

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KARSİNOMLARINDA E-CADHERİN ve BETA-
CATENİN EKSPRESYONUNUN GLEASON GRADE ve DİĞER
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TOLGA BAĞLAN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZLEM ERDEM**

**ANKARA
KASIM 2008**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KARSİNOMLARINDA E-CADHERİN ve BETA-
CATENİN EKSPRESYONUNUN GLEASON GRADE ve DİĞER
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TOLGA BAĞLAN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZLEM ERDEM**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2007-15 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
KASIM 2008**

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım, Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ömür Ataoğlu, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Doç. Dr. Aylar Poyraz, Doç. Dr. Nalan Akyürek ve Tez danışmanım Doç. Dr. Özlem Erdem'e, bilgilerini ve dostluklarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e, daima birlikte çalışmaktan gurur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar personeline, fakülte 1. sınıftan başlayarak asistanlığım ve tez çalışmalarım boyunca hep yanımda olan sevgili eşim Esra Bağlan'a, ve tabii ki tüm engellemelerine rağmen biricik kızım Ece'ye en içten sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Tolga Bağlan

Ankara, 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostat Karsinomu	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Klinik	8
2.1.5. Evreleme ve derecelendirme	9
2.1.6. Prognostik Faktörler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	25
3.2. İstatistiksel İnceleme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTISMA	62
6. SONUÇ	72
7. ÖZET	74
8. SUMMARY	75
9. KAYNAKLAR	76

1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık kanser nedeni olup 2006 yılı Amerikan Kanser Topluluğu verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır (28). Prostat kanseri insidansı ırklar arasında oldukça değişkenlik göstermekte olup, yoğun tarama programlarının yapıldığı ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri, Avusturalya ve İskandinav ülkeleri gibi) insidansı oldukça yüksektir. Asya ülkelerinde ise oran göreceli olarak düşüktür. Bu bölgesel, etnik ve ırksal insidans farklılığında genetik polimorfizmin rol oynadığı düşünülmektedir (19). Bununla birlikte düşük insidanslı bölgelerden yüksek insidanslı bölgelere göç eden kişilerde, klinik olarak prostat kanser oranlarındaki artış, çevresel faktörlerinde etyolojide rolünü göstermektedir (12).

Prostat kanseri gelişiminde, premalign epitelyal lezyonların öneminin anlaşılması yanısıra transrektal ultrasonografi ve serum PSA (Prostat Spesifik Antijen) düzeyi gibi klinik tekniklerin kullanılması ile artık kanserler erken dönemde tanı almaya başlamıştır (15, 36). Buna rağmen %20-40 oranında hasta tanı anında ileri evre hastalığa sahiptir. Ayrıca ileri yaşlarda izlenen düşük dereceli tümörler yanında daha genç yaşlarda ilerlemiş hastalık olarak karşımıza çıkan yüksek dereceli tümörlerin varlığı prostat karsinomundaki biyolojik heterojenitenin göstergeleridir.

Bu çalışmada amaç prostat karsinomlarında, biyolojik davranışları farklı olan gleason patternleri ile diğer prognostik faktörlerin ve prostat karsinogenezisinde rolü olduğu düşünülen E-Cadherin ve Beta-Catenin'in immünohistokimyasal ekspresyonlarının ilişkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. PROSTAT KARSİNOMU

2. 1. 1. EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup Amerika birleşik Devletlerinde kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır (28).

Prostat kanseri insidansı ırklar arasında oldukça değişkenlik göstermekte olup, yoğun tarama programları nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri, Avusturalya ve İskandinav ülkelerinde insidansı oldukça yüksektir. Avrupa da ise batı ve kuzey Avrupa ülkelerinde insidansının güney ve doğu Avrupa ülkelerine göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (19). Asya ülkelerinde ise oran göreceli olarak düşüktür. Tüm bu bölgesel, etnik ve ırksal insidans farklılığında genetik polimorfizmin büyük rol oynadığı düşünülmektedir (19). Bununla birlikte düşük insidanslı bölgelerden yüksek insidanslı bölgelere göç eden kişilerde klinik olarak prostat kanser oranlarında artış çevresel faktörlerinde rolünü göstermektedir (12).

2. 1. 2. ETİYOLOJİ

Prostat karsinomu gelişimindeki en önemli faktörlerin başında yaş, aile hikayesi ve ırksal durum gelmektedir.

Yaş: Özellikle yaş ile prostat karsinomu arasında güçlü ilişki bulunmaktadır. Klinik olarak prostat karsinomlarının büyük kısmı 60 yaş ve üzerinde tespit edilmektedir (61). 1980 lerde ortalama tanı yaşı 72 iken, başta PSA olmak üzere geliştirilen tarama programları sayesinde günümüzde ortalama tanı yaşı 60'lı yaşlara kaymıştır (54).

Tüm prostat kansinomlarının %18'i 50-59 yaşları arasında olup 50 yaş altında görülme oranı %1'dir.

Aile Hikayesi: Prostat kansinomlarının yaklaşık % 25'inde aile hikayesi mevcuttur. Özellikle risk, bu hastalıktan etkilenen yakınlarının sayısına ve kanser başlangıç yaşına bağlıdır. Birinci dereceden akrabasında prostat kansinomu olan bir erkekte, bu hastalığın gelişme riski 3-4 kat artmaktadır. Eğer, birinci dereceden iki akrabasında prostat kansinomu mevcut ise risk 5-6 kat artmaktadır (70). Baba yada kardeşlerden birinde, 40 yaşında prostat kansinomu gelişmiş ise, o kişi için kanser gelişme riski 11 kat artmaktadır (11).

İrk: Prostat kansinomunun insidansı ve mortalitesi ırklar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Buna göre; Asya popülasyonunda en düşük olup İskandinav toplumunda en yüksek bulunmuştur (19).

Diyet: Beslenme alışkanlıkları diğer suçlanan faktörlerden biridir. Özellikle batı tarzı yüksek kalorili ve yağlı beslenme, prostat kansinomu gelişme riskini arttırmaktadır. Yağlı diet bir yada birkaç mekanizma ile prostat kansinomu gelişmesinde rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlileri seks hormon düzeyindeki değişiklikler ve lipid peroksidasyonu'nun neden olduğu DNA hasarıdır (55). Diyetle alınan meyve ve sebze oranının artması ise kanser riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle domatestte bulunan Lycopene adlı antioksidan maddenin prostat kansinom riskini düşürdüğü belirtilmiştir (24). Prostat kanserinin düşük oranda görüldüğü bölgelerde diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavinoidler) bulunması dikkati çekmektedir. Yüksek oranda fitoöstrojen içeren soyanında prostat kanseri riskini azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (25, 58).

Alfa-metil-CoA rasemaz (AMACR) geni, diyetle alınan dallanmış yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonunda görev alır. Peroksizomal oksidasyon hücrede oksidatif hasarın potansiyel kaynağıdır ve karsinojenik olan hidrojen peroksit birikimine neden olur. Sığır eti ve süt ürünleri diyetle alınan dallanmış yağ asitlerinin major kaynağı

olduğundan; AMACR'nin artışı ve etkisinin güçlenmesi, süt ürünleri ve prostat kanser arasında ilişkiyi açıklayabilir. AMACR geni, normal prostat dokusunda bulunmaz (25).

Steroid Hormonlar: Testesteron ve dihidrotestesteron prostat kanserinin gelişiminde önemli etkiye sahip olup puberteden önce kastrasyona uğrayan erkeklerde nadiren prostat karsinomu gelişmektedir. Ancak serum androjen seviyeleri ile prostat kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Serumda total ve serbest testesteron seviyesi düşük olan erkeklerde de prostat karsinomu gelişebilmektedir.

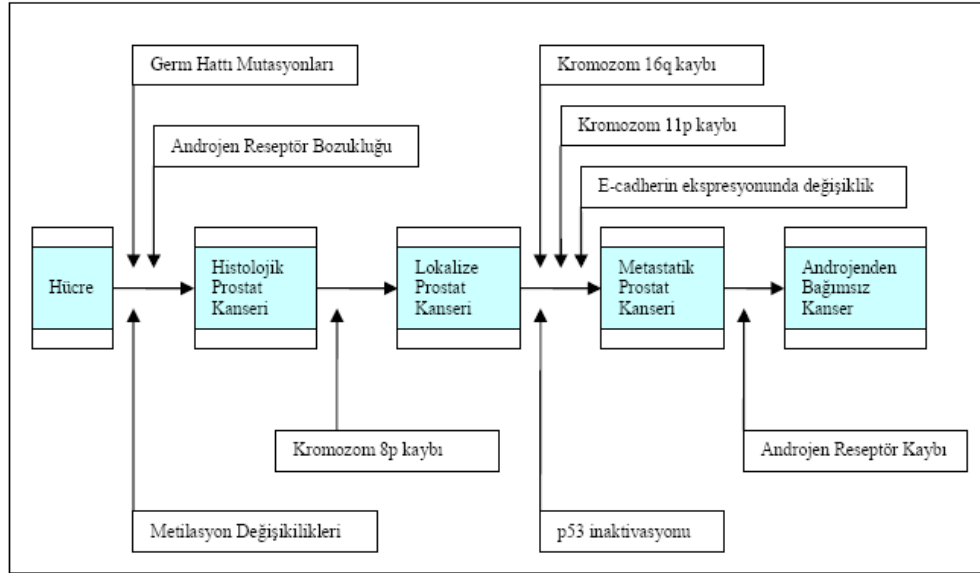
Bilinen bu faktörlere ek olarak Vitamin D'nin serumda yüksek seviyelerde bulunması ile az differansiye ve ileri evre prostat karsinomu gelişme riski arasında ters orantı olduğunu ileri süren yayınlar da mevcuttur. Güneşe ve dolayısıyla ultraviyole ışığa maruziyetin çok az olduğu kuzey ülkelerde prostat karsinomunun daha sık görülmesi bu görüşü destekleyebilir (26). Yine deneysel ortamda prostat karsinomu hücre kültürlerinde, vitamin D'nin tümör hücre büyümesini yavaşlatıcı etkisi olduğu görülmüştür (53).

Plazmada insulin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerindeki artış, sedanter yaşam tarzı ve kadmiyum bileşiklerinin prostat karsinomu gelişiminde potansiyel risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (72).

Benign prostat hiperplazisi, sigara, alkol ve Human Papilloma virus gibi enfeksiyöz ajanlarla prostat karsinomu arasında direkt ilişki saptanamamıştır.

2. 1. 3. PATOGENEZ

Prostat karsinomunun moleküler ve hücresel biyolojisi, hızla gelişen ve genişleyen bir konudur. Prostat karsinomu, normal prostat dokusu ile karşılaştırıldığında yüzlerce gen ekspresyonunda değişiklik görülmektedir. Kromozomal kayıp ve kazançlar, gen amplifikasyonu, gen ekspresyonunda artma veya azalmaya neden olan mutasyonlar ya da protein fonksiyonlarını bozan mutasyonlar gibi çok sayıda moleküler anormallikler bildirilmiştir (Şekil 2.1). Ancak tek bir moleküler tanı koydurucu test prostat karsinomu tanısı yada prognozunu belirlemede yardımcı değildir (68).



Şekil:2.1 Prostat karsinomu progresyonunda rol alan faktörler (68).

PROSTAT KARSİNOMU İLE İLİŞKİLİ MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER:

Tümör supresör genler: Özellikle 17p13.1 de lokalize p53 geninde mutasyon olan prostat karsinomları belirgin derecede agresif gidiş göstermekte olup, p53 ekspresyonu evre ve histopatolojik dereceden bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (17). Siklin ve siklin bağımlı protein kompleksi inhibitörü olan

p27'nin ise Gleason skoru, invazyon ve anöploidi derecesi arttıkça ekspresyonunu arttığı gösterilmiştir (62). Kromozom 10q23 de lokalize PTEN geninde heterozigote kaybının (LOH) sık izlendiği saptanmış olup prostat kansinomu vakaların %25-33 kadarında PTEN kaybı bildirilmiştir (41).

Theodorescu ve arkadaşları retinoblastom (Rb) ekspresyon kaybının, Gleason skoru, patolojik evre ve tümör volümünden bağımsız, progresyon göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (75).

Onkogenler: c-MYC onkogenindeki aşırı ekspresyon ile pT-evresi ve Gleason skoru arasında negatif korelasyon bulunmuş olup özellikle düşük Gleason skorlu prostat kansinomlarında bu özellik vurgulanmıştır (56). Diğer bir onkogen olan bcl-2 ekspresyonundaki artışın ise kötü prognostik faktör olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (17). Her-2-neu gen amplifikasyonu ise prostat kansinomlarının 1/3 ünde görülmekte olup tümör grade, stage ve nondiploid DNA içeriği ile korelasyon göstermektedir (63).

Adezyon molekülleri: Tümör hücrelerinin invazyon ve metastazında hücre adezyonu ve migrasyonundaki değişimler kritik öneme sahiptir. Hücre adezyon moleküllerinden olan E-cadherin ekspresyonundaki kayıp ile radikal prostatektomi sonrası rekürrens oranlarında korelasyon bulunmuştur (78). Ancak bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalarda mevcuttur (10). Diğer bir hücre-hücre, hücre-matriks bağlantısını sağlayan adezyon molekülü ise CD44'dür. CD44 ekspresyonundaki kayıp ile agresif klinik gidiş arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra bu ilişkiyi doğrulamayan yayınlarda literatürde mevcuttur (29,10).

Androjen reseptörleri: Androjen reseptörleri prostat kanseri gelişiminde önemli role sahip olup, bu reseptörler prostat glandın da çok sayıda gen tarafından düzenlenmektedir. Çoğu prostat kanseri androjen reseptörü eksprese etmektedir. Metastatik prostat kansinomlarında androjen süpresyonu ve androjen reseptör blokajı

amacıyla hormonal tedavi kullanılmaktadır. Başlangıçta hormonal tedaviye yanıt alınmakla birlikte kaçınılmaz olarak tümör progresyon göstermekte ve androjenden bağımsız evreye geçilmektedir. Dolayısıyla çalışmalar androjen sinyal yollarına odaklanmış olup reseptörlerin klasik ligand yokluğunda nasıl fonksiyon gösterdikleri araştırılmıştır. Buna göre, ilk olarak androjen reseptör genlerinde amplifikasyon ve bunun sonucu olarak reseptörlerde aşırı ekspresyon olmakta ve tümör hücrelerinin androjenlere olan sensitivitesi artmaktadır. Dolaşımdaki çok düşük miktarlardaki androjenlere bile duyarlı hale gelmektedirler. İkinci olarak androjen reseptör genlerindeki mutasyon reseptörlerin spesifitesini değiştirmekte ve androjen olmayan hatta antiandrojen liganlara yanıt verebilir duruma gelmesini sağlamaktadır. Üçüncü olarak androjen reseptör genlerinde mutasyon olmadan androjen reseptör sinyal yollarının, ligandan bağımsız aktivasyonu tanımlanmıştır. Sonuç olarak hem reseptör-ligand düzeyinde hemde sinyal yolundaki değişiklikler tümör progresyonunda rol oynamaktadır (4).

Kromozomal değişiklikler: Prostat karsinomunda kromozomal ve subkromozomal seviyede çok yaygın değişiklikler olduğu bulunmuştur. Kromozom kayıpları (2q, 4q, 5q, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17p, 18q), kromozom kazançları (1q, 3q, 7p/q, 8q, 17q, 9p/q) yanısıra translokasyonlar ve füzyon proteinleri prostat kanserinde saptanabilen değişikliklerdir. Kromozom 8p deki kayıp yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) gelişimindeki erken olaylardan biridir (2).

Son yıllarda tanımlanan androjen düzenleyici gen TMPRSS2 (21q22,3) ile ETS gen ailesinden olan ERG ve EVT-1 arasındaki füzyonun (TMPRSS2-ETS füzyon geni) invaziv prostat karsinomu gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda TMPRSS2-ETS füzyonu ile agresif gidişli prostat kanseri arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (52, 7).

2.1.4. KLİNİK

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskopik kanserler asemptomatiklerdir. Otopsilerde veya BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen tesbit edilirler (22).

Prostat kanserlerinin çoğunun üretradan uzakta periferde oluşması nedeni ile üriner semptomlar geç görülür. Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum prostatik spesifik antijen (PSA) düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri gibi üriner semptomlar görülebilir.

Dikkatli dijital rektal muayene ile, bazı posterior lokalizasyonlu prostat kanserleri erken tespit edilebilmekle birlikte, sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Transrektal ultrasonun(TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü; diagnostik kullanımından ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır. TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoeoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen, izoeoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir. Kesin tanı için transperineal veya transrektal biyopsi gereklidir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile lenf nodundaki mikroskopik metastazlar tespit edilemediği için evreleme için pelvik lenfadenektomi yapılmaktadır.

PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral prostatik epitel tarafından üretilmektedir. PSA prostatik asinusların içine yüksek yoğunlukta salgılanır ve oradan seminal sıvıya geçip, seminal sekresyonların akışkan durumda kalmasını sağlayarak, spermilerin hareket yeteneğini artırır. Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir. Kanserli prostat dokusu, normal postat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir. PSA, organ spesifiktir ancak kanser spesifik değildir. Serum PSA

değerleri; BPH, prostatit, prostatik infarktüs, prostatın enstrümantasyonu ve ejakülasyon gibi durumlarda da yükselir. Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40'ı 4.0 ng/mL veya daha az PSA değerine sahiptir (62, 22).

PSA değerlerinin hesaplanması ve yorumlanması için bir kaç yol mevcuttur. Bunlar: serum PSA değerinin prostat gland volümüne oranı (PSA dansitesi), PSA değerinin zamanla değişkenlik oranı (PSA velocity), yaşa spesifik referans değerlerinin kullanımı ve serumdaki serbest ve bağlı PSA oranıdır. Serum PSA dansitesi, prostat dokusunun gramı başına oluşturduğu PSA'yı yansıtır. Serum PSA'sının normal kişilerde yaşa spesifik üst referans değerleri; 40-49 yaş için 2.5 ng/ml, 50-59 yaş için 3.5 ng/ml, 60-69 yaş için 4.5 ng/ml, 70-79 yaş için 6.5 ng/ml'dir. Prostat kanseri ile ilişkilendirilen iyi göstergelerden biri de yıllık değişkenliğin 0.75 ng/ml olmasıdır. Bunu değerli kılmak için 1.5-2 yıllık sürede bakılan en az üç PSA ölçümü olması gerekir. Son serum PSA testi normal sınırlarda bile olsa, serum PSA düzeylerindeki anlamlı artış anormaldir (22).

Total PSA düzeyleri 4-10 ng/ml arasında ise serbest PSA yüzdesi, benign ve malign hastalığın ayırımında daha değerlidir. Serbest PSA; total PSA'nın %25'inden yüksekse kanser riski düşük, %10'undan azsa kanser riski yüksektir (22, 37).

2. 1. 5. EVRELEME (STAGE) VE DERECELENDİRME (GRADE)

Prostat adenokarsinomları klasik olarak klinik, latent ve okkült olmak üzere sınıflandırılır. Klinik tümörler lokal semptom ve bulgular oluşturan tümörler olup latent (insidental) karsinomlar ise otopside veya nodüler hiperplazi gibi başka nedenlerle yapılan prostatektomilerde tesadüfen saptanır. Okkült karsinomlar ise uzak metastazlarla ortaya çıkan ve primer tümörün klinik olarak saptanmadığı tümör tipidir (62).

Prostat karsinomunun evrelemesinde prognozu tayin etmek ve hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi belirlemek en önemli amaçlardır (13). Prostat karsinomu için yapılan TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) ortak verilerine dayanmaktadır. Bu verilere göre “p” ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmasını simgeler (pTNM). Klinik evreleme, genellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından, dijital rektal inceleme, serum tümör belirleyicileri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesidir. Patolojik evreleme ise makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayandırılır. Tümör volümü, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verdiği için patolojik evreleme prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha faydalıdır (62).

