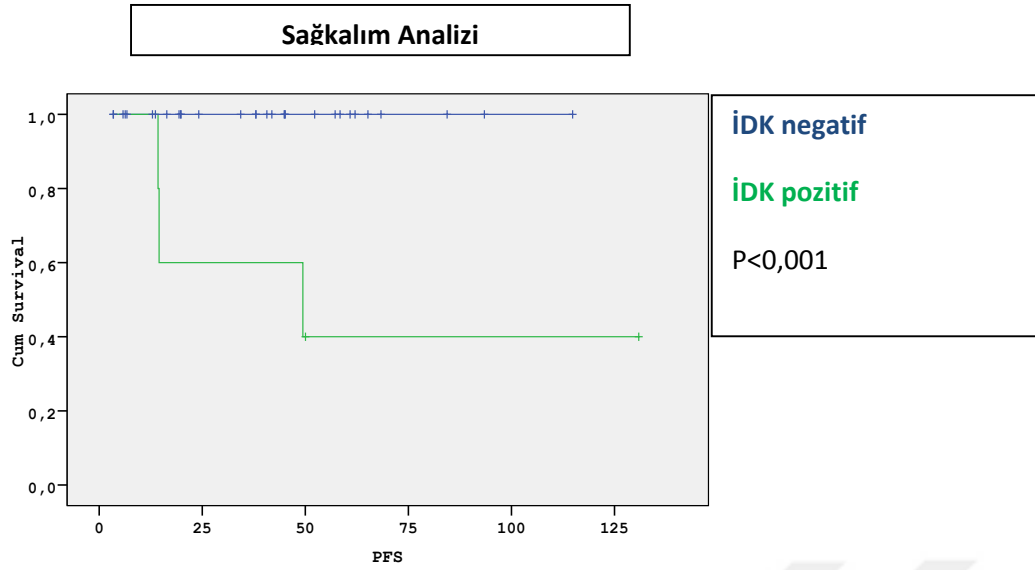
Tablo 15: Grup 1'de biyokimyasal nüks ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

Grup 2’de biyokimyasal nüksü olan olguların ortalama yaşı $64,8 (\pm 8,2)$ iken ,nüks olmayanlarda $63,1 (\pm 5,4)$ olarak bulundu. Ortalama Gleason skoru biyokimyasal nüks varlığında $6,7 (\pm 0,5)$ iken, nüks olmayanlarda $6,8 (\pm 0,4)$ olarak hesaplandı. Olguların ortalama tümör hacmi biyokimyasal nüksü olanlarda $2,3 (\pm 2,2)$ cc iken nüksü olmayanlarda $3,2 (\pm 3,5)$ cc olarak ölçüldü. Ortalama PSA değeri biyokimyasal nüks varlığında $8,1 (\pm 2,4)$ iken nüks olmayanlarda $7,6 (\pm 4,2)$ olarak bulundu. Grup 2’de biyokimyasal nüks ile diğer prognostik parametreler arasında istatistiksel sonuçlar Tablo 16’ da verilmiştir. Olguların biyokimyasal nüks varlığında ve yokluğunda yaş, Gleason skoru, tümör hacmi ve PSA değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunmamış ve grupların homojen olduğu gözlenmiştir. ($p>0,05$)

	NÜKS VAR (n=10)	NÜKS YOK (n=22)	p değeri
YAŞ	$64,8 \pm 8,2$	$63,1 \pm 5,4$	0,29
GLEASON SKORU	$6,7 \pm 0,5$	$6,8 \pm 0,4$	0,66
TÜMÖR HACMİ	$2,3 \pm 2,2$	$3,2 \pm 3,5$	0,49
PSA	$8,1 \pm 2,4$	$7,6 \pm 4,2$	0,29

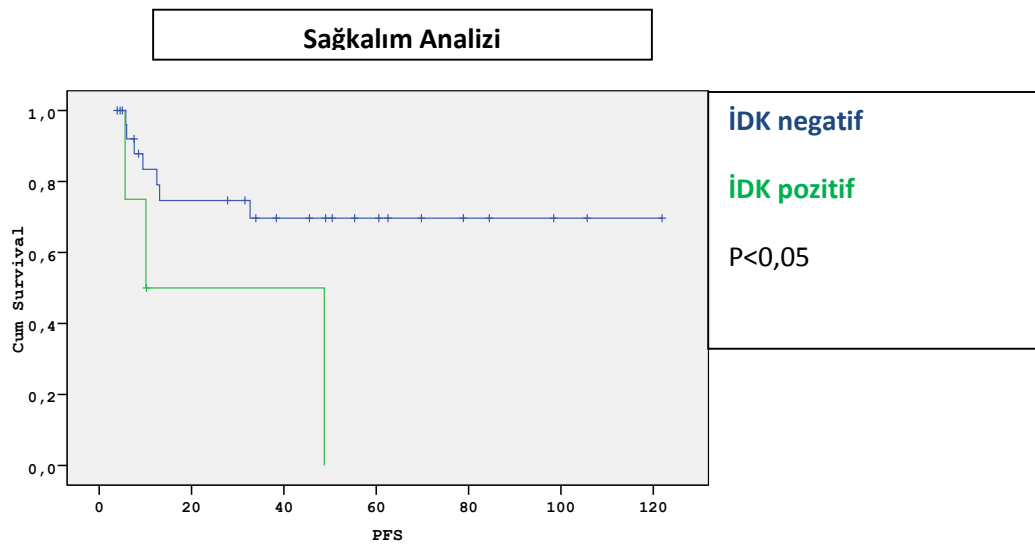
Tablo 16: Grup 2’ de biyokimyasal nüks ile diğer prognostik parametrelerin karşılaştırılması

Grup 1’ deki hastaların ortalama takip süresi $48 \pm 35,1$ ay (3 - 131 ay) olarak saptandı.Bu hastalardan İDK saptananların ortalama takip süresi $96,8 \pm 34,8$ ay (50 - 131 ay); İDK saptanmayanların ortalama takip süresi $39,9 \pm 28,3$ ay (3 - 115) olarak hesaplandı.Grup 1’de İDK varlığında ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 51,8 ay olarak saptandı. Grup 1’ de İDK yokluğunda hiçbir hastada biyokimyasal nüks gözlenmedi. ($p<0,001$) (Şekil 1)



Şekil 1: Grup 1’de İDK ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Grup 2’ deki hastaların ortalama takip süresi $63 \pm 43,6$ ay (4 - 1363 ay) olarak saptandı. Bu hastalardan İDK saptananların ortalama takip süresi $96,8 \pm 65$ ay (50 - 131 ay); İDK saptanmayanların ortalama takip süresi $58,1 \pm 39$ ay (4 - 124) olarak hesaplandı. Grup 2’de İDK varlığında ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi $28,3 \pm 12,6$ ay, İDK yokluğunda ise $88,9 \pm 10,5$ ay olarak saptandı. Grup 2’ de hastaların İDK varlığında ve yokluğunda 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları % 50 ve % 83 olarak belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0,033$) (Şekil 2)



Şekil 2: Grup 2’de İDK ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Prostat kanserinin olası risklerini birçok faktörü (evre, grade, PSA düzeyi, v.s) içeren nomogramlar ve algoritmeler kullanarak tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Böylece uygun hasta için uygun zamanda ve olası komplikasyonlarını da düşünerek en uygun tedaviyi uygulama imkanı doğmuştur. Günümüzde klinik olarak lokalize prostat kanserinin en iyi tedavi yöntemi genel durumu ve yaşam beklentisi uygun hastalar için radikal prostatektomi (RP) kabul görmektedir [8].

Çoğu prostat kanseri tanılı hastada radikal prostatektomi sonrası sorunsuz bir klinik seyir olmasına rağmen bazılarında klinik olarak tümörün tekrarlaması ölümle sonuçlanmaktadır. Tümörün tekrarlaması ise genellikle prostat spesifik antijen (PSA) nüksü ile saptanır [12, 13]. PSA nüksünü tahmin etmek üzere bir dizi klinik ve patolojik kriter rapor edilmiştir. Bu patolojik kriterlerinden biri de son zamanlarda üzerinde oldukça durulan prostatın intraduktal karsinomudur. RP sonrası PSA nüksünde İDK varlığının prognostik bir faktör olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir [14-17, 19, 20]. İDK genellikle adenokarsinom ile birlikte bulunur ve yapılan çalışmalarda lokal ileri prostat kanserinde yüksek tümör hacmi, yüksek Gleason skoru, ilerlemiş evre ve hatta pozitif cerrahi sınır ile ilişkili olumsuz bir patolojik özellik olduğu gösterilmiştir [16, 117]. Son yıllarda yapılan birçok retrospektif çalışma İDK' nın lokal ileri prostat kanserlerindeki biyokimyasal nüks ve kanser spesifik sağkalımı üzerine kötü prognostik etkisine dikkat çekmiştir [22, 82].