Primer Tümör, Klinik (T)

- Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0 : Primer tümör bulgusu yok
- T1 : Klinik olarak palpe edilen veya görüntülenebilen tümör yok
- T1a : Tümör rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında, insidental olarak var
- T1b : Tümör rezeke edilen dokunun %5’inden fazlasında insidental olarak var
- T1c : Tümör iğne biopsisi ile tespit edilir (Yüksek PSA nedeniyle)
- T2 : Palpabl tümör prostat içinde sınırlı *
- T2a : Bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş
- T2b : Bir lobun yarısından daha fazlasını tutmuş
- T2c : Her iki lobu tutmuş
- T3 : Tümör prostatik kapsül dışına yayılmış
- T3a : Ekstrakapsüler yayılım (unilateral veya bilateral)
- T3b : Seminal vezikül yayılımı
- T4 : Tümör seminal vezikülden başka diğer komşu organlara; mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvara invaze veya fikse

* Palpabl olmayan ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen tümör iğne biyopsisi ile her iki lobda bulunsa bile T1c olarak değerlendirilir.

Primer Tümör, Patolojik (pT)

- pT2 : Organa sınırlı
- pT2a : Unilateral, bir lobun yarısı veya daha azını tutar
- pT2b : Unilateral, bir yarısından fazlasını tutar
- pT2c : Bilateral hastalık
- pT3 : Ekstraprostatik yayılım
- pT3a* : Ekstraprostatik yayılım
- pT3b : Seminal vezikül invazyonu
- pT4 : Mesane,rektum invazyonu

* Pozitif cerrahi sınır rezidüel mikroskopik hastalık olarak değerlendirilir

Bölgesel Lenf Nodları, Klinik (N)

- Nx : Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor
- N0 : Lenf nodu metastazı yok
- N1 : Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var

Patolojik (pT)

- pNx : Bölgesel lenf nodları örneklenmemiş
- pN0 : Pozitif bölgesel lenf nodu yok
- pN1 : Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var

Uzak Metastaz (M)*

Mx : Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz

M1a : Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz

M1b : Kemik metastazı

M1c : Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer alanlara metastaz

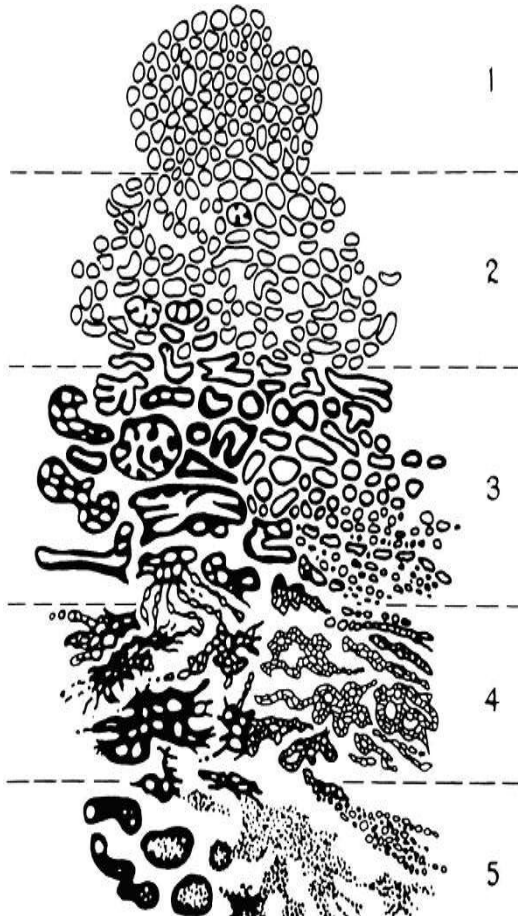
- Birden fazla metastaz odağı olduğunda M1c olarak değerlendirilir

Derecelendirme: Donald F Gleason tarafından 1966 yılında tümörün yapısal patterni temel alarak yapılan ve günümüze kadar bazı modifikasyonlara uğrayan Gleason derecelendirme sistemi, halen en yaygın kullanılan derecelendirme sistemidir. Başlangıçta Gleason tarafından 4 farklı pattern tanımlanmış olup daha sonra şeffaf hücrelerden oluşan farklı bir tümör patterninde eklenmesi ile 5'li pattern oluşturulmuştur. Buna göre grade 1 en iyi differansiye tümörü, grade 5 ise en kötü differansiye tümörü yansıtmaktadır. Tümör içinde en yaygın (tümörün %50 sinden fazlası) görülen pattern primer patterni ve ikinci en yaygın pattern (en az %5) ise sekonder patterni oluşturmakta ve bunların toplamı ise Gleason skorunu vermektedir.

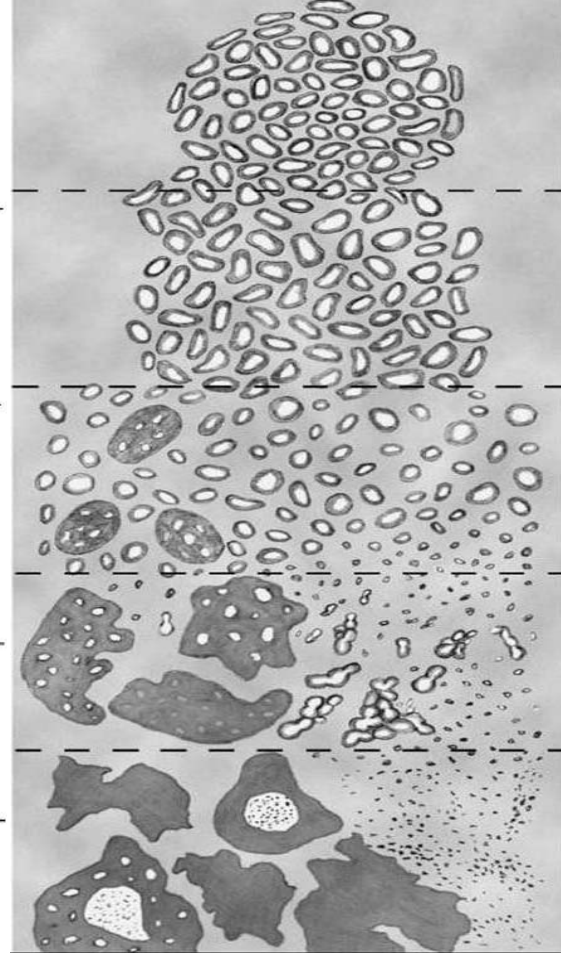
Gleason derecelendirme sisteminde ilk düzenlemeler Gleason tarafından 1974 ve 1977'de yapılmış olup ilk tanımlamada grade 2'de bulunan kribriform pattern grade 3'e alınmış ve infiltratif tarzda birbirleri ile birleşen ve dallanan tümöral glandlarda grade 4 olarak tanımlanmıştır. Ayrıca küçük alanlarda üçüncü patternin görülebileceği yorumu getirilmiştir. Takip eden dönemlerde serumda PSA'nın değerlendirilmesi ile prostat kansinimleri için takip programlarının geliştirilmesi, radikal prostatektominin yaygınlaşması ile çıkarılan materyallerde üçüncü patternlerin görülmesi yanısıra immünohistokimyasal olarak bazal hücre belirleyicilerinin bulunması ile Gleason'nın 1+1=2 adenokarsinomlarının adenozis

olarak tanımlanması ve yine grade 3’de tanımlanan kribriform glandların bazal hücre belirleyicileri kullanılarak kribriform yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neplazi (High Grade PİN) oldukları gösterilmesi Gleason derecelendirme sisteminin yeniden gözden geçirilmesine zemin hazırlamıştır. Modifikasyonu gerekli kılan bir diğer neden ise yeni tanımlanmış adenokarsinom varyantlarının (Müsinöz adenokarsinom, Psödohiperplastik adenokarsinom, Duktal adenokarsinom, Köpüksü gland adenokarsinomu) ve glomerüloid özellikler ve müsinöz fibroplazia gibi yeni patternlerin klasik Gleason derecelendirme sisteminde olmamasıdır (45).

Tüm bu nedenler sonucu Gleason derecelendirme sisteminde fikir birliği oluşturmak üzere birkaç girişimde bulunulmuştur. Bunlardan 2004 yılında dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından yapılan ve devamında 2005 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından yapılan konferanslar sonucu şu anki modifiye Gleason derecelendirme sistemi oluşturulmuştur (Şekil 2.2, 2.3).



Şekil 2.2: Orjinal Gleason
Derecelendirme Sistemi



Şekil 2.3: Modifiye Gleason
Derecelendirme Sistemi

Grade 1: Oldukça düzgün sınırlı, nodüler görünümde, yuvarlak-oval şekilli ve orta büyüklükte (pattern 3’de izlenen glandlardan daha büyük) glandlardan oluşur. Arada çok az stromal doku izlenmektedir. Gleason skor $1+1=2$ olan vakaların çoğu günümüzde atipik adenomatöz hiperplazi olarak tanı almaktadır.

Grade 2: Grade 1’de izlenen patternden farkı, tümör nodülünde, periferde minimal infiltrasyon alanlarının varlığı ve glandlardaki uniform görünümde azalma olmasıdır. Glandlar birbirinden grade 1’e göre daha uzak yerleşimli olup aradaki stromal alan

belirginleşmiştir. Genel yaklaşım özellikle iğne biyopsilerinde Gleason skor 2+2=4 tanısının verilmemesidir. Bunun başlıca nedeni, nodüler tümöral lezyonun tamamen incelenmesine olanak olmaması, klinisyen ve hastaya tümörün düşük gradeli olduğu fikrinin verilmesi ve hemen hemen her zaman yüksek gradeli tümörün radikal prostatektomi materyalinde görülmesidir.

Grade 3: Gleason grade 1 ve 2’de tanımlanan glandlardan daha küçük boyutta, belirgin şekil ve boyut farklılığı gösteren ve arada normal prostat asinusların izlenebildiği infiltrasyon alanları ile karakterlidir. Burada esas problem kribriform yapıdaki glandların sınıflandırılmasıdır. Orjinal gleason derecelendirmesinde grade 3’de yer alan kribriform glandlar, 2005 modifiye Gleason sisteminde bazı yapısal özelliklerine göre grade 3 ve grade 4 arasında paylaştırılmıştır. Buna göre normal benign prostat gland büyüklüğünde, yuvarlak, düzgün sınırlı, glandın içindeki lümenlerin ve köprülerin kalınlıklarının uniform olduğu kribriform glandlar grade 3 olarak kabul edilmektedir. Daha büyük, düzensiz şekilli ve düzensiz sınırlı, lümenlerin ve köprülerin kalınlıklarının uniform olmadığı glandlar ise grade 4 olarak değerlendirilmiştir.

Grade 4: Geniş, düzensiz şekilli ve düzensiz sınırlı, kribriform glandların yanı sıra birbirleri ile birleşen, dallanan lümenleri zor seçilebilen glandların oluşturduğu patterndir. Orjinal Gleason derecelendirmesinde de olan ve renal hücreli karsinoma benzeyen hipernefromatoid patternde bu tanımlamaya dahil edilmiştir.

Grade 5: Glandüler differansiyasyonun izlenmediği, solid tabakalar, şeritler ve tek tek hücrelerin oluşturduğu patterndir. Komedo tipte santral nekrozun izlendiği papiller, kribriform yada solid patternde tümör adalarında grade 5 olarak değerlendirilmiştir.

Biyopsi materyallerinde sık olarak görülen vakuollü tümör hücreleri, orjinal Gleason sisteminde taşlı yüzük hücreleri olarak değerlendirilmiş ve grade 5 sınıfına

sokulmuştur. Oysa günümüzde taşlı yüzük hücreli karsinomun prostatta çok nadir olarak görüldüğü ve bu hücrelerin müsin içerdiği bilinmektedir. Gerçek **şeffaf vakuollü** hücrelerin ise büyük kısmı grade 4 pattern'inde görülmekle birlikte grade 3 ve grade 5 patternleri içinde de izlenebilmektedir.

Köpüksü gland karsinomunda ise köpüksü sitoplazmalı görünüm dikkate alınmadan tümörün klasik yapısal patterni değerlendirilmektedir. Köpüksü gland karsinomlarının büyük kısmı grade 3+3=6 olup daha yüksek gradeli tümörlerde mevcuttur.

Duktal adenokarsinomlar agresif karakterde tümörler olup, asiner tipte prostatik adenokarsinomlar ile karşılaştırıldığında, grade 4+4=8 ile uyumlu davranış sergilemektedir. Bu nedenle tümörlerde izlenen duktal pattern Gleason grade 4 olarak kabul edilmektedir.

Müsinöz (Kolloidal) karsinomlar müsinöz matriksin içinde yüzen, irregular kribriform glandlardan oluşmaktadır. Gleason skoru 4+4=8 olarak kabul edilmektedir. Ancak müsin havuzu içinde tek tek yüzen, yuvarlak-oval şekilli tümöral glandların derecelenmesinde tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. Bazı otörler grade 3+3=6 olarak, bazıları ise grade 4+4=8 olarak değerlendirmektedir. Ayrıca asiner adenokarsinomlarda fokal asellüler müsin varlığı Gleason grade'dini değiştirmemektedir.

Küçük hücreli karsinomlar ise histolojik, immünohistokimyasal ve klinik özellikleri ile farklı tümörler olup Gleason grade'di ile derecelendirilmezler.

Psödohiperplastik adenokarsinom nadir görülen varyantlardan biri olup benign prostat glandlarına benzeyen tümöral glandlarla karakterlidir. Psödohiperplastik özellikler gösteren bu glandlar Gleason skor 3+3=6 olarak kabul edilmektedir (37).

Adenokarsinomun tanı koydurucu özelliklerinden biri olan **Müsinöz Fibroplazi** (Kollojenöz Mikronodüller) yoğun intraluminal müsin sekresyonu sonucu oluşan nodüler, yoğun eozinofilik bir materyal içinde yada kenarında, kribriform glandlara benzer şekilde birbirleri ile birleşmiş glandlardan oluşan yapının ismidir. Çoğunluğu Gleason skor $3+3=6$ olup temel olarak glandların yapısal patternine göre derecelendirilir. **Glomerüloid yapılar** ise gland lümeninde yalnızca bir noktada döşeyici epiteline dokunan, kribriform proliferasyonlardır. Görünümü glomerülü andırdığı için bu şekilde adlandırılmıştır. Bu yapıların prognostik önemi halen tartışmalı olup Gleason grade'i konusunda fikir birliği yoktur.

İğne biyopsilerinde mevcut primer ve sekonder patternin belirtilmesi yaklaşımı günümüzde değişikliğe uğramıştır. Buna göre iğne biyopsilerinde görülen yüksek gradeli tümörün mutlaka Gleason skoruna yansması gerektiği düşünülmektedir (48). Bunun temelinde yatan neden iğne biyopsisinde yüksek gradeli tümöre sahip prostat dokularının radikal prostatektomi materyallerinde çok önemli miktarda yüksek gradeli tümör içerdiğinin gösterilmiş olmasıdır. Örneğin tümörün % 98'i Gleason grade 3, % 2'si Gleason grade 4 ise Gleason skoru $3+3=6$ değil $3+4=7$ olmalıdır. Düşük yüzde de yüksek gradeli tümör alanı izlenmesi ise iğne biyopsisinin doğasında olan örnekleme sorunlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Radikal prostatektomi materyallerinde ise bu konuda fikir birliği bulunmamaktadır. Tümörün %98'inin gleason grade 3, %2sinin gleason grade 4 olduğu bir radikal prostatektomi materyalinde; Grade 4 patterni'nin yüzdesine bakılmaksızın skorun $3+4=7$ olduğunu savunanlar yanısıra skorun $3+3=6$ olduğunu ve minör komponentin grade 4 olduğunu ve bunun skoru değiştirmeyeceğini savunanlarda vardır. Yine de mevcut veriler, radikal prostatektomi materyalinde %95'in üzerinde grade 3 ve %5'in altında grade 4 tümör içeren olguların patolojik evresinin, pür grade $3+3=6$ olan tümörlerden daha kötü, %5'in üstünde grade 4 bulunduran grade $3+4=7$ olan tümörlerden daha iyi olduğunu göstermektedir (46, 49). Primer ve sekonder patternlerin dışında üçüncü patternlerin değerlendirilmesinde de iğne biyopsisi ve

radikal prostatektomi materyalleri arasında farklar mevcuttur. İğne biyopsilerinde oluşturulan ortak görüş, primer pattern ve mevcut en yüksek grade'li patternin Gleason skorunda belirtilmesidir. Örneğin klasik Gleason skoruna göre grade 3+4=7 ve üçüncü patterni grade 5 olan tümörlerin skoru 3+5=8 olarak değerlendirilmektedir. Radikal prostatektomi materyallerinde ise genel yaklaşım primer ve sekonder patternler ile Gleason skorunun oluşturulması ve varsa üçüncü patternin yorum yapılarak belirtilmesidir (30, 49).

2.1.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Gleason Skoru: Gleason skoru radikal prostatektomi materyallerinde en güvenilir prognostik faktördür. Gleason skor aralığı 2-10 olmasına rağmen radikal prostatektomi materyallerinde genellikle bu aralık sınırlıdır. Gleason skoru ile tümör boyutu, lenf nodu durumu, kemik metastaz varlığı ve tedavi cevabı gibi faktörler ile anlamlı ilişki mevcuttur (29, 64).

Tümör volümü: Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör volümünün; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, veziküla seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (62). Tümör volümü 0.5 cm²'den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım oldukça nadirdir. 4 cm² den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya vesiküla seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Tümör volümü, tümörün derecesi ile de orantılıdır. Genellikle transizyonel zon tümörleri, periferik zon tümörlerine göre daha büyük volüme ulaştıktan sonra prostat dışına yayılım gösterir (62).

Evre: Tümörün prostat kapsülü içine invazyonu veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve tümörün makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birliktedir (62).

Cerrahi Sınırlar: Tümör progresyonu ile cerrahi sınır pozitifliği arasında güçlü bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (62).

Yaş: 35 yaşın altındaki olgularda tümörün kötü diferansiyasyon ve çok agresif davranış gösterdiği bildirilsede (84); yapılan çalışmalara göre hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir (62, 13).

İrk: Daha ileri evrede tesbit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir (62).

Başlangıç tanı metodu: TUR'la prostat karsinomu tanısı konan olgularda tümör yayılım insidansı, iğne biyopsisi ile tanı konulan olgulara oranla daha yüksektir. Bu durumun TUR yönteminin bir sonucu olduğu veya TUR ile tanı konabilen tümörlerin genellikle daha ileri evre tümörler olmasından kaynaklandığı henüz aydınlatılamamıştır (62).

Serum PSA düzeyleri: Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (35).

PAP ve PSA immünoreaktivitesi: Dokularında PAP ve PSA immünoreaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen prostat karsinomlu olguların daha agresif klinik gidiş gösterdiği bildirilmektedir (62).

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon, prostat karsinom tanısında değeri zamanla anlaşılan bir gösterge olmakla birlikte prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılımın, radikal prostatektomiden sonra gösterilen tümör progresyonu ile korele olduğunu tesbit etmişlerdir. Prostatın periferik zon adenokarsinomları prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır.

Perinöral invazyon tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasını temsil ettiği için tek başına kötü prognostik kriter olarak değerlendirilmemektedir (62).

Lenfovasküler invazyon: McNeal ve Yemato tümör volümü 4-8 cc olan vakalarda vasküler invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğunu ve 4 cc'den küçük tümörlerin sadece %7'sinde görüldüğünü belirtmişlerdir (73). Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vezikula seminalis tutulumu ve tümör progresyonu arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. (62).

Nöroendokrin özellikler. Tümörün nöroendokrin özellikler göstermesinin kötü diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birliktelik gösterdiği bilinmektedir. (62).

Androjen–reseptör durumu: Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat karsinomunda androjen-reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir (62, 29).

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

Kromozomal anormallikler: Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplilere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir (62).

p53 tümör süpresor gen: p53 proteini hücre büyümesini ve transformasyonunu baskılayan en önemli tümör süpresor genidir. G1 fazını bloke ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder. p53 genindeki mutasyonlar kanserlerdeki en yaygın

değişikliklerdir. p53 fonksiyon kaybı ile hücre siklusu ve DNA replikasyonu bozulur. Defektif DNA tamiri ve selektif büyümenin kazanılması, tümör oluşumu ve progresyonu ile sonuçlanır. Prostat kanserinde p53 mutasyonları genelde seyrekler. Fakat ileri evrede ve yüksek dereceli, metastatik prostat tümörlerinde sıklıkla rastlanılmaktadır.

Ras onkogeni: Ras onkogen p21'in ekspresyonu nükleer anaplazi derecesi, mikroskopik derece ve prognoz ile ilişkili görülmektedir. Erken prostat kanserlerinde nadir bir bulgudur. Tümör derecesi yükseldikçe ras onkogen ekspresyonunun arttığı tesbit edilmiştir. Bu onkogenin ekspresyonu bağımsız prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir (62, 64).