Bizim çalışmamızda, ekstraprostatik yayılımı olup cerrahi sınırı negatif olan lokal ileri evre prostat kanserlerinden oluşan Grup 1 ve cerrahi sınırı pozitif olan lokalize prostat kanserli olgulardan oluşan Grup 2 'deki hastalar İDK varlığının prognoza etkisi açısından ayrı ayrı değerlendirildi.

Grup 1' de İDK pozitif saptanan olgularda literatür ile uyumlu olarak biyokimyasal nüks oranının daha fazla olduğu saptandı. Ancak bu grupta literatür ile uyumsuz olarak İDK saptanan ve saptanmayan olgular arasında Gleason skoru ve tümör hacmi açısından herhangi bir fark saptanmadı. Yüksek tümör hacmine ve yüksek Gleason skoruna sahip olgularda İDK oranının artmadığı gözlemlendi. Grup 1' de biyokimyasal nükse etki eden diğer prognostik faktörlere bakıldığında sadece tümör hacmi ile anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. Yüksek tümör hacmine sahip olgularda biyokimyasal nüks oranı daha yüksek olarak saptandı. Ayrıca İDK varlığının progresyonsuz sağkalım için prognostik bir faktör olduğu görüldü. RP patolojisinde ekstraprostatik yayılımı olup cerrahi sınırı negatif olan (pT3a,CS negatif) hastaların biyokimyasal nüksünü öngörmeye İDK varlığının önemli bir prognostik faktör

olduğunu bilmenin postoperatif adjuvan tedavi planlanmamıza yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Grup 2 içerisindeki olgularda İDK varlığının biyokimyasal nüks üzerine bir etkisinin olmadığı saptandı. Bunun olası nedenlerinden biri kısıtlı olgu sayısı olabileceği gibi diğer bir sebebi de bu olgulardaki cerrahi sınırının fokal veya yaygın oluşu ve multipl veya tek oluşu ve sınırdaki Gleason skorunun biyokimyasal nüks üzerine kötü prognostik etkisi bilinmesine karşın [118-121] göz ardı edilmesi olabilir. Bu grupta literatür ile uyumlu olarak bu grupta İDK saptanan olgularda tümör hacminin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak biyokimyasal nüksün yüksek Gleason skoru, yüksek tümör hacmi ve yüksek PSA değeri ile birlikte olmadığı saptandı. Bu grupta İDK varlığının progresyonsuz sağkalım için prognostik bir faktör olduğu bulundu.

Bundan önceki çalışmalara baktığımızda Van der Kwast ve ark.'nın yaptığı çalışmada radyoterapi alan hastalarda İDK varlığının erken biyokimyasal nükse etki ettiğini göstermiştir [21]. Kimura ve ark.'nın yaptığı geniş serili diğer bir çalışmada İDK varlığının ileri evre hastalık, PSA nüksü ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarında bu hastalarda neoadjuvan hormonal tedaviye bir direnç olduğu gösterilmiştir [22]. Lotan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da prostatın İDK' sında sıradan invaziv prostat kanserinden daha sık PTEN kaybı olduğunu göstermiştir [122]. Bu bulgular İDK'nın diğer invaziv prostat kanserlerinden daha farklı bir genetik yapıya sahip olduğunu ve hormonal duyarsızlığının altında yatan temel sebebin bu olduğunu göstermektedir [22]. Zhao ve ark.'nın biopsi ile tanı konulan metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda uzun dönem maksimal androjen blokajı (MAB) sonrası kastrasyona dirençli prostat kanserlerine dönüşen hastalarda İDK'nın prognostik önemi olduğunu saptadılar. Bundan dolayı bu tür hastalarda ilk biopsilerinde İDK'nın belirtilmesinin hastalığın progresyonunu tahmin etmede faydalı olacağını ve bu hastalardaki MAB direnci nedeniyle tedavi protokolünün değişebileceğini belirtmişlerdir [123].