Apoptozis: Apoptozis'in prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir faktör olabileceği yönünde bulgular mevcuttur (64). Bcl-2 proteini apoptotik yolu durdurur, hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Normal prostat dokusunda bcl-2 glandın bazal hücre tabakasından salgılanır. Hormon dirençli prostat kanserinde bcl-2'nin ekspresyonu belirgin olarak artmıştır ve bu yüksek değerler prostat kanser hücrelerine çevreden ve androjenlerden bağımsız yaşama yeteneği kazandırır. Bcl-2 pozitifliği ile prostat karsinomunun rekurrensi arasında ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. (64).

Epitelyal Cadherinler: Cadherinler multigen ailesi olup kalsiyum bağımlı transmembran glikoproteinlerdir. Hücreler arası adezyon molekülü olan cadherinler aynı zamanda embriyolojik gelişim sırasında morfogenetik olayların kontrolünde önemli role sahiptir. Homofilik özellik gösterirler yani hem reseptör hemde ligand özelliğine sahiptirler. Ekstrasellüler alanda kalsiyumun bağlanabileceği bölgeler içerirler. İntrasellüler alanda ise sitoplazmik hücre adezyon kompleksi diye adlandırılan ve tümüne birden cateninler denilen ve bu sınıfın üyeleri olan alfa-catenin, beta-catenin ve gama-catenin ile uyumlu bağlantı bölgeleri mevcuttur. Beta-catenin ve gama-catenin e-cadherin molekülünün aynı C-terminal bölgesine

bağlanırken; P-120 adlı protein e-cadherinin sitoplazmik kuyruğunda çok sayıda farklı bölgeye bağlanabilme özelliğine sahiptir. Beta- catenin ve gama-catenin direkt olarak alfa-catenin ile bağlantılıdır. Alfa-catenin ise bir hücre iskelet filamenti olan aktin molekülü ile bağlantılıdır (Şekil 2.4).

İnsan vücudunda bulunan başlıca Cadherin molekülleri E-cadherinler, N-cadherinler ve P-cadherinler olarak adlandırılmaktadır. Bunlarda E-cadherinler erişkin epitel hücrelerinde, N-cadherinler erişkin kas dokusu ve nöral dokuda bulunurken P-cadherinler plasenta ve erişkin epitel hücrelerinde mevcuttur.

Kanser gelişiminde hücreler arası adezyonda dramatik değişikliklerin meydana geldiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Özellikle metastaz ve tümör hücre invazyonu gelişiminde e-cadherin ilişkili hücresel adezyon kaybı çok önemlidir. Tümörögenesis sırasında e-cadherin fonksiyon kaybında çok sayıda mekanizma etkilidir. E-cadherin ve beta-catenin genlerinde mutasyonlar, delesyonlar, hipermetilasyon yada kromatin yeniden düzenlenmesi ile transkripsiyonun önlenmesi ve sonuç olarak sitoplazmik hücre adezyon kompleksi bileşenlerindeki tirozin fosforilasyonu'nun bozulması etkili faktörlerdendir (82).

Yapılan bazı çalışmalarda malign ve malign olmayan prostat dokularında immünohistokimyasal olarak E-cadherin seviyeleri karşılaştırıldığında tümörlerde yaklaşık %50 oranında bu protein ekspresyonunda kayıp saptanmıştır. E-cadherin kaybının tümör evresi, Gleason derecesi, metastaz varlığı ve hayatta kalma oranları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (80). Düşük E-cadherin ekspresyonu gösteren olguların hayatta kalma oranlarının yüksek ekspresyona sahip olgulara göre düşük olduğu belirtilmiştir.

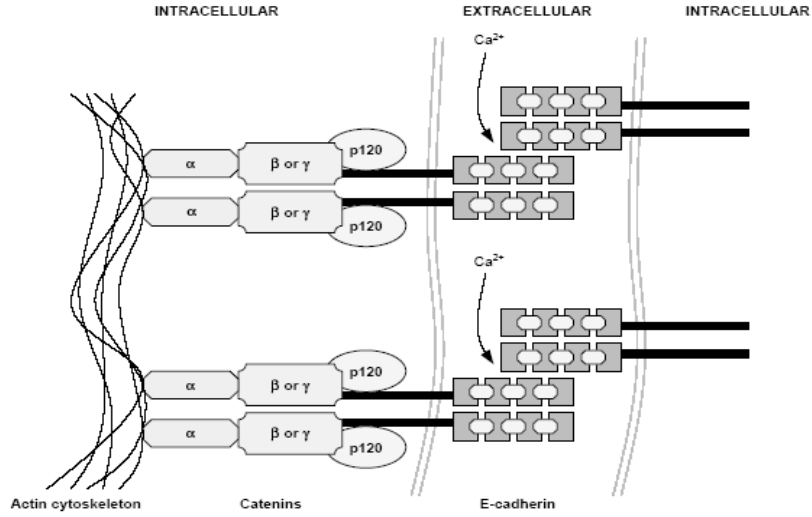
Ayrıca Umbas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-cadherin ve alfa catenin ekspresyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Alfa catenin genindeki mutasyonlar E-cadherin ekspresyonunda bozulmaya yol açmakta ve buda her iki adezyon molekülünde kayba ve hastalık progresyonuna neden olmaktadır (79).

De-Marzo ve arkadaşları ise düşük alfa catenin ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve ayrıca E-cadherin kaybının radikal prostatektomi materyalinde yüksek Gleason skoru ve ileri patolojik evre ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir

(16). E-cadherin'in prostatatta sınırlı tümörü olan vakalarda hastalık progresyonunu değerlendirmede potansiyel biyolojik belirteç olduğu düşünülmektedir.

EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) adlı transkripsiyon önleyici ve E-cadherin ekspresyonunun kombine kullanımının Prostat kanseri reküranslarını belirlemede oldukça yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (59).

İyi differansiye tümörlerde E-cadherin ekspresyonunun genel olarak korunduğu, az differansiye tümörlerde ise ekspresyon kaybına uğradığı belirtilmektedir. Bunun yanı sıra hücre adezyon kaybı ile hastalık progresyonu arasında korelasyon bulunamayan çalışmalarda mevcuttur (9).



Şekil 2.4. E-cadherin, Catenin ve aktin moleküllerinin hücreler arası ve hücre içindeki etkileşimi (82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003 ile Nisan 2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen, radikal prostatektomi yapılan ve prostat adenokarsinomu tanısı alan olgular tarandı. Seçilen 156 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait patoloji raporlarından hastaların yaşı, kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu durumu, tümör volümü ve prostat volümüne ait bilgiler elde edildi. Olgulara ait tüm preparatlar gözden geçirilerek Gleason skorları yeniden değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak E-Cadherin ve Beta-Catenin antikoru boyamak için doku mikroyarray yöntemi kullanıldı. Doku kolları 1 mm çapta ve X-Y pozisyonlarında 0,4 mm aralık kalacak şekilde tüm olguların primer patternlerinden en az iki örnek alınarak 12 adet yeni paraffin blok oluşturuldu.

İmmünohistokimyasal boyama streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak yapıldı. İmmünohistokimya için mikroyarray yöntemi ile hazırlanan 12 adet parafin bloklarından 4 mikron kalınlığında kesitler, Polilizinli lamlara alınıp 56 santigratlık etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edildi. Kesitler 30 dakika ksilende bekletilip berraklaştırıldı. Her birinde 5 dakika bekletilerek sırasıyla %100, %95 ve %90'lık alkollerden geçirilerek dokuların hidrasyonu sağlandı. Alkolden arındırmak için PBS'de (fosfat tamponlu salin) üç kez çalkalandı. Antijeni açığa çıkarmak için kesitler 10mM sitratlı tampon (pH 6) içerisinde 20 dakika mikrodalga fırında ısıtıldı. Aynı tampon içerisinde, 20-30 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 10 dakika bekletildi. Daha sonra non-immün protein bloklama serumunda bekletildi. Ardından primer antikoru e-cadherin (Mouse Monoclonal Antibody Clone: SPM471, Lab Vision, Fremont, CA 94539, USA) ve Beta-catenin (Rabbit Monoclonal Antibody Clone: E247, Lab Vision, Fremont, CA 94539, USA) lam üzerindeki tüm dokuları kapatacak şekilde damlatıldı ve oda ısısında 1 saat bekletildi. Üç kez 5'er dakika PBS ile yıkandıktan

sonra kurulandı. Sekonder (bağlayıcı) antikor (Multi-species ultra streptavidin detection system-HRP; Signet, Massachusetts, USA) ile oda ısısında 10 dakika süre ile inkübasyon yapıldı. Üç kez 5'er dakika PBS ile yıkandı. Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 30 dakika bekletildi. İki kez 5'er dakika PBS ile yıkandı. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla beta-catenin için AEC (3-amino 9-ethylcarbazole) ve e-cadherin için DAB (3,3' Diaminobenzidin) ile 10 dakika inkübasyon yapıldı. 5 dakika süresince distile su ile yıkandı. Hızlı boyama yöntemi Mayers hematoksilin ile zemin boyaması yapıldı. Dehidratasyon için kesitler sırasıyla %90, %95 ve %100'lük alkollerde 5'er dakika tutuldu. Ksilolde şeffaflaştırıldı. Doku kesitleri Entellan (Dako cytomation faramount aqueous mounting medium) kullanılarak kapatıldı.

3.1. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Değerlendirmeler, Olympus Bx50 ışık mikroskopunda, 400x (40x objektif lens, 10x oküler lens, 0,151 mm²) büyütmede yapıldı. Her iki antikor içinde membranöz boyanan tümör hücreleri sayılıp toplam tümör hücresi sayısına bölünerek e-cadherin ve beta-catenin ekspresyonu gösteren tümör hücre yüzdesi belirlendi. (%0-100) Ayrıca membranöz pozitiflik saptanan tümör hücrelerinde boyanma şiddeti zayıf ise 1+, orta şiddette ise 2+ ve kuvvetli ise 3+ olarak değerlendirildi. Hiç boyanmayan tümör hücrelerinin boyanma şiddeti 0 olarak kabul edildi (14, 39, 60).

İstatistiksel inceleme öncesinde yapılan immünhistokimyasal boyaların boyanma özelliklerine göre bazı düzenleyici gruplamalar yapıldı. Buna göre gerek e-cadherin ile gereksede beta-catenin ile pozitif boyanma yüzdesi %80-100 arası olanlar bir grup (ekspresyon kaybı göstermeyenler), %0-79 olanlar ise diğer bir grup (ekspresyon kaybı gösterenler) olarak ayrıldı (14, 60)

Boyanma şiddetine göre ise 0 ve 1 pozitif olanlar bir grup, 2 ve 3 pozitif olanlar diğer bir grup olarak ayrıldı.

Prognostik faktörler (kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon, tümör volümü) ve immünohistokimyasal bulgular ile Gleason primer patterni, ayrı ayrı Gleason skoru (2-10) ve Gleason skoru 2-4, 5-6, 7, 8-10 olacak gruplar oluşturularak istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı.

3.2 İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, nominal değişkenlerse vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan grup veya grupları tespit etmek amacıyla çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın rho katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile incelendi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Olgular klinikopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; toplam 156 olgunun ortalama yaşı 62.3 ± 7.2 olup yaş aralığı 46-77 yıldır. Gleason primer pattern, sekonder pattern ve toplam gleason skoru ile hasta yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($\rho=0.022$, $p=0.788$; $\rho=0.011$, $p=0.890$; $\rho=-0.010$, $p=0.897$).

Kapsül invazyonu 89 (%57.1) olguda mevcut iken 67 (%42.9) olguda kapsül invazyonu saptanmamıştır. Kapsül invazyonu olan olgular ile invazyon olmayan olguların Gleason primer,sekonder patternleri ve Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. ($p<0.001$) Pozitif olan olguların Gleason skor median değeri 6 iken (en düşük 3, en büyük 10) negatif vakaların Gleason skor median değeri 5'dir (en düşük 3, en büyük 9).

Çalışmaya alınan 105 (%67.3) olguda prostat dışı yayılım mevcut değilken; olguların 51'inde (%32.7) tümör prostat dışı yayılım göstermektedir. Prostat dışı yayılım ile Gleason primer pattern ($p<0.001$), sekonder pattern ($p<0.001$)ve Gleason skoru ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Prostat dışı tümör yayılımı olan olguların Gleason skoru median değeri 7 iken negatif vakaların median değeri 5'dir.

Seminal veziküllerde tümör invazyonu 134 (%85.9) olguda saptanmamış olup, invazyon görülen olgu sayısı 22 (%14.1)'dir. Seminal vezikül invazyonu olan ve olmayan olguların Gleason primer pattern, sekonder pattern ve Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. ($p<0.001$) Gleason skoru median değeri seminal vezikül invazyonu gösteren olgularda 7.5 iken, invazyon olmayan olgularda 5 olarak saptanmıştır.

Perinöral invazyon 104 (%66.7) olguda mevcut olup 52 (%33.3) olguda saptanmamıştır. Perinöral invazyon durumu ile Gleason primer pattern, sekonder pattern ve Gleason skoru arasında istatistiksel ilişki bulunmuş olup ($p<0.001$) Gleason skoruna göre perinöral invazyon görülen olguların median değeri 6 olup perinöral invazyon saptanmayan olguların median değeri ise 5 olarak bulunmuştur. Tablo 4.1’de olguların kapsül invazyonu(Kİ), prostat dışı yayılım(EPY), seminal vezikül invazyonu(SVİ) ve perinöral invazyona (PNİ) bağlı olarak Gleason skorlarının dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Kİ, EPY, SVİ ve PNİ’ye Bağlı Olarak Gleason Skorunun Dağılımı

Değişkenler	Gruplar	Gleason Skoru	p ^a
Kİ	<i>Negatif</i>	5 (3-9)	<0.001
	<i>Pozitif</i>	6 (3-10)	
EPY	<i>Negatif</i>	5 (3-9)	<0.001
	<i>Pozitif</i>	7 (4-10)	
SVİ	<i>Negatif</i>	5 (3-9)	<0.001
	<i>Pozitif</i>	8 (5-10)	
PNİ	<i>Negatif</i>	5 (3-8)	<0.001
	<i>Pozitif</i>	6 (3-10)	

a Mann Whitney U testi.

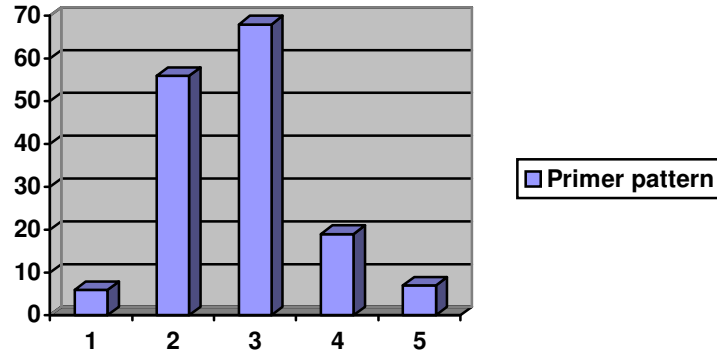
Bölgesel lenf nodu biyopsisi 39 (%25) olguda mevcuttur. Bu olgulardan 2’sinde (%5,5) tümör metastazı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı içeren bu 2 olgunun primer Gleason patternleri 4 ve 5 olup Gleason skorları sırası ile 7 (4+3) ve 8 (5+3)’dir.

Patoloji raporlarından tümör volümü bilgisine ulaşılan 79 olgunun ortalama tümör volümü 5.15 ± 7.1 olup median değeri 2.6’dır. Tümör volümü aralığı ise 0,1-38.8 cc’arasında değişmektedir. Gleason skor 2-6 olan 47 olgunun ortalama tümör volümü

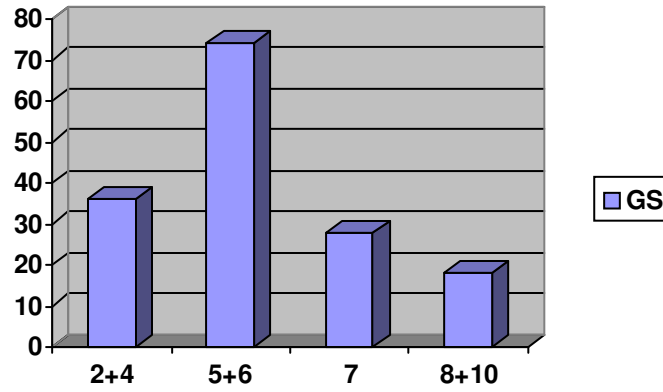
3,3 cc, skor 7 olan 23 olgunun ortalama tümör volümü 7,0 ve skor 8-10 olan 9 olgunun ortalama tümör volümü ise 9,6 cc'dir. Tümör volümü ve Gleason primer pattern, sekonder pattern ve Gleason skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup ($p<0.001$) Gleason skoru yüksek olan olgularda tümör volümünde yüksek olarak bulunmuştur.

Patoloji raporlarında prostat volümü belirtilen 79 olgunun ortalama prostat volümü 50.81 ± 23.2 olup median değeri 50'dir. Prostat volüm aralığı 19-150 cc'dir. Prostat volümü ile Gleason primer pattern, sekonder pattern ve Gleason skoru arasında anlamlı ilişki mevcut değildir. ($p>0.05$).

Olguların primer patternlerinin dağılımına bakıldığında grade 1 olgu sayısı 6 (%3,8), grade 2 olan olgu sayısı 56 (%35.9), grade 3 olan olgu sayısı 68 (%43,6), grade 4 olan olgu sayısı 19 (%12.2) ve grade 5 olan olgu sayısı 7 (%4,5) olarak saptanmıştır (Şekil. 4.1). Gleason skoruna göre olguların dağılımına bakıldığında olguların çoğunun (78 olgu) Gleason skor 5+6 grubunda olduğu görülmüştür(Şekil 4.2).

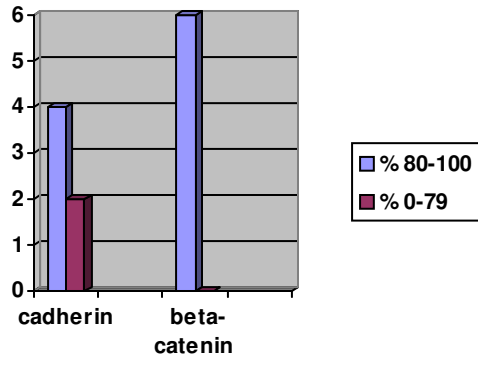


Şekil 4.1: Primer pattern dağılımı

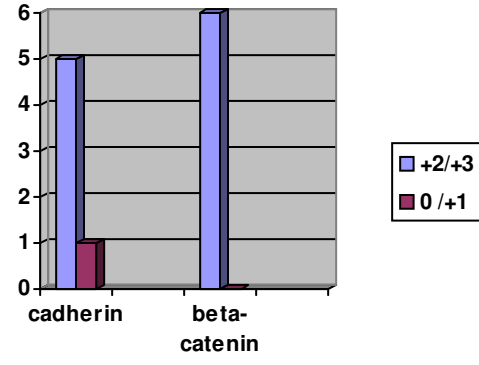


Şekil 4.2. Gleason skoruna göre vakaların dağılımı

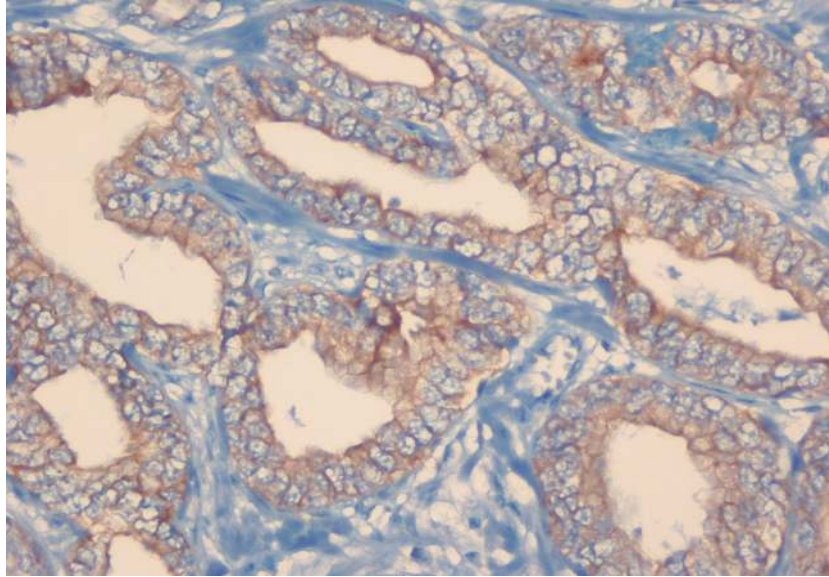
Gleason primer patterni 1 (grade 1) olan olgu sayısı 6 olup bu olguların hepsinde sekonder pattern grade 2 ve gleason skorunda (GS) $1+2=3$ ' idi. Toplam 6 olgunun hiçbirinde prostat dışı tümör yayılımı, seminal vezikül invazyonu görülmemiştir. Sadece 1 olguda kapsül invazyonu ve perinöral invazyon mevcuttu. İki olgudan lenf nodu biyopsisi gönderilmiş olup, lenf nodlarında tümör mevcut değildi. E-cadherin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 6 olgunun 2 'sinde pozitiflik yüzdesi %0-79 grubunda olup bunlar sırası ile %60 ve %30 oranında pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kalan 4 olgu ise %80-100 grubundadır. E-cadherin ile boyanma şiddetine bakıldığında ise ekspresyon kaybı olan 2 olgunun boyanma şiddeti +2 (pozitiflik yüzdesi %60 olan olgu) ve +1 (pozitiflik yüzdesi %30 olan olgu)' idi (Resim. 4.1). Beta-catenin ile pozitiflik yüzdesi 6 vakanın tümünde %80-100 aralığında olup ekspresyon kaybı mevcut değildi Beta-catenin ile boyanma şiddetine bakıldığında ise 3 olgu +3 ve 3 olguda +2 pozitifdi. (Resim. 4.2) (Şekil. 4.3, 4.4)



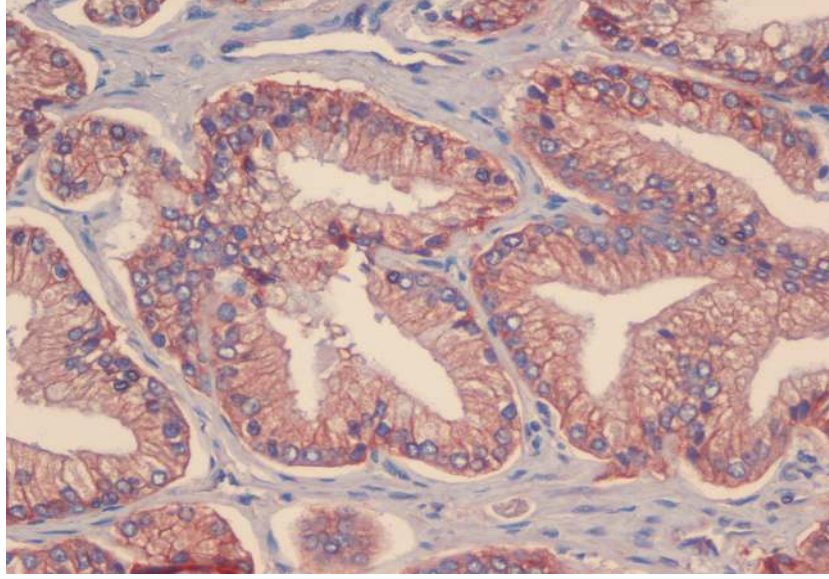
Şekil 4.3 : Grade 1 tümörlerde boyanma yüzdesi



Şekil 4.4: Grade 1 tümörlerde boyanma şiddeti



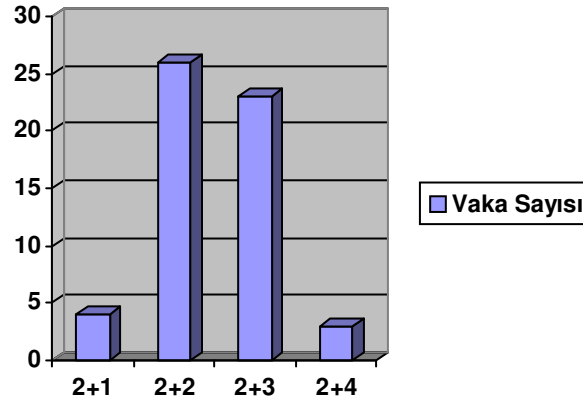
Resim 4.1. Grade 1 tümör alanında +2 boyanma şiddetinde E-cadherin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)



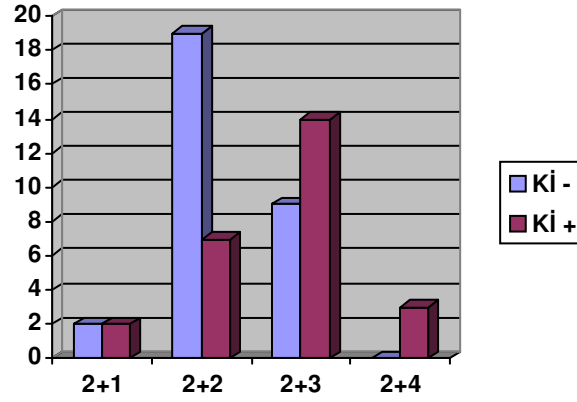
Resim 4.2. Grade 1 tümör alanında +2 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)

Gleason primer patterni 2 olan olgu sayısı 56 (%35.9) olup bu olguların 4'ünde GS 2+1=3, 26'sında GS 2+2=4, 23'ünde GS 2+3=5 ve 3'ünde GS 2+4=6' olarak bulunmuştur (Şekil 4.5).

Kapsül invazyonu 56 olgunun 26'sında mevcut olup bu 26 olgunun 2'si GS 2+1=3, 7'si GS 2+2=4, 14'ü GS 2+3=5 ve 3'ü de GS 2+4=6'dır (Şekil 4.6).

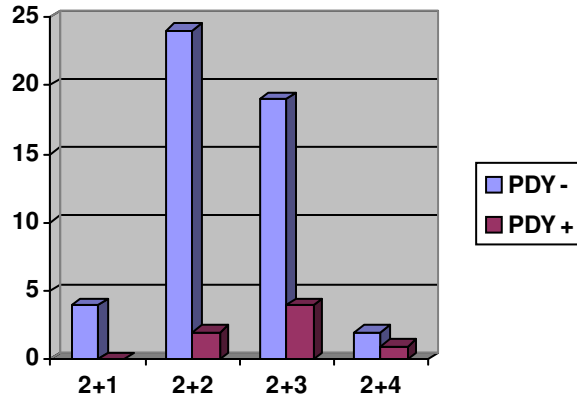


Şekil 4.5: Primer patterni Grade 2 olan tümörlerin dağılımı



Şekil 4.6: Grade 2 tümörlerde kapsül invazyon

Gleason Primer patterni 2 olan tümörlerde prostat dışı yayılım gösteren olgu sayısı 7 olup 2 olgu GS 2+2=4, 4 olgu GS 2+3=5 ve 1 olguda GS 2+4=6'dır (Şekil 4.7).

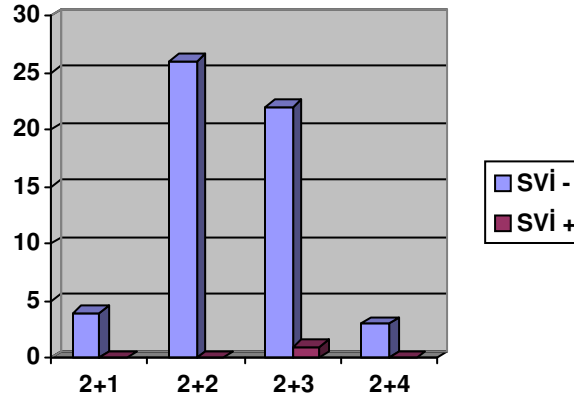


Şekil 4.7: Grade 2 tümörlerde prostat dışı yayılım (PDY)

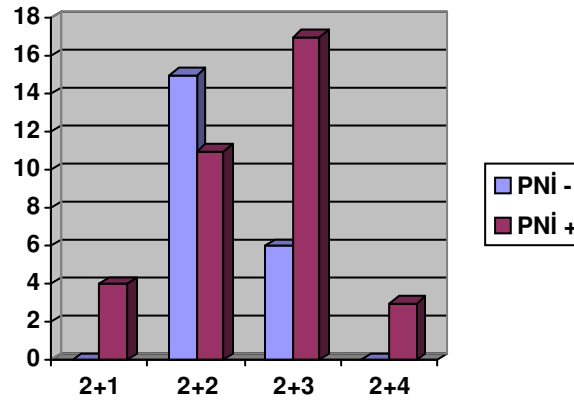
Olguların sadece 1 tanesinde Seminal vezikül invazyonu saptanmış olup bu olgunun GS'ü 2+3=5'dir. (Şekil 4.8).

Perinöral invazyon gösteren olgu sayısı 35 (%62.5) olup bu olguların 4'ü GS 2+1=3, 11'i GS 2+2=4, 17'si GS 2+3=5 ve 3'ünde GS 2+4=6'dır (Şekil 4.9).

Lenf nodu biyopsisi 56 olgunun 23'ünden (%50) gönderilmiş olup metastatik lenf nodu mevcut değildir.

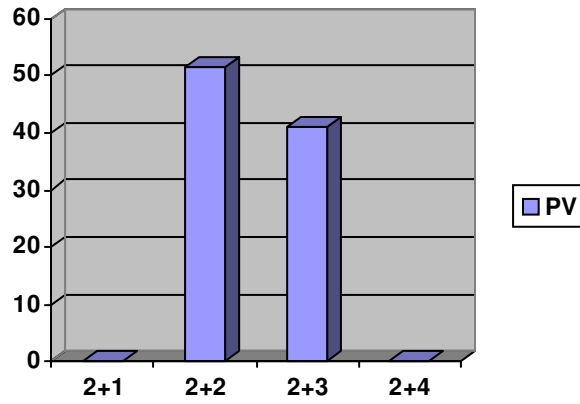


Şekil 4.8: Grade 2 tümörlerde seminal vezikül invazyonu (SVİ)



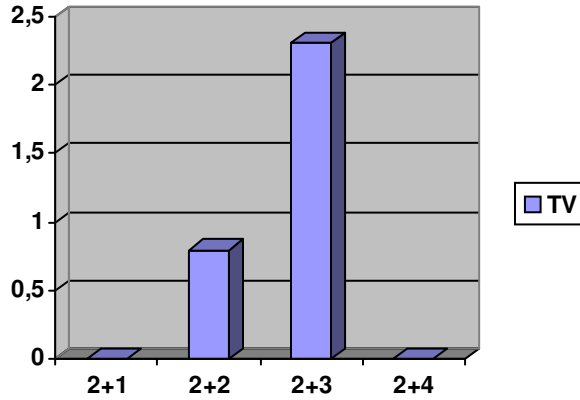
Şekil 4.9: Grade 2 tümörlerde perinöral invazyon (PNİ)

Prostat volümlerine bakıldığında 56 olgudan 14 (%25)'ünde prostat volümü hesaplanmış olup 8 olgu GS 2+2=4, 6 olgu ise GS 2+3=5'dir. GS 2+2=4 olan 8 olgunun ortalama prostat volümü 51.375, GS 2+3=5 olan 6 olgunun ise 41.48'dir (Şekil 4.10).



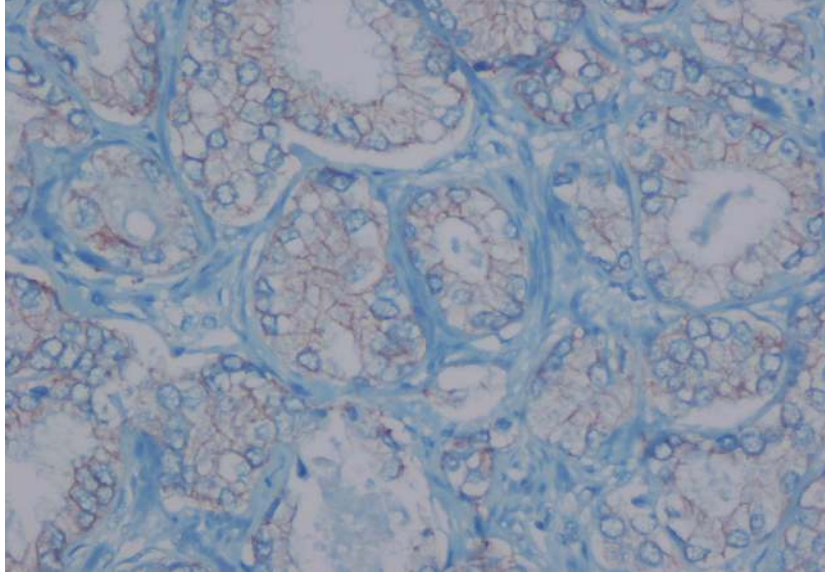
Şekil 4.10: Grade 2 tümörlerde ortalama prostat volümü (PV)

Tümör volümü hesaplanmış olan 14 (%25) olgunun 8'i GS 2+2=4, 6'sı GS 2+3=5'dir. GS 2+2=4 olan 8 olgunun ortalama tümör volümleri 0.8 olup GS 2+3=5 olan 6 olgunun ortalama tümör volümü ise 2.316'dır (Şekil 4.11).



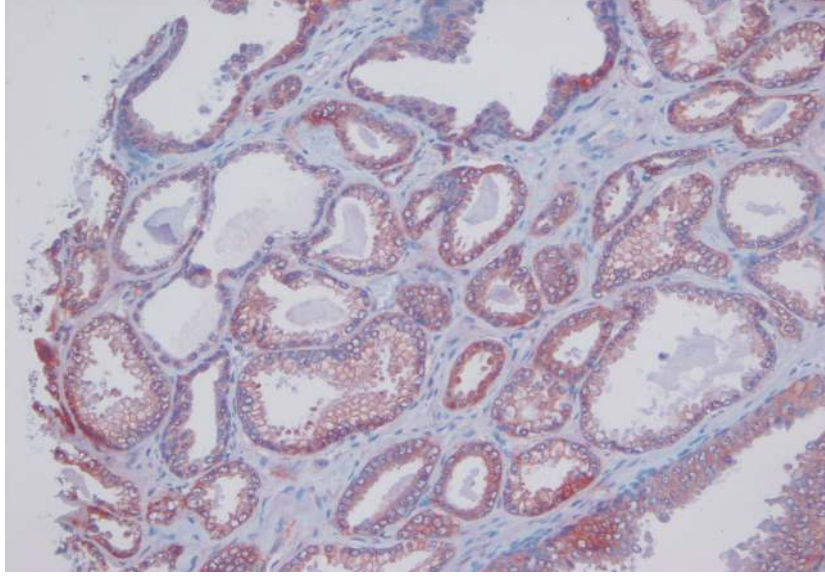
Şekil 4.11: Grade 2 tümörlerde ortalama tümör volümü (TV)

Grade 2 tümörlerde E-cadherin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 56 olgudan 43 (%76.8) olgunun %80-100 grubunda olup 13 (%23.2) olgunun %0-79 grubunda olduğu saptanmıştır. Ekspresyon kaybı gösteren 13 olgunun 8'i GS 2+2=4 olup 5 olgu ise GS 2+3=5'dir (Resim 4.3).



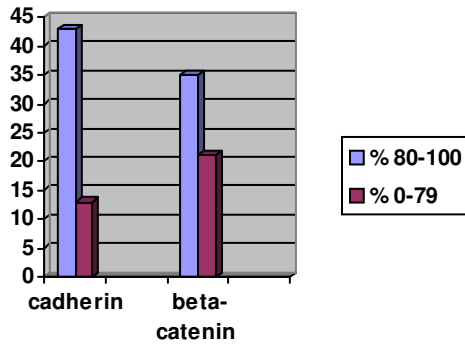
Resim 4.3. Grade 2 tümör alanında +2 boyanma şiddetinde E-cadherin ekspresyonu
(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 200)

Beta-catenin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 56 olgudan 35'i (%62.5) %80-100 grubunda olup 21 (%37,5) olgunun ise ekspresyon kaybı gösteren grupta olduğu dikkati çekmiştir. Ekspresyon kaybı gösteren 21 olgunun GS'una göre dağılımı; 8 olgu GS 2+2=4, 11 olgu GS 2+3=5 ve 2 olgu GS 2+4=6 olarak bulunmuştur (Resim 4.4).

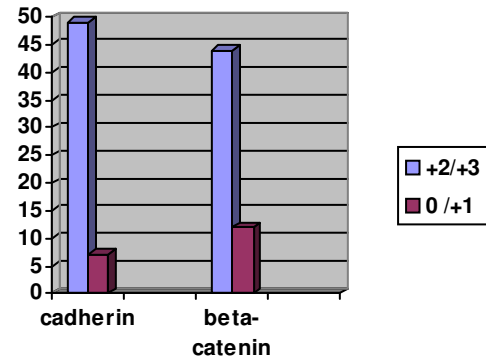


Resim 4.4. Grade 2 tümör alanında +3 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu
(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 100)

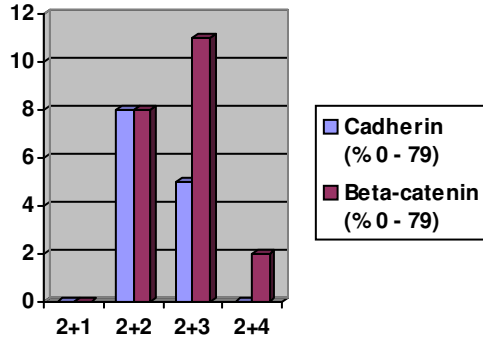
Tümör hücrelerinin boyanma şiddeti değerlendirildiğinde E-cadherin ile 56 olgunun 49'u +3/+2 pozitiflik gösteren grupta olup 7 olgu 0/+1 pozitiflik gösteren grupta idi. Ve bu 7 olgunun tümü GS 2+2=4'dü. Beta-catenin ile boyanma şiddeti +2/+3 olan grupta 44 olgu var iken 12 olgu boyanma şiddeti 0/+1 olan grupta idi. Bu 12 olgunun GS'na göre dağılımına bakıldığında 6 olgu GS 2+2=4, 5 olgu GS 2+3=5 ve 1 olguda GS 2+4=6 idi (Şekil. 4.12, 4.13, 4.14, 4.15).



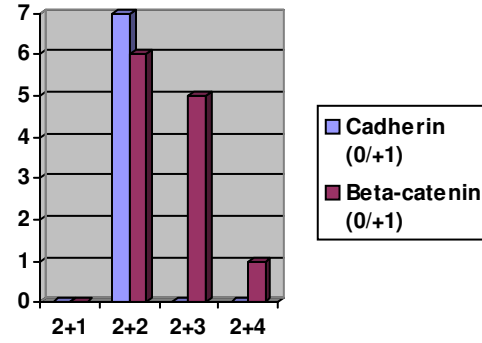
Şekil 4.12: Grade 2 tümörlerde boyanma yüzdesi



Şekil 4.13: Grade 2 tümörlerde boyanma şiddeti

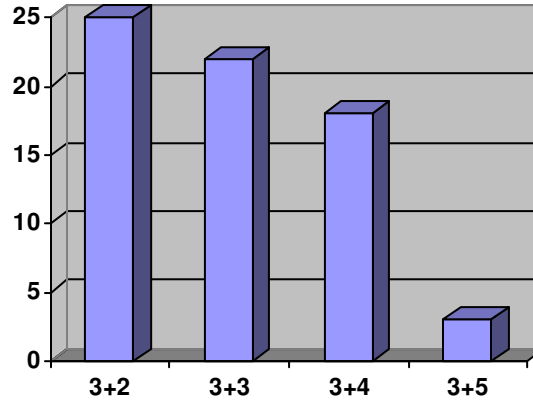


Şekil 4.14: Grade 2 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (%0-79) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı

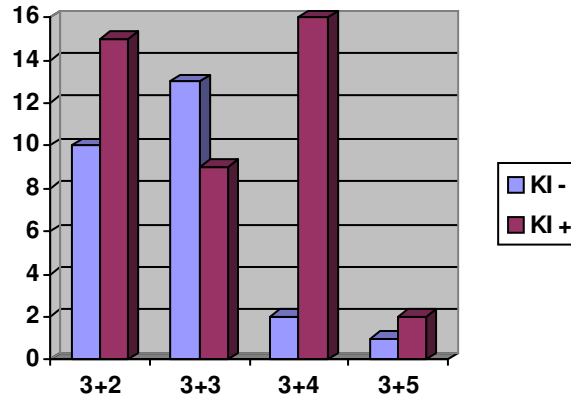


Şekil 4.15: Grade 2 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (0/+1) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı

Gleason primer patterni Grade 3 olan 68 olgunun 25'i GS 3+2=5, 22'si GS 3+3=6, 18'i GS 3+4=7 ve 3'ünde GS 3+5=8'dir Şekil 4.16'da grade 3 tümörlerin dağılımı özetlenmiştir.