Chen ve ark.'nın çalışmalarında ise metastatik prostat kanseri tanılı olguların tanı anında ve MAB tedavisi sonrası kastrasyona direnç geliştikten sonra alınan biopsilerin karşılaştırılması ile İDK oranının ikinci biopsilerde anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. Burdan yola çıkarak İDK'nın ADT (androjen deprivasyon tedavisi) direncinde önemli bir risk faktörü olduğunu kabul etmişlerdir. Ayrıca kastrasyona direnç geliştikten sonra dosetaksel kemoterapisine geçilen hastalarda İDK yokluğunda PSA yanıtının % 66,7 iken; İDK varlığında ise PSA yanıtının % 20' ye kadar düştüğü gözlemlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Böylece İDK varlığının dosetaksel direncinde de önemli bir risk

faktörü olabileceğini düşünmüşlerdir [124]. Bazı yeni çalışmalarda da PTEN kaybının, ERG ve bcl-2 ailesi üyelerinin disfonksiyonunun dosetaksel direnciyle ilişkili olabileceği saptanmıştır [125-127]. Yapılan çalışmalara bakıldığında hemen her hasta grubunda İDK' nın kötü prognostik etkisinden bahsedilmektedir. Ancak tedavi protokolü açısından net bir bilgi yoktur. Bunun için İDK' nın agresiv doğasını anlayabilmek için gelecekte bununla ilgili araştırmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Literatürden farklı olarak izole iki hasta grubunun dahil edildiği bu çalışmada hasta sayısının az olmasına karşın elde edilen sonuçlar dikkat çekicidir. Ancak dikkate alınması gereken sınırlamalar bulunmaktadır. Çalışmamızda sadece H-E boyama ile tanı konulan olgular olup immünohistokimyasal boyanma yapılmamıştır. Robinson ve ark.' nın yaptığı çalışmada İDK tanısının sadece H-E boyama ile oldukça zor olup, P63, AMACR ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin içeren immün boyanmanın tanı için önemli ve gerekli olduğunu belirtmiştir [128]. Yapılan farklı retrospektif çalışmalardan, Kimura ve ark. [22] RP ile tedavi edilen yüksek riskli prostat kanserlerinde İDK saptanma oranını % 50,5 olarak bulmuşlardır. Cohen ve ark. [117] ise lokalize prostat kanserlerinde preoperatif prostat biopsilerinde İDK oranını % 16,9 olarak saptamışlardır. Yapılan tek prospektif çalışmada, Watts ve ark. [108] prostat biopsilerinde İDK saptanma oranını % 2,8 kanser içeren prostat biopsilerinde İDK saptanma oranını % 10,6 ve invaziv prostat kanseri ile ilişkisiz izole İDK oranını da % 0,26 olarak saptamışlardır. Guo ve Epstein [106] yaptıkları çalışmada invaziv prostat kanseri ile ilişkisiz izole İDK oranını % 0,06 olarak saptamış ve immünohistokimyasal boyamanın kullanılmadığı takdirde İDK' nın şüphesiz daha az tanı aldığını ve YD-PIN, invaziv yüksek dereceli prostat karsinomu, duktal adenokarsinom ya da ürotelyal karsinomun intraduktal yayılımı olarak yanlış sınıflandırılabilceğini belirtmişlerdir. Bundan dolayı normalden az ya da çok İDK tanısı konulmuş olabileceğini ve çalışmamızdan daha geniş hasta serileriyle daha anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bizim toplumumuza ait İDK insidansına ait yeterli veri olmadığından sağlıklı bir karşılaştırma olanağımız da bulunmamaktadır. Ülkemizde yapılacak olan yeni çalışmaların da İDK insidansına ait verilerin güncellemesine yardımcı olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda üzerinde önemle durulan patolojik bir özellik olan İDK ‘nın biyokimyasal nüks, sağkalım üzerindeki olumsuz prognostik etkisi ve tedavilere verdiği zayıf cevap bilinmektedir. Bundan dolayı prostat biopsi örneklerinde ve RP spesmenlerinde patoloji raporunda İDK’ nın raporlanması klinisyenin karşılaşılabileceği riskleri tahmin etmede faydalı olabilecektir. Literatürün aksine daha izole hasta grupları seçilerek İDK varlığının prognostik etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada sonuçlar, İDK’ nın kötü prognostik etkisinden dolayı bu hasta gruplarında postoperatif adjuvan tedavi planlanması kararında etkili olacağını düşündürmektedir. Ancak prostatın İDK’sı için optimal tedavi seçenekleri için gelecekte buna yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