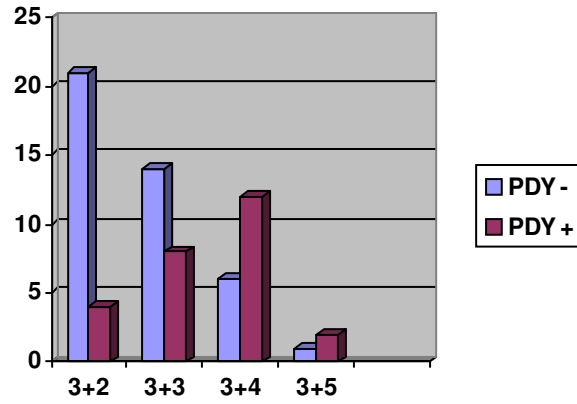
Şekil 4.16: Grade 3 tümörlerin dağılımı



Şekil 4.17: Grade 3 tümörlerde kapsül invazyonu

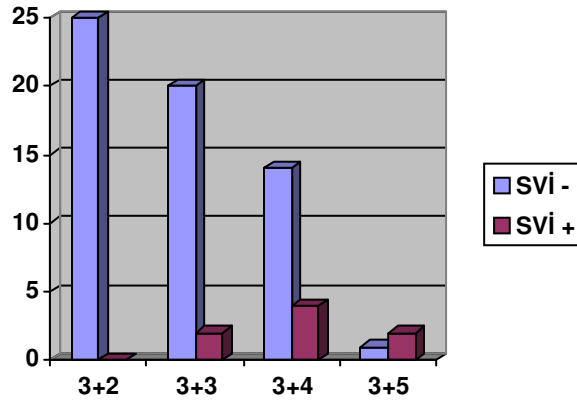
Kapsül invazyonu gösteren olgu sayısı 42 (%61.8) olup 26 (%38.2) olguda kapsül invazyonu mevcut değildir. Kapsül invazyonuna sahip 42 olgunun 15'i GS 3+2=5, 9'u GS 3+3=6, 16'sı GS 3+4=7 ve 2'side GS 3+5=8 olarak değerlendirilmiştir. Özellikle GS 3+4=7 olan toplam 18 olgunun 16'sında (%88.9) ve GS 3+5=8 olan toplam 3 olgunun 2'sinde (%66.6) kapsül invazyonunun olması dikkati çekmiştir (Şekil 4.17).

Olguların 26'sında (%38.2) tümör prostat dışına yayılım göstermektedir. Bu 26 olgunun 4'ü GS 3+2=5, 8'i GS 3+3=6, 12'si GS 3+4=7, ve 2'side GS 3+5=8'dir. Bu parametrede de GS 3+4=7 olan toplam 18 olgunun 12'sinde (%66.7) ve GS 3+5=8 olan toplam 3 olgunun 2'sinde (%66.6) prostat dışı yayılımın pozitif olması dikkati çekmiştir (Şekil 4.18).



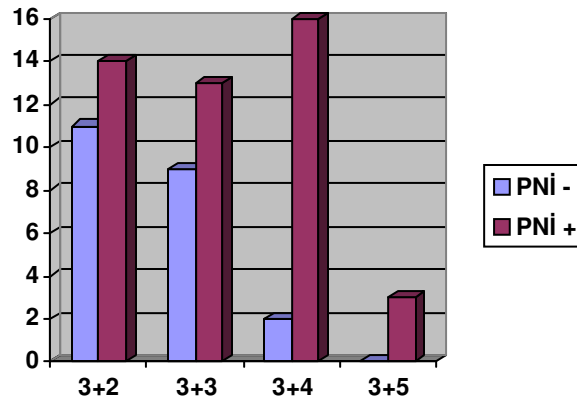
Şekil 4.18:Grade 3 tümörlerde prostat dışı yayılım

Seminal vezikül invazyonu olguların 8'inde (%11.8) saptanmış olup bu olguların 2'si GS 3+3=6, 4'ü GS 3+4=7 ve 2'side GS 3+5=8'dir (Şekil 4.19).



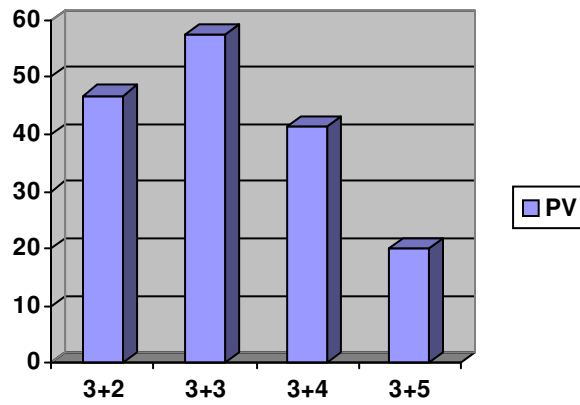
Şekil 4.19: Grade 3 tümörlerde seminal vezikül invazyonu

Perinöral invazyon gösteren olgu sayısı ise 46 (%67.6) olup bu olguların 14'ü GS 3+2=5, 13'ü GS 3+3=6, 16'sı GS 3+4=7 ve 3'ünde GS 3+5=8'dir (Şekil 4.20).

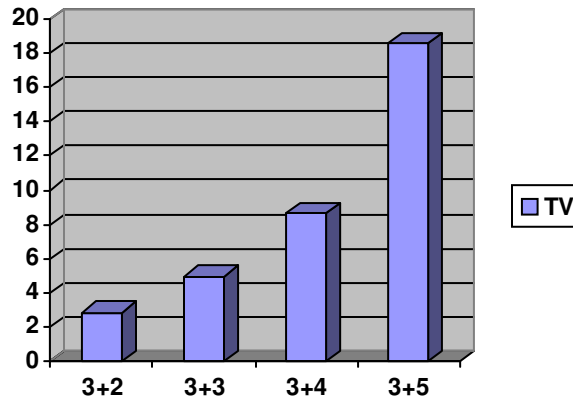


Şekil 4.20: Grade 3 tümörlerde perinöral invazyon

Gleason primer patterni grade 3 olan bu grubun prostat ve tümör volümlerinin ortalama değerlerine bakıldığında ise GS 3+2=5 olan 12 olgunun ortalama tümör volümü 2.9, prostat volümü ise 46.8'dir. GS 3+3=6 olan 20 olgunun ortalama tümör volümü 5, prostat volümü ise 57.7, GS 3+4=7 olan 15 olgunun ortalama tümör volümü 8.67, prostat volümü ise 41.47, GS 3+5=8 olan 1 olgunun ise ortalama tümör volümü 18.6, prostat volümü ise 20'dir (Şekil 4.20, 4.21).

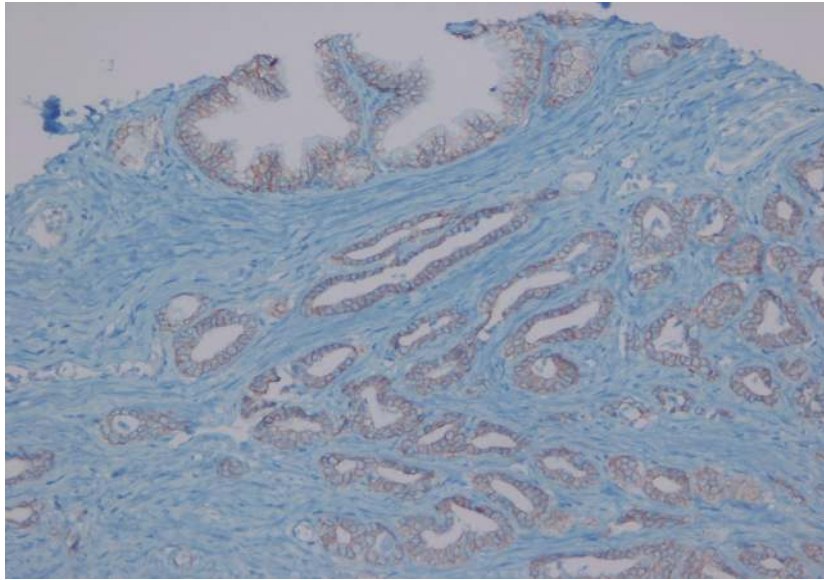


Şekil 4.21: Grade 3 tümörlerde prostat volümü



Şekil 4.22: Grade 3 tümörlerde tümör volümü

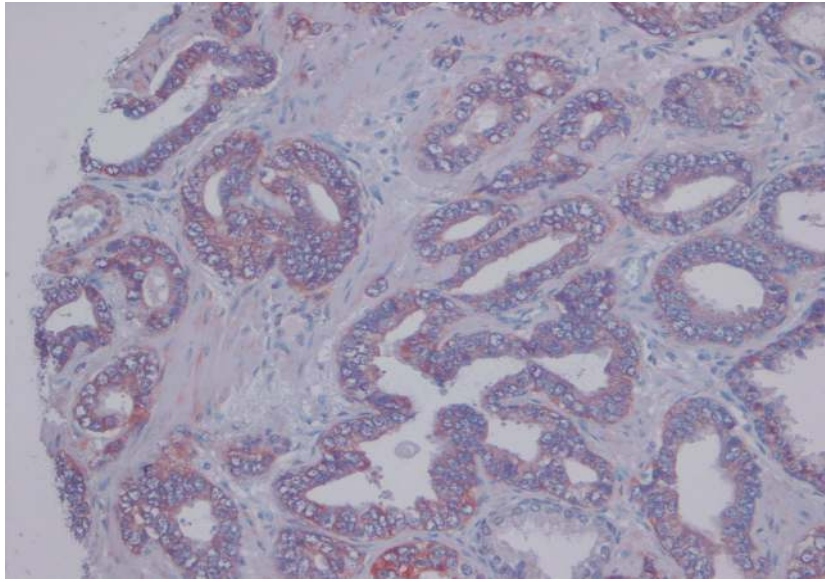
Grade 3 tümörlerde E-cadherin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 68 olgudan 47 (%69.1) olgunun %80-100 grubunda olup 21 (%30.9) olgunun %0-79 grubunda olduğu görülmüştür (Resim 4.5). Ekspresyon kaybı gösteren 21 olgudan 11 olgu GS 3+2=5, 2 olgu GS 3+3=6, 5 olgu GS 3+4=7 ve 3 olgu ise GS 3+5=8'dir.



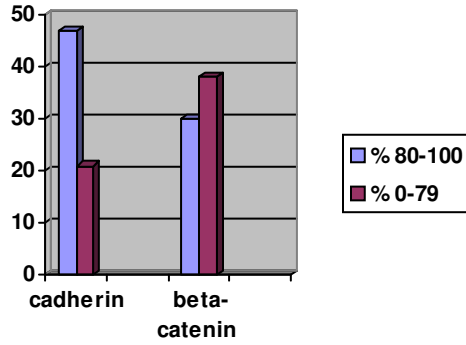
Resim 4.5. Grade 3 tümör alanında +2 boyanma şiddetinde E-cadherin ekspresyonu.
(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 100)

Beta-catenin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 68 olgudan 30'i (%44.1) %80-100 grubunda olup 38 (%55.9) olgunun ise ekspresyon kaybı gösteren grupta olduğu dikkati çekmiştir (Resim 4.6, 4.7). Ekspresyon kaybı gösteren 38 olgunun GS'una göre dağılımı; 13 olgu GS 3+2=5, 13 olgu GS 3+3=6, 11 olgu GS 3+4=7 ve 1 olgu GS 3+5=8 idi.

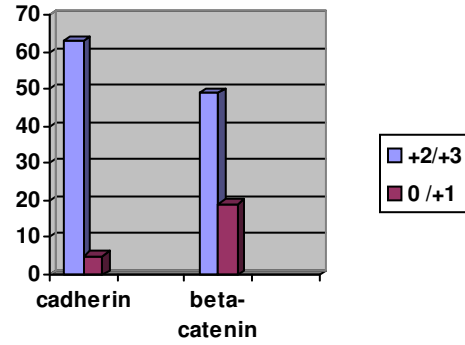
Tümör hücrelerinin boyanma şiddeti değerlendirildiğinde E-cadherin ile 68 olgunun 63'ü +3/+2 pozitiflik gösteren grupta olup 5 olgu 0/+1 pozitiflik gösteren grupta idi. Ve bu 5 olgunun 2'si GS 3+2=5, 2'si GS 3+4=7 ve 1'ide GS 3+5=8'dir. Beta-catenin ile boyanma şiddeti +2/+3 olan grupta 49 olgu var iken 19 olgu boyanma şiddeti 0/+1 olan grupta idi. Bu 19 olgunun GS'na göre dağılımına bakıldığında 5 olgu GS 3+2=5, 5 olgu GS 3+3=6, 8 olgu GS 3+4=7 ve 1 olguda GS 3+5=8'idi (Şekil 4.23, 4.24, 4.25, 4.26).



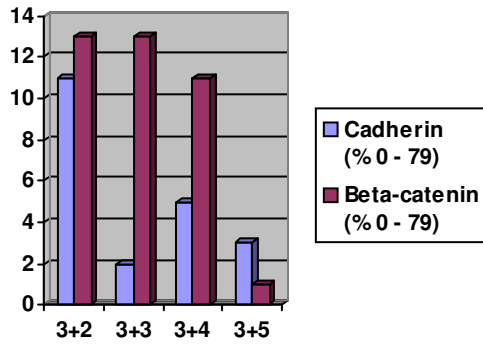
Resim 4.6. Grade 3 tümör alanında +3 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu.(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 100)



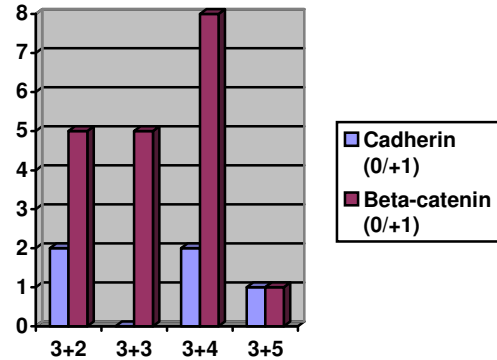
Şekil 4.23: Grade 3 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin boyanma yüzdesinin Gleason skoruna göre dağılımı



Şekil 4.24: Grade 3 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin boyanma şiddetinin Gleason skoruna göre dağılımı

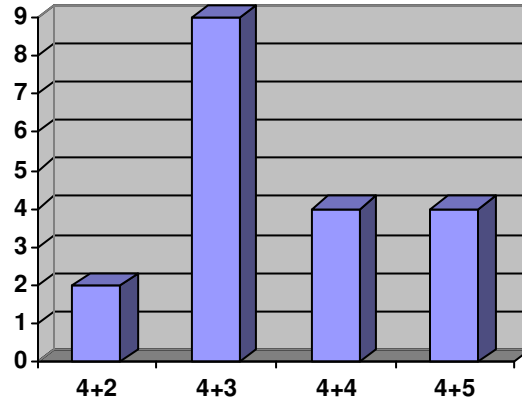


Şekil 4.25: Grade 3 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (%0-79) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı



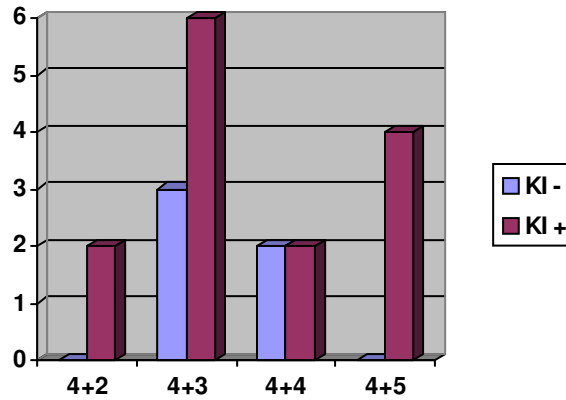
Şekil 4.26: Grade 3 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (0/+1) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı

Gleason primer patterni 4 olan olgu sayısı 19 olup bu olguların 2'si GS 4+2=6, 9'u GS 4+3=7, 4'ü GS 4+4=8 ve 4'ünde GS 4+5=9'dur.(Şekil 4.27).



Şekil 4.27:Grade 4 tümörlerin dağılımı

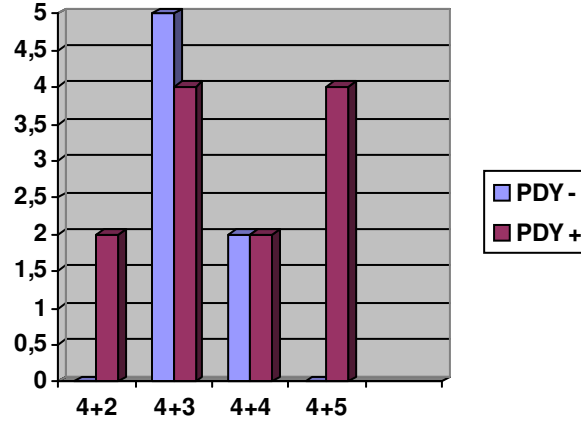
Kapsül invazyonu olguların 14'ünde (%73.7) saptanmış olup,bu olgulardan 2'si GS 4+2=6, 6'sı GS 4+3=7, 2'si GS 4+4=8 ve 4'ü GS 4+5=9'idi. (Şekil 4.28).



Şekil 4. 28:Grade 4 tümörlerde kapsül invazyonu

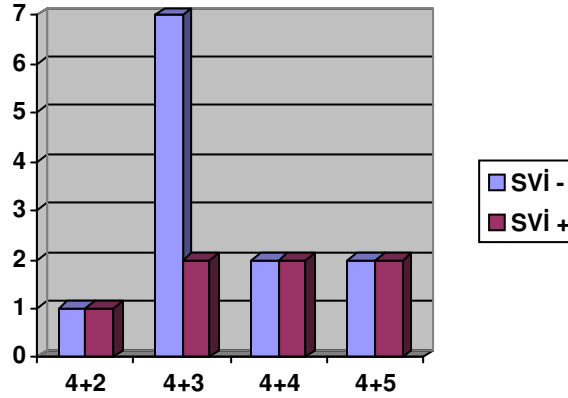
Prostat dışı yayılım ise 19 olgunun 12'sinde mevcuttur. Bu olguların 2'si GS 4+2=6,

4'ü GS 4+3=7, 2'si GS 4+4=8 ve 4'ünde GS 4+5=9'idi. (Şekil 4. 29).



Şekil 4. 29:Grade 4 tümörlerde prostat dışı yayılım

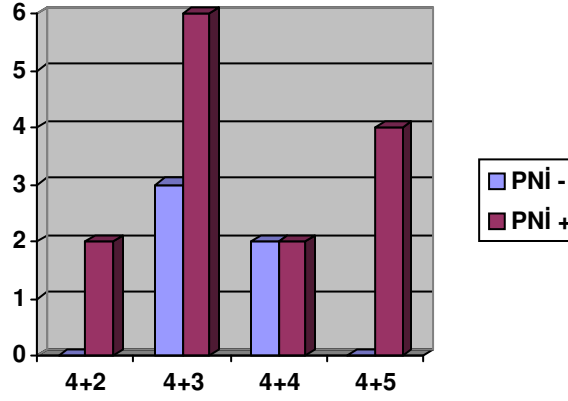
Seminal vezikül invazyonu gösteren olgu sayısı 7 (%36.9) olup 12 (%63.1) olguda ise invazyon saptanmamıştır. İnvazyon gösteren 7 olgunun 1'i GS 4+2=6, 2'si 4+3=7, 2'si GS 4+4=8 ve 2'side GS 4+5=9'dur (Şekil 4. 30).



Şekil 4. 30:Grade 4 tümörlerde seminal vezikül invazyonu

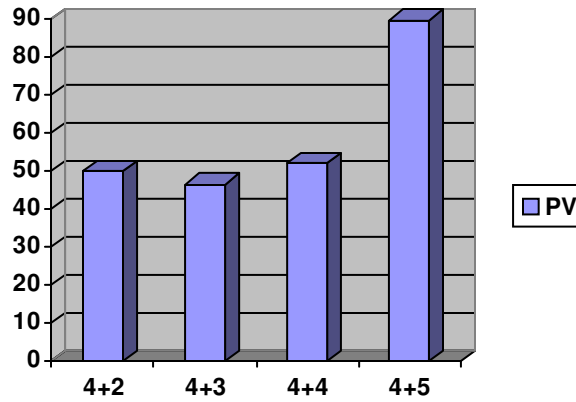
Perinöral invazyon ise olguların 14'ünde (%73.7) mevcuttur. Bu olguların GS'una göre dağılımına bakıldığında; 2 olgu GS 4+2=6, 6 olgu GS 4+3=7, 2 olgu GS 4+4=8,

4 olguda GS 4+5=9' olarak dağılım göstermektedir. (Şekil 4. 31).

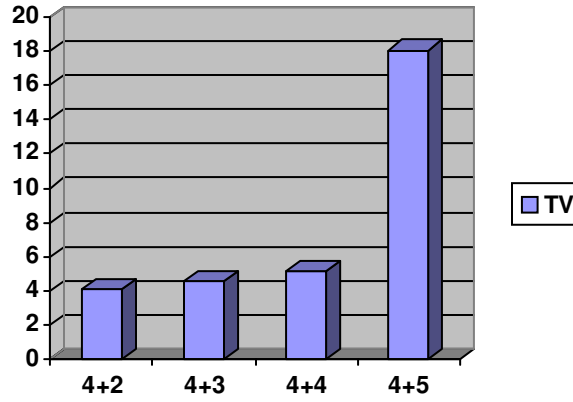


Şekil 4. 31:Grade 4 tümörlerde perinöral invazyon

Tümör ve prostat volümü hesaplanmış olgu sayısı 13 (%68.5) olup 1 olgu GS 4+2=6, 8 olgu GS 4+3=7, 2 olgu GS 4+4=8 ve 2 olguda GS 4+5=9'dur. Ortalama tümör ve prostat volümlerine bakıldığında GS 4+2=6 olan 1 olgunun prostat volümü 50, tümör volümü 4.1'dir. GS 4+3=7 olan 8 olgunun ortalama prostat volümü 46.5, ortalama tümör volümü ise 4.57'dir. GS 4+4=8 olan 2 olgunun ortalama prostat volümü 52, ortalama tümör volümünde 5.2'dir. GS 4+5=9 olan 2 olgunun ortalama prostat volümü 89.5, ortalama tümör volümünde 18.05'dir (Şekil 4.32, 4.33).

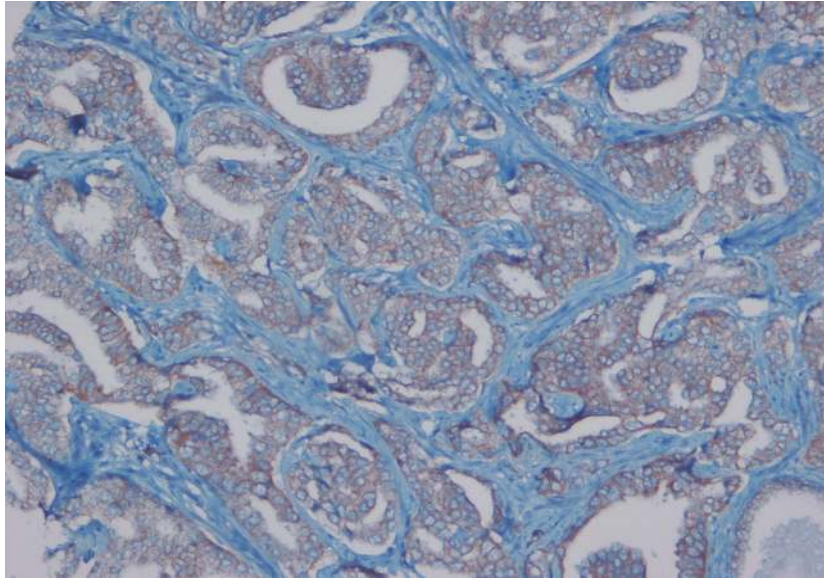


Şekil 4. 32:Grade 4 tümörlerde prostat volümü



Şekil 4. 33:Grade 4 tümörlerde tümör volümü

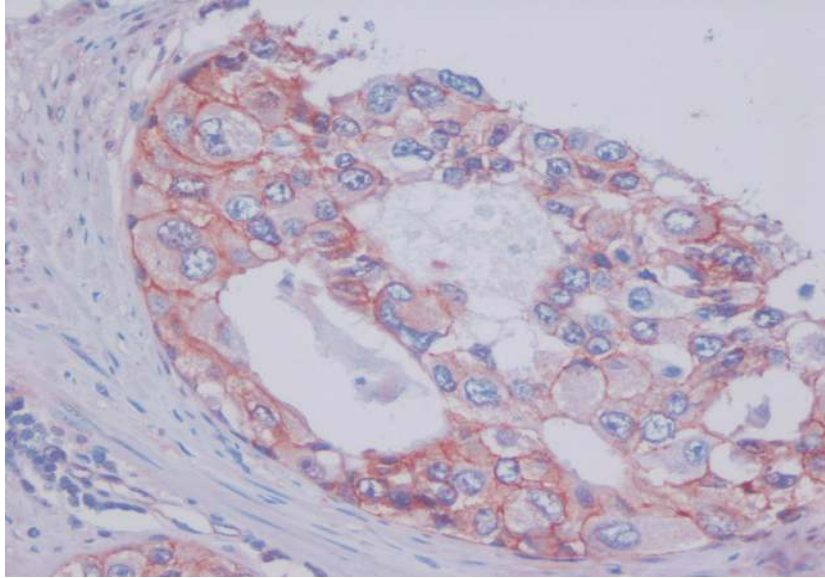
Grade 4 tümörlerde E-cadherin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 19 olgudan 10 (%52.7) olgunun %80-100 grubunda olup 9 (%47.3) olgunun %0-79 grubunda olduğu görülmüştür (Resim 4.7). Ekspresyon kaybı gösteren 9 olgunun 1'i GS 4+2=6, 3'ü GS 4+3=7, 2'si GS 4+4=8 ve 3'ü ise GS 4+5=9'dir.



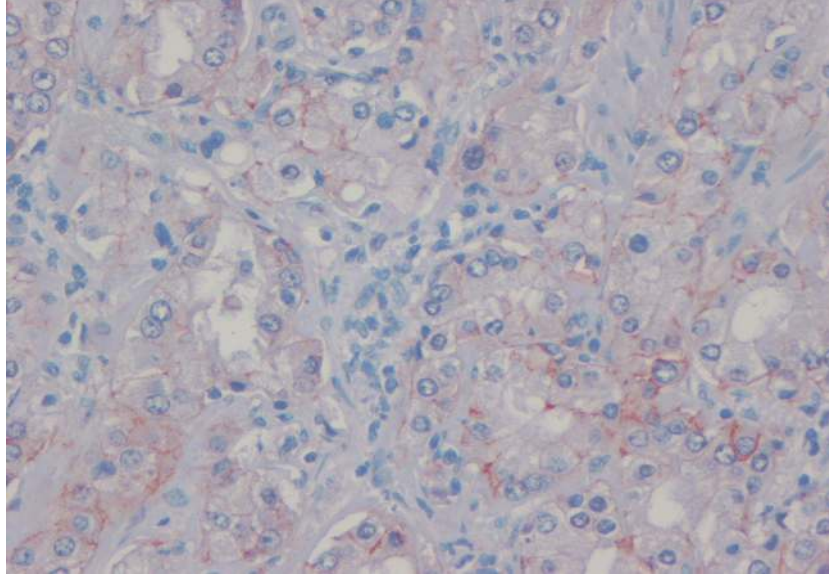
Resim 4.7. Grade 4 tümör alanında +3 boyanma şiddetinde E-cadherin ekspresyonu.(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 100)

Beta-catenin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 19 olgudan 7'si (%36.8) %80-100 grubunda olup 12 (%63.2) olgunun ise ekspresyon kaybı gösteren grupta olduğu dikkati çekmiştir. Ekspresyon kaybı gösteren 12 olgunun GS'una göre dağılımı; 1 olgu GS 4+2=6, 5 olgu GS 4+3=7, 2 olgu GS 4+4=8 ve 4 olgu GS 4+5=9 olarak bulunmuştur.

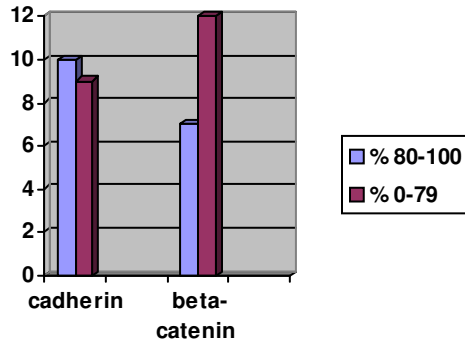
Tümör hücrelerinin boyanma şiddeti değerlendirildiğinde E-cadherin ile 19 olgunun 12'si +3/+2 pozitiflik gösteren grupta olup 7 olgu 0/+1 pozitiflik gösteren grupta idi. GS dağılımına bakıldığında bu 7 olgunun 1'i GS 4+2=6, 2'si GS 4+3=7, 1'i GS 4+4=8 ve 3'ü GS 4+5=9 olarak değerlendirilmiştir. Beta-catenin ile boyanma şiddeti +2/+3 olan grupta 17 olgu var iken 2 olgu boyanma şiddeti 0/+1 olan grupta idi. Bu 2 olgunun GS'na göre dağılımına bakıldığında 1 olgu GS 4+3=7, 1 olgu GS 4+5=9 idi (Resim 4.8, 4.9) (Şekil 4.34, 4.35, 4.36, 4.37)



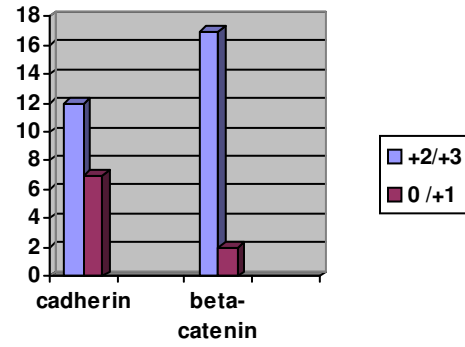
Resim 4.8. Grade 4 tümör alanında +3 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu.(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)



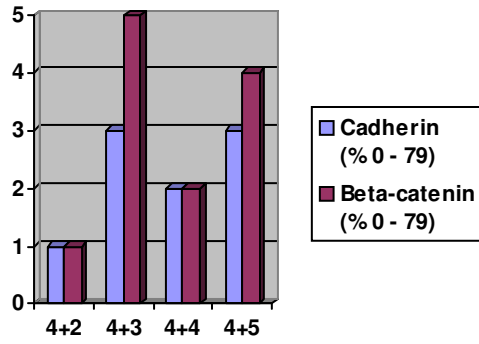
Resim 4.9. Grade 4 tümör alanında +1 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)



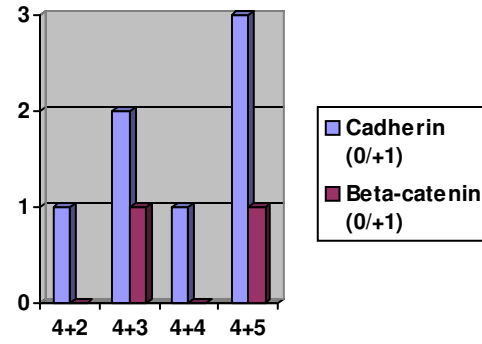
Şekil 4.34: Grade 4 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin boyanma yüzdesinin Gleason skoruna göre dağılımı



Şekil 4.35: Grade 4 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin boyanma şiddetinin Gleason skoruna göre dağılımı



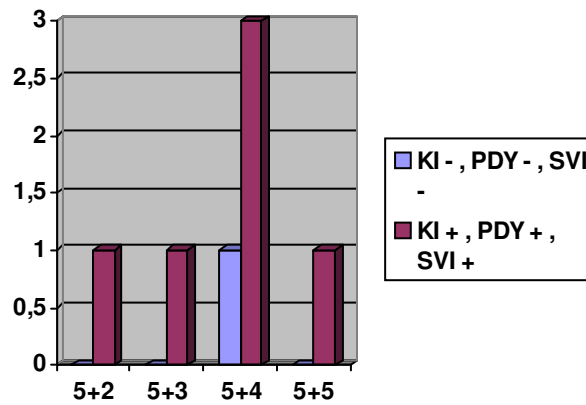
Şekil 4.36: Grade 4 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (%0-79) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı



Şekil 4.37: Grade 4 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (0/+1) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı

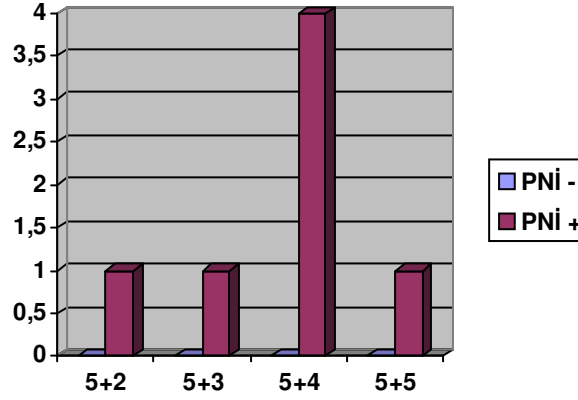
Gleason primer patterni 5 olan olgu sayısı 7 olup 1 olgu GS 5+2=7, 1 olgu GS 5+3=8, 4 olgu GS 5+4=9 ve 1 olguda GS 5+5=10'dur.

Bu gruptaki 7 olgunun 6'sında (%85.7) kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu mevcut olup 1 (%14.3) olguda bu bulgular mevcut değildir. 6 olgunun dağılımına baktığımızda ise 1'er olgu GS 5+2=7, 5+3=8, 5+5=10 olup 3 olguda GS 5+4=9'dur (Şekil 4.38)

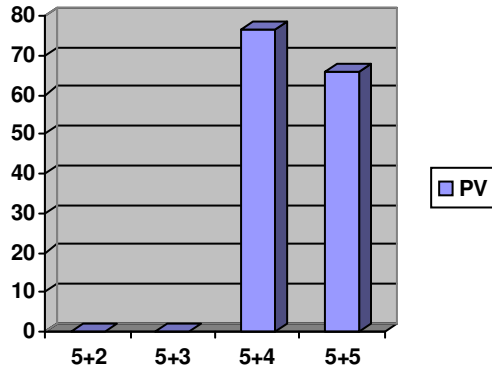


Şekil 4.38: Grade 5 tümörlerde kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu

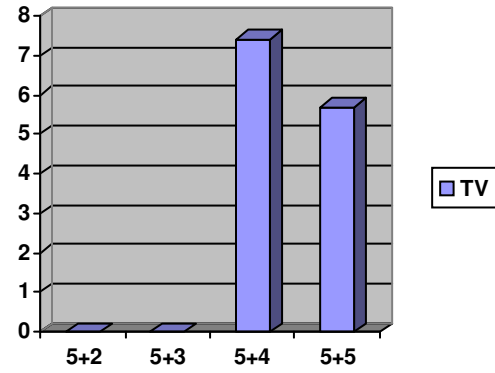
Bu gruptaki tüm olgularda perinöral invazyon saptanmış olup GSlarına göre dağılım şekil 4.39’da gösterilmiştir.



Şekil 4.39:Grade 5 tümörlerde perinöral invazyon



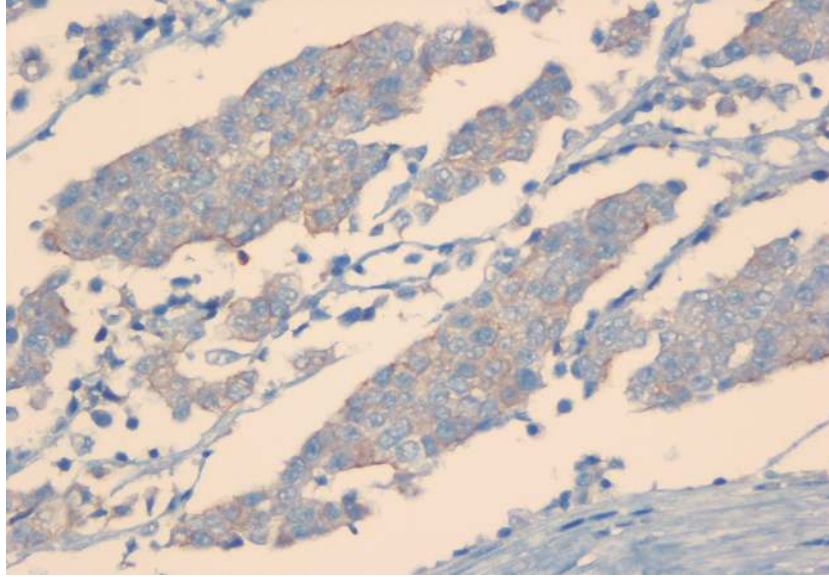
Şekil 4.40 : Grade 5 tümörlerde prostat volümü



Şekil 4.41: Grade 5 tümörlerde tümör volümü

Prostat ve tümör volümü hesaplanan olgu sayısı 4 (%57.1) olup 3 olgu GS 5+4=9 ve 1 olguda GS 5+5=10’dur. GS 5+4=9 olan 3 olgunun ortalama prostat volümü 76.66 ve ortalama tümör volümü ise 7.43’dür. GS 5+5=10 olan 1 olgunun ise prostat volümü 66, tümör volümü ise 5.7’dir (Şekil 4.40, 4.41).

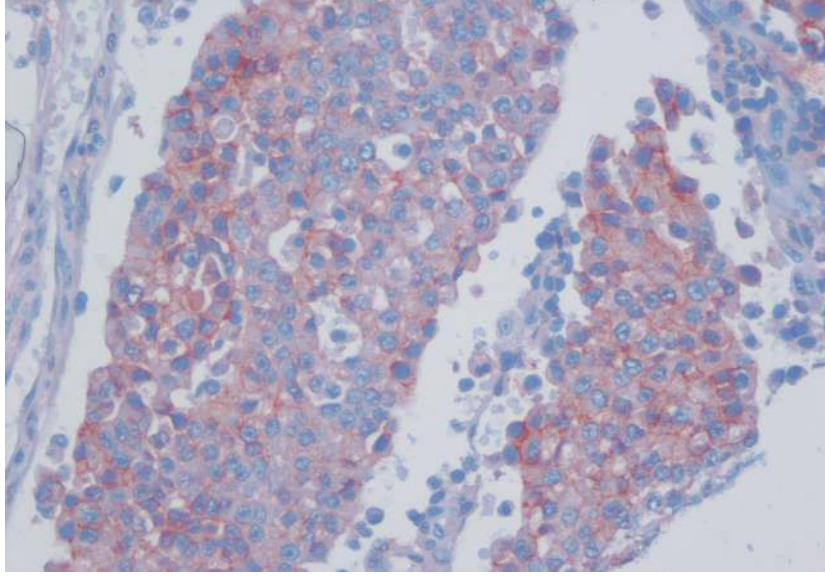
Grade 5 tümörlerde E-cadherin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 7 olgudan 3 (%42.9) olgunun %80-100 grubunda olup 4 (%57.1) olgunun %0-79 grubunda olduğu görülmüştür. Ekspresyon kaybı gösteren 4 olgunun 1'i GS 5+3=8, 2'si GS 5+4=9, 1'i ise GS 5+5=10'dur (Resim 4.10).



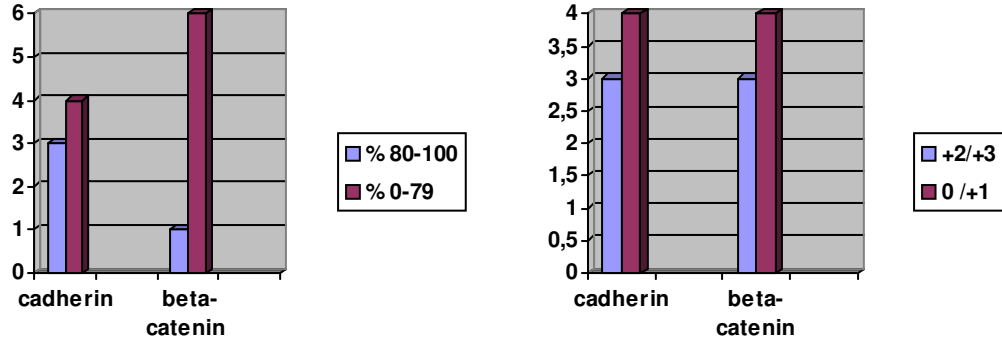
Resim 4.10. Grade 5 tümör alanında +1 boyanma şiddetinde E-cadherin ekspresyonu.
(Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)

Beta-catenin ile pozitiflik gösteren tümör hücre yüzdesine bakıldığında 7 olgudan 1'i (%14.3) %80-100 grubunda olup 6 (%85.7) olgunun ise ekspresyon kaybı gösteren grupta olduğu dikkati çekmiştir. Ekspresyon kaybı gösteren 6 olgunun GS'una göre dağılımı; 1 olgu GS 5+3=8, 4 olgu GS 5+4=9 ve 1 olguda GS 5+5=10'dur (Resim 4.11, 4.12).