KAYNAKLAR

1. Andren, O., et al., *Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study*. Br J Cancer, 2009. **100**(1): p. 170-3.
2. Boyle, P. and J. Ferlay, *Cancer incidence and mortality in Europe, 2004*. Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 481-8.
3. Nelson, W.G., A.M. De Marzo, and W.B. Isaacs, *Prostate cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(4): p. 366-81.
4. Quinn, M. and P. Babb, *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons*. BJU Int, 2002. **90**(2): p. 162-73.
5. Breslow, N., et al., *Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France*. Int J Cancer, 1977. **20**(5): p. 680-8.
6. Boer, R. and F.H. Schroder, *Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction*. Prostate, 1999. **40**(2): p. 130-4.
7. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates*. Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 1-11.
8. Donovan, J., et al., *Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study*. Health Technol Assess, 2003. **7**(14): p. 1-88.
9. Yossepowitch, O., et al., *Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update*. Eur Urol, 2014. **65**(2): p. 303-13.
10. Van der Kwast, T.H., et al., *Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911*. J Clin Oncol, 2007. **25**(27): p. 4178-86.
11. Bolla, M., et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)*. Lancet, 2005. **366**(9485): p. 572-8.
12. Roder, M.A., et al., *Survival after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer: a population-based study*. BJU Int, 2014. **113**(4): p. 541-7.
13. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
14. Kovi, J., M.A. Jackson, and M.Y. Heshmat, *Ductal spread in prostatic carcinoma*. Cancer, 1985. **56**(7): p. 1566-73.
15. McNeal, J.E. and C.E. Yemoto, *Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations*. Am J Surg Pathol, 1996. **20**(7): p. 802-14.
16. Wilcox, G., et al., *Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer*. Hum Pathol, 1998. **29**(10): p. 1119-23.
17. Rubin, M.A., et al., *Cribiform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(7): p. 840-8.
18. Robinson, B.D. and J.I. Epstein, *Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings*. J Urol, 2010. **184**(4): p. 1328-33.
19. Efsthathiou, E., et al., *Morphologic characterization of preoperatively treated prostate cancer: toward a post-therapy histologic classification*. Eur Urol, 2010. **57**(6): p. 1030-8.
20. Cohen, R.J., J.E. McNeal, and T. Baillie, *Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression*. Prostate, 2000. **43**(1): p. 11-9.
21. Van der Kwast, T., et al., *Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy*. Eur J Cancer, 2012. **48**(9): p. 1318-25.
22. Kimura, K., et al., *Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens*. Prostate, 2014. **74**(6): p. 680-7.
23. McNeal, J.E., *Histology for Pathologists*, ed. S.S. Sternberg. 1997, Philadelphia: Lippincott-Raven.