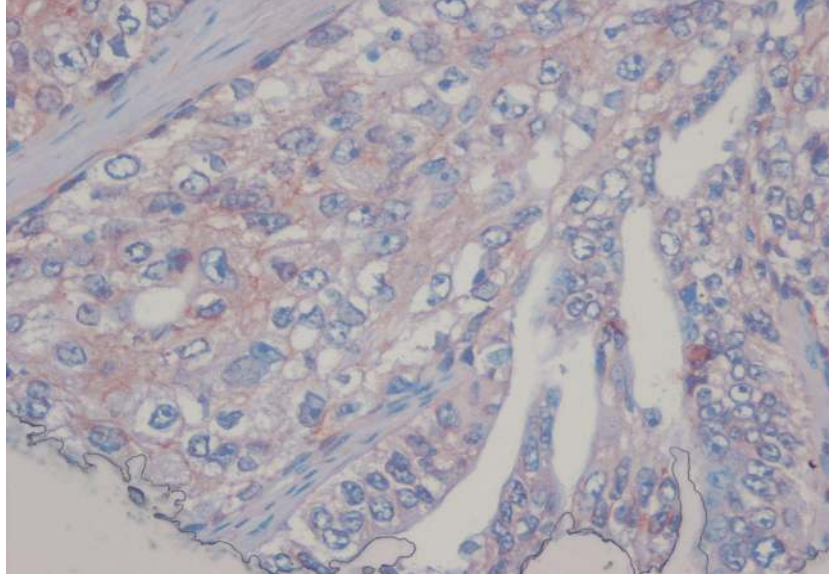
Tümör hücrelerinin boyanma şiddeti değerlendirildiğinde E-cadherin ile 7 olgunun 3'ü +3/+2 pozitiflik gösteren grupta olup 4 olgu 0/+1 pozitiflik gösteren grupta idi. Ve bu 4 olgunun GS'una göre dağılımı; 1'i GS 5+3=8, 2'si GS 5+4=9, 1 olgu ise GS 5+5=10'dur (Şekil 4.42, 4.43).



Resim 4.11. Grade 5 tümör alanında +2 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)

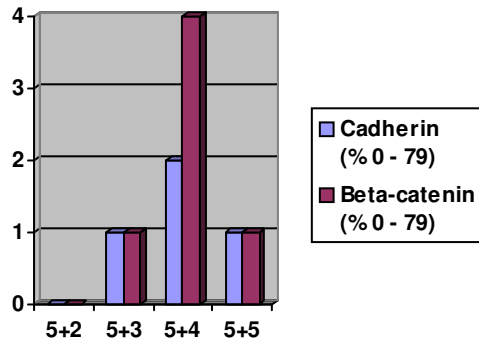


Şekil 4.43: Grade 5 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin boyanma şiddetinin Gleason skoruna göre dağılımı

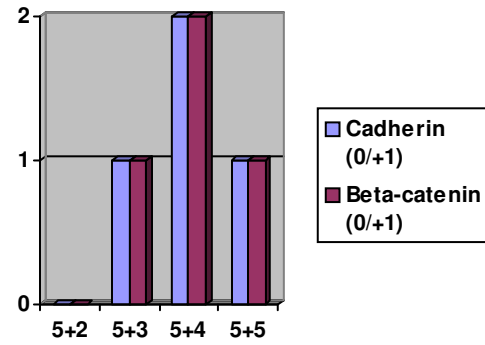


Resim 4.12. Grade 5 tümör alanında +1 boyanma şiddetinde Beta-catenin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz x 400)

Beta-catenin ile boyanma şiddeti +2/+3 olan grupta 1 olgu var iken 6 olgu boyanma şiddeti 0/+1 olan grupta idi. Bu 6 olgunun GS'na göre dağılımına bakıldığında 1 olgu GS 5+3=8, 4 olgu GS 5+4=9 ve 1 olguda GS 5+5=10'dur (Şekil 4.44, 4.45).



Şekil 4.44: Grade5 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (%0-79) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı



Şekil 4.45: Grade 5 tümörlerde E-cadherin, Beta-catenin ekspresyon kaybı (0/+1) gösteren olguların Gleason skoruna göre dağılımı

Toplam 156 vakanın tüm değişkenlere göre tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2.Demografik Veriler

Değişkenler	Tanımlayıcı İstatistikler
Yaş ^a	62.3±7.3 (46-77)
Toplam Gleason Skoru ^b	5 (3-10)
Kİ ^c	89 (%57.1)
EPY ^c	51 (%32.7)
SVİ ^c	22 (%14.1)
PNİ ^c	104 (%66.7)
Tümör Volümü ^a	5.1±7.1 (0.1-38.8)
Prostat Volümü ^a	50.8±23.2 (19-150)
Beta Katenin Boyama ^a	74.8±27.8 (0-100)
Beta Katenin Ekspresyon Kaybı ^c	79 (%50.6)
Beta Katenin Boyama Şiddeti ^b	2 (0-3)
E Cadherin Boyama ^a	78.6±23.2 (0-100)
E Cadherin Ekspresyon Kaybı ^c	47 (%30.1)
E Cadherin Boyama Şiddeti ^b	3 (0-3)

a Veriler ortalama ± standart sapma (minimum - maksimum) şeklinde gösterildi.

b Veriler ortanca (minimum - maksimum) şeklinde gösterildi.

c Veriler gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Beta-catenin şiddeti 0/+1 olan grup ile +2/+3 olan grup karşılaştırıldığında ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen 0/+1 grubun ortalama Gleason skoru 6 (3-10) iken +2/+3 olan grubun ortalama Gleason skoru ise 5 (3-9)’dir. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,105). Oysa boyanma şiddeti 0 olarak değerlendirilen vakalar ayrı bir grup olarak değerlendirilip +1, +2, +3 olan diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında skoru 0 olan grubun ortalama Gleason skoru 8 (5-

10) iken, +1 olan grubun 6 (3-9), +2 olan grubun 5 (3-9) ve +3 olan grubun ise 5 (3-9)'dir. İstatistiksel olarak skoru 0 olan grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür (p=0,015).

E-cadherin şiddeti 0/+1 olan grup ile +2/+3 olan grup karşılaştırıldığında ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen 0/+1 grubun ortalama Gleason skoru 7 (4-10) iken +2/+3 olan grubun ortalama Gleason skoru ise 5 (3-9)'dir. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,030). Ayrıca boyanma şiddeti 0, +1, +2, +3 olan vakalar 4 grup halinde tek tek karşılaştırıldığında skor 0 olan grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,016).

Beta-catenin boyanma yüzdesi %0-79 olan grup ile %80-100 olan grup karşılaştırıldığında ekspresyon kaybı olan grubun ortalama Gleason skoru 7 (3-10) iken, diğer grubun Gleason skoru 5 (3-8)'dir. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,032).

E-cadherin boyanma yüzdesi %0-79 olan grup ile %80-100 olan grup karşılaştırıldığında ekspresyon kaybı olan grubun ortalama Gleason skoru 7 (4-10) iken, diğer grubun Gleason skoru 5 (3-9)'dir. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,033). Tüm bu veriler Tablo 4.3 ve 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3.Beta katenin ve E cadherin'in Boyama Şiddeti ve Ekspresyon Kaybına Göre Gleason Skorunun Dağılımı

Değişkenler	Gleason Skoru	p
Beta Katenin Şiddeti		0.017^a
Skor 0	8 (5-10)	
Skor 1	6 (3-9) ^c	
Skor 2	5 (3-9) ^c	
Skor 3	5 (3-9) ^c	

Değişkenler	Gleason Skoru	p
Beta Katenin Şiddeti		0.105 ^b
Skor 0-1	6 (3-10)	
Skor 2-3	5 (3-9)	
Beta Katenin Ekspresyon Kaybı		0.032^b
Yok (%80-100)	5 (3-8)	
Var (%0-79)	7 (3-10)	
E Cadherin Şiddeti		0.016^a
Skor 0	9 (9-10)	
Skor 1	6 (4-9) ^c	
Skor 2	5 (3-8) ^c	
Skor 3	5 (3-9) ^c	
E Cadherin Şiddeti		0.030^b
Skor 0-1	7 (4-10)	
Skor 2-3	5 (3-9)	
E Cadherin Ekspresyon Kaybı		0.033^b
Yok (%80-100)	5 (3-9)	
Var (%0-79)	7 (4-10)	

a Kruskal Wallis testi.

b Mann Whitney U testi.

c Skor 0 Grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

Tablo 4.4. Toplam Gleason Skoru İle Beta katenin ve E cadherin'in Boyanma Yüzdesi ve Şiddeti Arasındaki İlişki Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	İlişki Katsayısı – rho -	p
Beta Katenin %	-0.207	0.005
Bate Katenin Şiddeti	-0.112	0.163
E-Cadherin %	-0.209	0.009
E-Cadherin Şiddeti	-0.205	0.004

İstatistiksel olarak E-cadherin ile pozitif boyanan tümör hücre yüzdesi %0-79 olan grup ile Gleason primer patterni (p=0.006) sekonder patterni (p=0.015) ve Gleason skoru (p= 0.033) arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup Gleason derecesi ve toplam skoru arttıkça E-cadherin boyanma yüzdesinin azaldığı görülmüştür. E-cadherin ekspresyon kaybı saptanan 47 olgunun 24'ünde kapsül invazyonu, 16'sında prostat dışı tümör yayılımı, 13'ünde seminal vezikül invazyonu ve 33'ünde de perinöral invazyon mevcuttur. İstatistiksel olarak E-cadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10) ve seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı ilişki olduğu dikkati çekmektedir. Ancak E-cadherin ekspresyon kaybı ile Gleason skor 2-4, 5-6, 7, kapsül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. E-cadherin pozitifliği ile Gleason skor, kapsül invazyonu, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasındaki ilişki

	Toplam	E-cad %0-79	E-cad %80-100	p
Gleason skor				
2-4	36	8 (%22.)	28 (%78)	
5-6	74	19 (%26)	55 (%74)	
7	28	8 (%29)	20 (%71)	
8-10	18	12 (%67)	6 (%33)	<0.001^b
Kapsül inv	156	47	109	
Pozitif	89	24 (%27)	65 (%73)	
Negatif	67	23 (%34)	44 (%66)	
Seminal Vezikül inv	156	47	109	
Pozitif	22	13 (%59)	9 (%41)	<0.001^b
Negatif	134	34 (%25)	100 (%75)	
Prostat dışı Yayılım	156	47	109	
Pozitif	51	16 (%31)	35 (%69)	
Negatif	105	31 (%30)	74 (%70)	

^b Pearson Ki-Kare testi.

Beta-catenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10), seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmışken Gleason skor 2-4, skor 5-6, skor 7 ve kapsül invazyonu arasında ilişki mevcut değildir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Beta-catenin pozitifliği ile Gleason skor, kapsül invazyonu, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasındaki ilişki

	Toplam	Beta-cat %0-79	Beta-cat %80-100	p
Gleason skor				
2-4	36	8 (%22.)	28 (%78)	
5-6	74	39 (%53)	35 (%47)	
7	28	16 (%57)	12 (%43)	
8-10	18	13 (%72)	5 (%28)	<0.001^b
Kapsül inv	156			
Pozitif	89	44 (%49)	45 (%51)	
Negatif	67	35 (%52)	32 (%48)	
Seminal	156			
Vezikül inv				
Pozitif	22	15 (%68)	7 (%32)	<0.001^b
Negatif	134	64 (%48)	70 (%52)	
Prostat dışı	156			
Yayılım				
Pozitif	51	31 (%61)	20 (%39)	<0.001^b
Negatif	105	48 (%46)	57 (%54)	

^b Pearson Ki-Kare testi.

Ayrıca toplam 156 olgu Gleason skoru 2-6, 7 ve 8-10 olanlar şeklinde 3 gruba ayrılıp Beta-catenin ve E-cadherin boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetine göre değerlendirildiğinde, E-cadherin ile boyanma yüzdesi bakımından Gleason skoru 8-10 olan gruba hem 2-6 hemde 7 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. E-cadherin şiddeti açısından bakıldığında ise Gleason skoru 8-10 olan grupla skoru 2-6 olan grup arasında anlamlı fark görülmüş olup skoru 7 olan gruba istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Beta-catenin boyanma yüzdesine bakıldığında ise Gleason skor 8-10 olan grupla Gleason skor 7 ve Gleason skor 2-6 olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Gleason skor 2-6 olan grup ile skor 7 olan grup arasında Beta-catenin boyanma yüzdesi açısından anlamlı ilişki bulunamamıştır. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Gleason Skoruna Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Beta katenin ve E cadherin'in Boyanma Yüzdesi, Boyanma Skoru ve Ekspresyon Kaybı Dağılımı

Değişkenler	Gleason 2-6 (n=111)	Gleason 7 (n=28)	Gleason 8-10 (n=17)	p
Beta Katenin %	81.3±26.6	64.0±25.7	49.0±34.5 ^{c,d}	<0.001^a
Beta Katenin Ekspresyon Kaybı	50 (%45.1)	16 (%57.1)	13(%76.5) ^{c,d}	<0.001^b
Beta Katenin Şiddeti	2 (0-3)	2 (1-3)	2 (0-3)	0.557 ^a
Beta Katenin Şiddeti /Skor 2-3	88 (%79.3)	19 (%67.9)	11 (%64.7)	0.244 ^b
E Cadherin %	83.7±15.7	77.9±21.4	46.8±38.3 ^{c,d}	<0.001^a
E Cadherin Ekspresyon Kaybı	27 (%24.3)	8 (%28.6)	12 (%70.6) ^{c,d}	<0.001^b
E Cadherin Şiddeti	3 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-3) ^c	0.002^a
E Cadherin Şiddeti / Skor 2-3	101 (%91.0)	24 (%85.7)	8 (%47.1) ^{c,d}	<0.001^b

a Kruskal Wallis testi.

b Pearson Ki-Kare testi.

c Gleason Skoru 2-6 Grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

d Gleason Skoru 7 Grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

5. TARTIŞMA

Prostat karsinomu erkeklerdeki en sık malign tümör olup batı ülkelerinde kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. Prostat karsinomu için tümör belirleyicisi olarak PSA'nın kullanılması, transrektal ultrasonografi ve diğer tanı koydurucu girişimler sayesinde 10 yıl öncesine göre çoğu prostat karsinomlu hasta erken evrelerde tanı almaktadır. Yine düşük dereceli kanserlerin daha çok ileri yaştaki hastalarda saptanması ve bunlarda yaşam süresine ve kalitesine tümörün direkt etkisi olmayabileceği belirtilirken, genç yaştaki hastalarda ise yüksek dereceli tümörlerin ve ilerlemiş hastalığın varlığı prostat karsinomundaki biyolojik heterojenitenin iyi birer göstergeleridir. Bu hastalar arasındaki biyolojik farklılık halen öncelikli olarak araştırılmaya devam edilmektedir.

Literatürde prostat karsinomu tanısı alan hastaların 60 yaşından genç olanların oranı 1991'de %18.6 iken 2000'de bu oran %40.7'ye çıkmıştır (74). Yine yaş ile ilişkili olarak prostat karsinomu gelişme olasılığı artmaktadır. Prostat karsinomu gelişme olasılığı 39 yaşından genç hastalarda %0,005 iken 40-59 yaşları arasında bu oran %2,2 ve 60-79 yaş aralığı için ise %13.7'dir (3, 47). Hayat boyu prostat karsinomuna yakalanma riski ise %16.7 olarak belirtilmektedir. Ancak histolojik olarak tümöre sahip olan ancak klinik olarak belirti vermeyen hastalar göz önünde bulundurulmazsa, 50 yaşından büyük kişilerde klinik olarak belirti veren tümörün gelişme olasılığı %9,5 ve tümöre bağlı ölüm olasılığı ise %2,9 'dur (69).

Yaş ile Gleason grade arasındaki ilişki literatürde çok sayıdaki çalışmada ele alınmıştır. Bir çalışmada 1422 hasta değerlendirilmiş olup hastaların ortalama yaşı 66,4'dür (39-94 yaş). Hastalar yaşları 50 yaş altı, 51-60 yaş, 61-70 yaş, 71-80 yaş ve 80 yaş üstü olacak şekilde gruplara ayrılmış ve bu grupların Gleason grade ile ilişki araştırılmıştır. Sonuçta yaş ile Gleason grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,485$) bulunamamıştır (1).

Athanase ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 55 yaş ve altı 27 hasta ve 56 yaş ve üstü 173 hastanın Gleason primer pattern ve Gleason skoru ile ilişkisi

karşılaştırıldığında 55 yaş ve altı ile 56 yaş ve üstü arasında ne Gleason primer pattern ($p=0,2653$) nede Gleason skoru ($p=0,3934$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (6). 156 olgunun değerlendirildiği bu çalışmada ise ortalama yaş $62.3 \pm 7,2$ olup yaş aralığı 46-77 yıldır. Gleason primer pattern, sekonder pattern ve toplam gleason skoru ile hasta yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($\rho=0.022$, $p=0.788$; $\rho=0.011$, $p=0.890$; $\rho=-0.010$, $p=0.897$).

Literatürde klinik olarak tespit edilebilen prostat karsinomu vakalarını sadece %1'i 50 yaş altındadır (65). Özellikle 40 yaşın altında saptanan prostat karsinomlarının yüksek histolojik grade ve ileri evreye sahip olup agresif ve az differansiye tümörler olduğu bildirilmektedir (67). Bir çalışmada 50 yaşın altında 151 hasta değerlendirmeye alındığında histolojik derece ve klinik evrenin 50 yaşından büyük hasta popülasyonu ile benzer özellikler gösterdiği vurgulanmıştır (5).

Radikal prostatektomi yapılan 156 prostat karsinomundan oluşan bu seride ise 50 yaşın altında olgu sayısı 5 olup 151 olgu ise 50 yaş ve üstündedir. Ayrıca en düşük hasta yaşı 46 olup 40 yaş yada altında hasta mevcut değildir. Mevcut olgu sayısı az olduğu için 50 ve 40 yaşın altındaki olguların Gleason grade ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

Seminal vezikül invazyonu, kapsül invazyonu ve prostat dışı yayılım varlığı ile Gleason skoru arasındaki ilişki literatürde pek çok çalışmada araştırılmış ve ağırlıklı olarak seminal vezikül invazyonu, kapsül invazyonu ve prostat dışı yayılım gösteren olguların göstermeyen olgulara göre daha yüksek Gleason grade ve Gleason skoruna sahip oldukları gösterilmiştir.

Bunlardan Epstein ve arkadaşlarının 241 radikal prostatektomi materyalinde yaptıkları çalışmada Gleason skoru 2-4 olan olguların hiçbirinde seminal vezikül invazyonu, kapsül invazyonu ve prostat dışı yayılım saptanmamıştır. Gleason skoru 5 olan olgularda seminal vezikül invazyon oranı %1, kapsül invazyonu %20, prostat dışı yayılım ise %16 oranında saptanmıştır. Gleason skoru 6 olan olgularda ise bu oranlar seminal vezikül invazyonu için %4, kapsül invazyonu için %29 ve prostat dışı

yayılım için ise %24 olarak belirlenmiştir. Gleason skoru 7 ve 8-10 olan olgularda ise bu oranlarda belirgin derecede artışı dikkati çekmiştir. Gleason skoru 7 için seminal vezikül invazyon oranı %17, kapsül invazyonu %48 ve prostat dışı yayılım oranı ise %62'ye çıkmıştır. Gleason skoru 8-10 olan olgularda ise bu oranlar sırası ile %48, %59 ve %85'dir (23).