24. Berry, S.J., et al., *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol, 1984. **132**(3): p. 474-9.
25. Han, M., et al., *Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience*. Urol Clin North Am, 2001. **28**(3): p. 555-65.
26. Iremashvili, V., et al., *Prostate cancers of different zonal origin: clinicopathological characteristics and biochemical outcome after radical prostatectomy*. Urology, 2012. **80**(5): p. 1063-9.
27. Kabalin, J.N., et al., *Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer*. Urology, 1995. **46**(1): p. 65-70.
28. Bostwick, D.G., A. Pacelli, and A. Lopez-Beltran, *Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia*. Prostate, 1996. **29**(2): p. 117-34.
29. Signoretti, S. and M. Loda, *Defining cell lineages in the prostate epithelium*. Cell Cycle, 2006. **5**(2): p. 138-41.
30. Karaivanov, M., et al., *Quantitative immunohistochemical detection of the molecular expression patterns in proliferative inflammatory atrophy*. J Mol Histol, 2007. **38**(1): p. 1-11.
31. Sung, M.T., et al., *Alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S)/34betaE12/p63 triple cocktail stain in prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy*. Hum Pathol, 2007. **38**(2): p. 332-41.
32. Yuan, T.C., et al., *Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells*. Endocr Relat Cancer, 2006. **13**(1): p. 151-67.
33. Amin, M.B. and D.G. Bostwick, *Pigment in prostatic epithelium and adenocarcinoma: a potential source of diagnostic confusion with seminal vesicular epithelium*. Mod Pathol, 1996. **9**(7): p. 791-5.
34. Christian, J.D., et al., *Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: incidence and histology within needle core biopsies*. Mod Pathol, 2005. **18**(1): p. 36-9.
35. Muezzinoglu, B. and Y. Gurbuz, *Stromal microcalcification in prostate*. Malays J Pathol, 2001. **23**(1): p. 31-3.
36. Morales, E., et al., *Characterization of corpora amylacea glycoconjugates in normal and hyperplastic glands of human prostate*. J Mol Histol, 2005. **36**(4): p. 235-42.
37. Bostwick, D.G., *Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia*. Cancer, 1996. **78**(2): p. 330-6.
38. McNeal, J.E. and D.G. Bostwick, *Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate*. Hum Pathol, 1986. **17**(1): p. 64-71.
39. Egevad, L., W.C. Allsbrook, Jr., and J.I. Epstein, *Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists*. Hum Pathol, 2006. **37**(3): p. 292-7.
40. Egevad, L., W.C. Allsbrook, and J.I. Epstein, *Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists*. Mod Pathol, 2006. **19**(2): p. 180-5.
41. Fujita, M.Q., et al., *Incidence of prostatic intra-epithelial neoplasia in Osaka, Japan*. Int J Cancer, 1997. **73**(6): p. 808-11.
42. Soos, G., et al., *The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study*. Eur Urol, 2005. **48**(5): p. 739-44.
43. Bostwick, D.G., et al., *Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Hum Pathol, 1993. **24**(3): p. 298-310.
44. Melissari, M., et al., *High grade prostatic intraepithelial neoplasia with squamous differentiation*. J Clin Pathol, 2006. **59**(4): p. 437-9.
45. Svatek, R.S., et al., *Intraluminal crystalloids are highly associated with prostatic adenocarcinoma on concurrent biopsy specimens*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007. **10**(3): p. 279-82.
46. Qian, J., P. Wollan, and D.G. Bostwick, *The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma*. Hum Pathol, 1997. **28**(2): p. 143-8.

47. Bostwick, D.G. and J. Qian, *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Mod Pathol, 2004. **17**(3): p. 360-79.
48. Minner, S., et al., *Low level HER2 overexpression is associated with rapid tumor cell proliferation and poor prognosis in prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2010. **16**(5): p. 1553-60.
49. Dickinson, S.I., *Premalignant and malignant prostate lesions: pathologic review*. Cancer Control, 2010. **17**(4): p. 214-22.
50. Zhou, M. and C. Magi-Galluzzi, *Clinicopathological features of prostate cancers detected after an initial diagnosis of 'atypical glands suspicious for cancer'*. Pathology, 2010. **42**(4): p. 334-8.
51. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
52. Coleman, M.P., et al., *Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD)*. Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 730-56.
53. Collin, S.M., et al., *Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study*. Lancet Oncol, 2008. **9**(5): p. 445-52.
54. Eser, S., et al., *Incidence and epidemiological features of cancers of the genitourinary tract in Izmir between 1993-2002*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(3): p. 491-6.
55. Landis, S.H., et al., *Cancer statistics, 1999*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(1): p. 8-31, 1.
56. Sakr, W.A., et al., *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients*. J Urol, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 379-85.
57. Scardino, P.T., R. Weaver, and M.A. Hudson, *Early detection of prostate cancer*. Hum Pathol, 1992. **23**(3): p. 211-22.
58. Newcomer, L.M., et al., *Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994*. J Urol, 1997. **158**(4): p. 1427-30.
59. Hsing, A.W., L. Tsao, and S.S. Devesa, *International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality*. Int J Cancer, 2000. **85**(1): p. 60-7.
60. Shimizu, H., et al., *Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County*. Br J Cancer, 1991. **63**(6): p. 963-6.
61. Muir, C.S., J. Nectoux, and J. Staszewski, *The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends*. Acta Oncol, 1991. **30**(2): p. 133-40.
62. Jani, A.B., et al., *Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis*. Am J Clin Oncol, 2008. **31**(4): p. 375-8.
63. Schroder, F.H., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
64. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1310-9.
65. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, *Prostate cancer epidemiology*. Front Biosci, 2006. **11**: p. 1388-413.
66. Culig, Z. and F.R. Santer, *Androgen receptor signaling in prostate cancer*. Cancer Metastasis Rev, 2014. **33**(2-3): p. 413-27.
67. Jossan, S., et al., *Tumor-stroma co-evolution in prostate cancer progression and metastasis*. Semin Cell Dev Biol, 2010. **21**(1): p. 26-32.
68. Murphy, A.B., et al., *Smoking and prostate cancer in a multi-ethnic cohort*. Prostate, 2013. **73**(14): p. 1518-28.
69. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
70. Sakr, W.A., et al., *Staging and reporting of prostate cancer--sampling of the radical prostatectomy specimen*. Cancer, 1996. **78**(2): p. 366-8.
71. Dilek ERTÖY BAYDAR, J.I.E., *Gleason Grading System, Modifications and Additions to the Original Scheme*. Turkish Journal of Pathology, 2009. **25**(3): p. 59-70.
72. Jewett, H.J., *The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer*. Urol Clin North Am, 1975. **2**(1): p. 105-24.
73. Crook, J. and A.F. Ots, *Prognostic factors for newly diagnosed prostate cancer and their role in treatment selection*. Semin Radiat Oncol, 2013. **23**(3): p. 165-72.

74. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*. Eur Urol, 2014. **65**(2): p. 467-79.
75. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013*. Eur Urol, 2014. **65**(1): p. 124-37.
76. Boccon-Gibod, L., et al., *Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus*. Int J Clin Pract, 2004. **58**(4): p. 382-90.
77. Amling, C.L., et al., *Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?* J Urol, 2001. **165**(4): p. 1146-51.
78. Stephenson, A.J., et al., *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3973-8.
79. Partin, A.W., et al., *Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases*. Urology, 1994. **43**(5): p. 649-59.
80. Buhmeida, A., et al., *Prognostic factors in prostate cancer*. Diagn Pathol, 2006. **1**: p. 4.
81. Obek, C., et al., *Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy*. Urology, 1999. **54**(3): p. 533-8.
82. van der Kwast, T.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 16-25.
83. Chun, F.K., et al., *Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Eur J Cancer, 2007. **43**(3): p. 536-43.
84. Bostwick, D.G., et al., *Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index*. Urology, 1993. **41**(5): p. 403-11.
85. McNeal, J.E., et al., *Patterns of progression in prostate cancer*. Lancet, 1986. **1**(8472): p. 60-3.
86. McNeal, J.E., *Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread*. Hum Pathol, 1992. **23**(3): p. 258-66.
87. Kryvenko, O.N., et al., *Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate with lymph node metastases: analysis of 184 radical prostatectomy specimens*. Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**(5): p. 610-7.
88. Eble JN, S.G., Epstein JI, Sesterhenn IA., *Neoplasm of the prostate. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, in *World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC)*. 2004. p. 160-198.
89. Pierorazio, P.M., et al., *Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy*. BJU Int, 2012. **110**(8): p. 1122-8.
90. Martin, N.E., et al., *Prognostic determinants in prostate cancer*. Cancer J, 2011. **17**(6): p. 429-37.
91. Eggener, S.E., et al., *Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy*. J Urol, 2011. **185**(3): p. 869-75.
92. Hull, G.W., et al., *Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients*. J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 528-34.
93. Kattan, M.W., M.E. Cowen, and B.J. Miles, *A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer*. J Gen Intern Med, 1997. **12**(5): p. 299-305.
94. Rosai, J., *Male Reproductive System*, in *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, J. Rosai, Editor. 2011. p. 1287-1314.
95. Magi-Galluzzi, C., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 26-38.

96. Tan, P.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 48-57.
97. Berney, D.M., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 39-47.
98. Kristiansen, A., et al., *Prognostic significance of patterns of seminal vesicle invasion in prostate cancer*. Histopathology, 2013. **62**(7): p. 1049-56.
99. Kryvenko, O.N. and J.I. Epstein, *Histologic criteria and pitfalls in the diagnosis of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(12): p. 1865-73.
100. Yee, D.S., et al., *Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens*. BJU Int, 2011. **108**(4): p. 502-7.
101. Rhamy, R.K., R.D. Buchanan, and M.J. Spalding, *Intraductal carcinoma of the prostate gland*. J Urol, 1973. **109**(3): p. 457-60.
102. Tsuzuki, T., *Intraductal carcinoma of the prostate: A comprehensive and updated review*. Int J Urol, 2015. **22**(2): p. 140-5.
103. Catalona, W.J., D. Kadmon, and S.A. Martin, *Surgical considerations in treatment of intraductal carcinoma of the prostate*. J Urol, 1978. **120**(2): p. 259-61.
104. McNeal, J.E., et al., *Cribiform adenocarcinoma of the prostate*. Cancer, 1986. **58**(8): p. 1714-9.
105. Bostwick, D.G. and M.K. Brawer, *Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer*. Cancer, 1987. **59**(4): p. 788-94.
106. Guo, C.C. and J.I. Epstein, *Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance*. Mod Pathol, 2006. **19**(12): p. 1528-35.
107. Cohen, R.J., et al., *A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma*. Arch Pathol Lab Med, 2007. **131**(7): p. 1103-9.
108. Watts, K., et al., *Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study*. Histopathology, 2013. **63**(4): p. 574-9.
109. Ayala, A.G., et al., *Clear cell cribriform hyperplasia of prostate. Report of 10 cases*. Am J Surg Pathol, 1986. **10**(10): p. 665-71.
110. Rioux-Leclercq, N.C. and J.I. Epstein, *Unusual morphologic patterns of basal cell hyperplasia of the prostate*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(2): p. 237-43.
111. Lotan, T.L., et al., *Cytoplasmic PTEN protein loss distinguishes intraductal carcinoma of the prostate from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Mod Pathol, 2013. **26**(4): p. 587-603.
112. Bonkhoff, H., et al., *Intraductal carcinoma of the prostate: precursor or aggressive phenotype of prostate cancer?* Prostate, 2013. **73**(4): p. 442-8.
113. Jenkins, R.B., et al., *Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization*. Cancer Res, 1997. **57**(3): p. 524-31.
114. Dawkins, H.J., et al., *Distinction between intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P), high-grade dysplasia (PIN), and invasive prostatic adenocarcinoma, using molecular markers of cancer progression*. Prostate, 2000. **44**(4): p. 265-70.
115. Bettendorf, O., et al., *Chromosomal imbalances, loss of heterozygosity, and immunohistochemical expression of TP53, RB1, and PTEN in intraductal cancer, intraepithelial neoplasia, and invasive adenocarcinoma of the prostate*. Genes Chromosomes Cancer, 2008. **47**(7): p. 565-72.
116. Demichelis, F., et al., *TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort*. Oncogene, 2007. **26**(31): p. 4596-9.
117. Cohen, R.J., et al., *Prediction of pathological stage and clinical outcome in prostate cancer: an improved pre-operative model incorporating biopsy-determined intraductal carcinoma*. Br J Urol, 1998. **81**(3): p. 413-8.

118. Ozkanli, S.S., et al., *Gleason score at the margin can predict biochemical recurrence after radical prostatectomy, in addition to preoperative PSA and surgical margin status*. Turk J Med Sci, 2014. **44**(3): p. 397-403.
119. Brimo, F., A.W. Partin, and J.I. Epstein, *Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis*. Urology, 2010. **76**(5): p. 1206-9.
120. Shikanov, S., et al., *Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence*. J Urol, 2009. **182**(1): p. 139-44.
121. Ochiai, A., et al., *Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin*. Urology, 2008. **71**(2): p. 308-12.
122. Lotan, T.L., et al., *PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(20): p. 6563-73.
123. Zhao, T., et al., *Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer?* Prostate, 2015. **75**(3): p. 225-32.
124. Chen, Z., et al., *The presence and clinical implication of intraductal carcinoma of prostate in metastatic castration resistant prostate cancer*. Prostate, 2015.
125. Ferraldeschi, R., et al., *PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 795-802.
126. Tamaki, H., et al., *Bcl-2 family inhibition sensitizes human prostate cancer cells to docetaxel and promotes unexpected apoptosis under caspase-9 inhibition*. Oncotarget, 2014. **5**(22): p. 11399-412.
127. Galletti, G., et al., *ERG induces taxane resistance in castration-resistant prostate cancer*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 5548.
128. Robinson, B., C. Magi-Galluzzi, and M. Zhou, *Intraductal carcinoma of the prostate*. Arch Pathol Lab Med, 2012. **136**(4): p. 418-25.