Ohuri ve arkadaşları 580 radikal prostatektomi materyali üzerinde yaptıkları çalışmada olguları Gleason skor 6 ve aşağısı ile 7 ve yukarısı olarak gruplamışlardır. Toplam 580 olgunun 222 sinde tümör prostatta sınırlı olup Gleason skoru 7 ve üstü olan olgu sayısı 77'dir (%35). Prostat dışı yayılım olmaksızın kapsül invazyonu gösteren olgu sayısı 21 olup Gleason skoru 7 ve üstü olgu sayısı 7'dir (%33). Prostat dışı yayılım gösteren olguları ise cerrahi sınır pozitif ve negatif olgular şeklinde ayırmışlardır. Prostat dışı yayılım gösteren ve cerrahi sınırı negatif olan olgu sayısı 119 olup bu olgulardan Gleason skoru 7 ve üstü olan olgu sayısı 72'dir (%61). Cerrahi sınırı pozitif olan olgu sayısı ise 32 olup bu 32 olgudan 24'ünün (%75) Gleason skoru 7 ve üstü değerdedir. Seminal vezikül invazyonu gösteren olgu sayısı ise 33 olup Gleason skoru 7 ve üstü olan olgu sayısı 22'dir (%66.7). Özellikle Gleason skoru 7 ve üstü olan olgulardaki yüksek oranlardaki prostat dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (48).

Partin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 133 radikal prostatektomi materyalinde seminal vezikül invazyonu gösteren olguların Gleason skoru ile karşılaştırılmasında; skor 2-4 olanlarda seminal vezikül invazyon oranı %3, skor 5 ve 6 olanlarda %4, skor 7 olanlarda %14 ve skor 8-10 olanlarda %24 olarak bulunmuştur (51).

Freedland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1687 radikal prostatektomili olgunun 135'inde seminal vezikül invazyonu saptanmıştır. Seminal vezikül invazyonu mevcut olan 135 olgunun 30'u Gleason skor 2-6, 54'ü Gleason skor 7 ve 51'ide Gleason skor 8-10'dur. Ayrıca 135 seminal vezikül invazyonu saptanan olgunun 80'inde cerrahi sınırlarda pozitiflik ve 84'ünde kapsül dışı yayılım

mevcuttur. Bu çalışmada seminal vezikül invazyonunun varlığı, yüksek Gleason skoru yanı sıra prostat dışı yayılım, cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek PSA değerleri ile ilişkili bulunmuştur (73).

Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak hem kapsül invazyonu, hem prostat dışı yayılım hemde seminal vezikül invazyonu ile Gleason grade ve Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Toplam 156 olgunun 89'unda (%57.1) kapsül invazyonu mevcuttur. Gleason skoru 2-6 olan 110 olgunun 53'ünde (%48.1) kapsül invazyonu mevcut iken, Gleason skoru 7 olan 28 olgunun 23'ünde (%82.1) ve Gleason skoru 8-10 olan 18 olgunun 13'ünde (%72.2) kapsül invazyonu saptanmıştır. Prostat dışı yayılım gösteren olgu sayısı 51 (%32.7) olup 21 (%19) olgu Gleason skor 2-6, 17 (%60.7) olgu Gleason skor 7 ve 13 (%72.2) olguda Gleason skor 8-10'dur. Seminal vezikül invazyonu gösteren olgu sayısı ise 22 (%14.1) olup 4 (%3,6) olgu Gleason skor 2-6, 7 (%25) olgu Gleason skor 7 ve 11 (%61.1) olguda Gleason skor 8-10'dur.

Lenf nodu metastaz varlığı ile yüksek Gleason skoru ve ileri evre hastalık arasındaki beklenen korelasyon literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir. Epstein ve arkadaşlarının 241 radikal prostatektomi materyali üzerinde yaptıkları çalışmada Gleason skor 2-4 olan olgularda lenf nodu metastazı saptanmazken, Gleason skor 5 ve 6 olan olgularda sırası ile %1, %2'dir. Gleason skor 7 olan olgularda bu oran %12 iken skor 8-10 olan olgularda %24'lere ulaşmıştır (23).

Partin ve arkadaşlarının benzer çalışmasında bu oranlar Gleason skor 2-4 için %1'in altında, skor 5 için %1, skor 6 için %3, skor 7 için %10 ve skor 8-10 için %20 olarak belirtilmiştir (51).

Stamey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tümördeki yüksek dereceli Gleason patterni (pattern 4-5) yüzdesi ile tümör boyutu, prostat dışı yayılım ve lenf nodu metastaz oranları arasında doğru ilişki bulunmuştur (71).

Liang ve arkadaşlarıda benzer çalışmada Gleason pattern 4 ve 5 yüzdesinin yüksekliği ile yüksek preoperatif serum PSA düzeyi, yüksek Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, prostat dışı yayılım varlığı, perinöral invazyon varlığı, ve lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (38).

156 radikal prostatektomi materyalinin değerlendirildiği bu çalışmada da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Toplam 156 olgudan 39 (%25) olgunun bölgesel lenf nodu biyopsisi mevcuttur. Bu olgulardan 2'sinde (%5,5) tümör metastazı mevcuttur. Lenf nodu metastazı içeren 2 olgunun primer Gleason patternleri 4 ve 5 olup Gleason skorları sırası ile 7 (4+3) ve 8 (5+3)'dir. Gleason skoru 2-4, 5 ve 6 olan toplam 31 olguda lenf nodu metastazı saptanmamış olup, GS 7 ve 8-10 olan olgularda (toplam 8 olgudan 2'si) ise lenf nodu metastaz oranları %25'dir. Olgu sayıları istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmek için yeterli olmasada mevcut veriler dikkat çekicidir.

Tümör volümü prostat karsinomlarında prognozu belirlemede önemli faktör olarak değerlendirilmekle birlikte klinik olarak tümör volümünü belirlemek pratikte pek mümkün değildir. Halen tümör volümü değerlendirilmesi radikal prostatektomi materyallerinde yapılmakta olup iğne biyopsileride tümör volümünü değerlendirmede sınırlı değere sahiptir.

Tümör volümünün prognostik önemi ve Gleason grade'i ile ilişkisi üzerine literatürde farklı çalışmalar dikkati çekmektedir. McNeal ve arkadaşlarının 176 radikal prostatektomi materyalinde tümör volümü üzerine yaptıkları çalışmada, tümör volümü ile kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, Gleason skoru ve lenf nodu pozitifliği arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada özellikle kritik tümör volüm değeri 12 cc'dir. Yüksek tümör volümü (12 cc ve üzeri) ile yoğun kapsül invazyonu, pozitif cerrahi sınır ve lenf nodu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (43).

Epstein ve arkadaşlarının evre T2 hastalığa sahip 185 radikal prostatektomi materyalinde yaptıkları çalışmada ise 5 yıllık takip sonucunda Gleason grade, cerrahi sınır ve tümör volümü ile hastalık progresyonu arasında yüksek korelasyon bulmuşlardır. Ancak tümör volümünün Gleason skor ve cerrahi sınır durumundan bağımsız prognostik önemi olmadığını vurgulamışlardır (20).

Bostwick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tümör volümün kanser progresyonunu belirlemede önemli bir parametre olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada tümör volümü yaklaşık 0,5 cc olan olgularda kapsül invazyonu olasılığı %10, tümör volümü 4 cc olan olgularda seminal vezikül invazyon olasılığı %10 ve tümör volümü 5 cc olan olgularda ise uzak metastaz olasılığı %10 olarak belirtilmiştir (8).

Yine McNeal ve arkadaşları tümör volümü ile differansiyasyon kaybı ve metastaz varlığı arasında güçlü bağlantı olduğunu belirtmişlerdir (42).

Tüm bu çalışmalara karşın Salomon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radikal prostatektomi sonrasında tümör volümünün prostat kanserinin progresyonunu tahmin etmede ek bilgi sağlamadığı söylenmiştir (66). Kikuchi ve arkadaşları da benzer sonuca vararak tümör volümün Gleason skorunun verdiği prognostik bilgiye ek bir katkı sağlamadığını vurgulamışlardır (33).

Bu çalışmada ise patoloji raporlarından tümör volümü bilgisi elde edilen 79 hastanın tümör volümü ile Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Gleason skor 2-6 olan 47 olgunun ortalama tümör volümü 3,3 cc, skor 7 olan 23 olgunun ortalama tümör volümü 7,0 cc ve skor 8-10 olan 9 olgunun ortalama tümör volümü ise 9,6 cc'dir.

Perinöral invazyon ise radikal prostatektomi materyallerinde sık rastlanılan bir bulgu olup tümörün gland dışına yayılımında en önemli mekanizmadır. Literatürde

perinöral invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğunu savunan yayınlar mevcuttur. Ravery ve arkadaşları perinöral invazyonun tümör progresyon ile korele olduğunu ileri sürmekle birlikte çalışmalarında perinöral invazyon varlığının diğer prognostik faktörler olan seminal vezikül invazyonu, yüksek Gleason skoru, kapsül invazyonu gibi kötü prognostik faktörleride içine alacak şekilde multivariate analizi yapılmadığı dikkati çekmektedir (57). Van Der Ouden ve arkadaşları, Maru ve arkadaşları, Ito ve arkadaşları ise multivariate analizler sonucu perinöral invazyonun tümör progresyonu ile ilişkisi olmadığını söylemişlerdir. Ayrıca radikal prostatektomi materyalinde perinöral invazyonun hemen hemen her zaman bulunduğunu, yararlı bir prognostik faktör olmadığını ve dolayısı ile patoloji raporlarında perinöral invazyonu yazmadıklarını bildirmişlerdir (81, 40, 27).

156 radikal prostatektomi materyalinden oluşan bu çalışmada ise perinöral invazyon gösteren olguların göstermeyen olgularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek Gleason skoruna sahip oldukları dikkati çekmektedir. Ancak tümör progresyonu ile perinöral invazyon ilişkisi çalışma kapsamının dışında olduğu için değerlendirilmemiştir.

Prostat karsinomlarında adezyon moleküllerinden E-cadherin ve Catenin ailesi üzerine yapılan pek çok çalışmada adezyon moleküllerindeki kayıp ile yüksek Gleason skoru ve tümör progresyonu arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bu araştırmalardan Kallakury ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 112 radikal prostatektomi materyalinde alfa-catenin, beta-catenin, p120CTN, E-cadherin, CD44 ekspresyonu ile Gleason grade ve evre arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. Çalıştıkları tüm adezyon moleküllerinde %5 ile %49 arasında ekspresyon kaybı saptamışlardır. Saptanan ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (Gleason skor 7 ve üstü) ve ileri evre hastalık arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (31).

Rubin ve arkadaşlarının klinik olarak lokalize 325 ve hormonal tedaviye cevapsız metastatik tümörü olan 97 prostat karsinomu olgusunda doku mikroarray yöntemi

kullanarak yaptıkları çalışmada E-cadherin ekspresyonundaki kayıp ile cerrahi sınır pozitifliği, yüksek Gleason skoru, yüksek PSA değeri ve geniş tümör boyutu ile anlamlı ilişki bulmuşlardır. Ancak prostat dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu ile E-cadherin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Lokalize tümöre sahip olgularda E-cadherin ekspresyon kaybı %18 iken hormonal tedaviye dirençli metastatik olgularda ise bu oran %10 olarak bulunmuştur (39).

Umbas ve arkadaşlarının 47 radikal prostatektomi ve 45 TUR-prostatektomi materyali üzerinden yaptıkları çalışmada toplam 92 olgunun 47'si klinik olarak lokalize tümöre sahip iken 45 olgu metastatiktir. Taze donmuş dokular kullanılarak E-cadherin ekspresyonu değerlendirilmiş ve %45-75 oranında ekspresyon kaybı saptanmıştır. E-cadherin ekspresyon kaybı ile Gleason grade, evre ve metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (76). Yine Umbas ve arkadaşlarının yaptıkları ve yine taze doku üzerinden E-cadherin ekspresyonunu değerlendirdikleri bir başka çalışmada E-cadherin ekspresyon kaybı oranları %63-76 olarak bulunmuştur. E-cadherin ekspresyon kaybı ile Gleason grade, evre, metastaz varlığı yanı sıra sağkalım oranları arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre yüksek Gleason skoruna sahip, ileri evre ve metastatik olgularda diğer olgulara göre anlamlı derecede E-cadherin ekspresyon kaybı saptanmıştır (77).

Cheng ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, 58 radikal prostatektomi materyalinde E-cadherin ekspresyon kaybını formalin fiske dokular üzerinde araştırmışlardır. Ekspresyon kaybı için cut-off düzeyini %80 ve altı olarak değerlendirmişler ve sonuçta %50-78 oranında E-cadherin ekspresyon kaybı saptamışlardır. Ekspresyon kaybı ile Gleason skor ve metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (14).

Richmond ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada ise E-cadherin ekspresyon kaybı oranları %56 olarak bulunmuş ve ekspresyon kaybı ile Gleason skor, tümör volümü, metastaz varlığı ve sağkalım oranları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak yapılan multivariate analizlerinde bu faktörler arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (60).

Literatürde E-cadherin ekspresyonu ile farklı sonuçlar saptanan yayınlarda mevcuttur. Bu çalışmalardan DeMarzo ve arkadaşlarının 76 radikal prostatektomi materyali üzerinde yaptıkları ve E-cadherin ekspresyonu için cut-off değerinin %70 olarak belirledikleri çalışmada ise ekspresyon kaybı ile Gleason skor ve evre arasında anlamlı ilişki saptanmış ancak bu ilişki metastaz varlığı ile gösterilememiştir. Aynı çalışmada multivariate analizleri ile yüksek Gleason skoru ve yüksek serum PSA değerleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (18).

Kuczyk ve arkadaşlarının 67 radikal prostatektomi materyalinde yaptıkları çalışmada ise E-cadherin ekspresyon kaybı için cut-off değerini %40 olarak belirlemişler ve sonuçta E-cadherin ekspresyon kaybı oranlarını %19 olarak bulmuşlardır. Ekspresyon kaybı ile Gleason skor, evre ve metastaz varlığı arasında ne univariate ne de multivariate çalışmalarında anlamlı sonuç elde etmemişlerdir (34). Literatürde buna benzer çalışmalarda E-cadherin ekspresyon kaybı ile Gleason skor, evre, tümör volümü yada sağ kalım oranlarında anlamlı ilişki saptanmayan yayınlarında genel olarak E-cadherin ekspresyon kaybını değerlendirmek için belirlenen cut-off değerinin düşük olması önemli etken olarak görülmektedir. Ayrıca ekspresyon kaybı oranlarındaki farklılığın bir diğer nedeninin ise doku tespiti için farklı yöntemlerin (Frozen/Formaldehit) kullanılması olduğu düşünülmektedir.

Pan ve arkadaşları ise E-cadherin ekspresyon kaybı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (50).

Kallakury ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada ise E-cadherin, beta catenin, alfa catenin ve p120ctn ekspresyon kaybı ile ileri patolojik evre ve anöploidi arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (32).

Sasaki ve arkadaşlarının çalışmasında ise prostat kanser hücrelerinde E-cadherin ekspresyon kaybına beta-catenin'nin nükleer ve sitoplazmik seviyedeki ekspresyon artışının eşlik ettiği vurgulanmıştır (85). Benzer şekilde Verras ve arkadaşları ise

beta-catenin yada E-cadherin molekülündeki serin/treonin aminoasitlerinin fosforilasyonunun cadherin-catenin kompleksinin stabilitesini arttırdığını oysa beta-catenin molekülündeki tirozin aminoasitinin fosforilasyonunun hücrede E-cadherin kaybına ve serbestleşen beta-catenin molekülünün sitoplazmik alanda birikimine yol açtığını söylemişlerdir. Özellikle Wnt sinyali yolunun anahtar komponenti olan beta-catenin molekülünün prostat kansinomu gelişimindeki önemine vurgu yapılmıştır. E-cadherin kaybı sonucu sitoplazma ve nükleusta biriken beta-cateninin androjen reseptörleri ile etkileşimi ve androjen reseptör aktivitesinde artışa neden oldukları belirtilmiştir (45).

156 radikal prostatektomi materyalinde doku mikroyarray yöntemi ile E-cadherin ve beta-catenin ekspresyonunun immünhistokimyasal olarak değerlendirildiği bu çalışmada E-cadherin ve beta-catenin için boyanma yüzdeleri değerlendirilmesinde cut-off değeri %80 olarak kabul edilmiştir. Toplam 156 olgudan 47 (%30.1) olgunun E-cadherin ile ekspresyon kaybı gösterdiği saptanmış olup 79 (%50,6) olguda Beta-catenin ekspresyon kaybı dikkati çekmiştir. E-cadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. Ancak bu ilişki Gleason skor 2-4, skor 5-6 ve skor 7 arasında mevcut değildir. Seminal vezikül invazyonu ile E-cadherin ekspresyon kaybı arasında da anlamlı ilişki dikkati çekmektedir. Ancak E-cadherin ekspresyonu kapsül invazyonu ve prostat dışı yayılım ile korelasyon göstermemektedir. E-cadherin ile boyanma şiddetine bakıldığında yüksek Gleason skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Beta-catenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Ancak Gleason skor 2-6, skor 7 ve kapsül invazyonu ile beta-catenin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki mevcut değildi. Beta-catenin boyanma şiddetleri arasında ise 0/+1 grup ile +2/+3 grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak hiç boyanmayan grup skor +1, +2, +3 olan grupla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

6. SONUÇ

1) Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak E-cadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.009$). Gleason skor 8-10 olan olgulardaki E-cadherin ekspresyon kayıp oranları, skor 7 ve skor 2-6 olan olgulara göre anlamlı derecede yüksektir. Gleason skor 7 ve skor 2-6 olan olgular arasında ise E-cadherin ekspresyon kayıp oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

2) E-cadherin ekspresyon kaybı ile seminal vezikül invazyonu arasındada istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0.001$). Seminal vezikül invazyonu pozitif olan olgular, negatif olan olgulara göre daha yüksek oranda E-cadherin ekspresyon kayıp oranlarına sahiptir.

3) E-cadherin ekspresyon kaybı ile kapsül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4) E-cadherin ile boyanma şiddetleri 0/+1 olan olguların, +2/+3 olan olgulara göre daha yüksek Gleason skoruna sahip oldukları görülmüş olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.030$). Ayrıca E-cadherin ile hiç boyanmayan olgularla ile skoru +1, +2, +3 olan olgular arasında da anlamlı fark bulunmuş olup boyanma şiddeti skor 0 olan olguların diğer olgulara göre daha yüksek Gleason skoruna sahip oldukları görülmüştür.

5) Beta-catenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.005$). Gleason skor 8-10 olan olguların E-cadherin ekspresyon kayıp oranları, skor 7 ve skor 2-6 olan olgulara göre anlamlı derecede yüksektir. Gleason skor 7 ve skor 2-6 olan olgular arasında ise E-cadherin ekspresyon kayıp oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

6) Beta-catenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru yanı sıra seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p < 0.001$). Seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım gösteren olgular, seminal vezikül invazyonu saptanmayan ve prostat dışı tümör yayılımı olmayan olgulara göre daha yüksek oranda E-cadherin ekspresyon kayıp oranlarına sahiptir.

7) Beta-catenin ekspresyon kaybı ile kapsül invazyonu arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

8) Beta-catenin ile boyanma şiddetleri 0/+1 olan olgular ile +2/+3 olan olgular arasında Gleason skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak skoru 0 olan olgular ile skoru +1, +2, +3 olan olgular arasında da anlamlı fark bulunmuş olup boyanma şiddeti skor 0 olan olgular diğer olgulara göre daha yüksek Gleason skoruna sahip oldukları görülmüştür.

9) Kapsül invazyonu, seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon, prostat dışı yayılım varlığı ve tümör volümü ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

10) Lenf nodu metastazı ile Gleason skoru arasında çalışmamızdaki metastatik lenf noduna sahip olgu sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır.

11) Prostat volümü ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

7. ÖZET

Gleason grade'i 40 yılı aşan süre boyunca prostat karsinomunun en önemli prognostik faktörü olmuştur. Patoloji dünyasında bu kadar uzun süre, bazı küçük modifikasyonlar dışında varlığı sürdürebilen tek gradeleme sistemi olan Gleason grade'i bu çalışmanın tam merkezinde yer almaktadır.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2003-2008 yılları arasındaki 156 radikal prostatektomi olguları ele alınıp, Gleason skorları ile diğer prognostik faktörler ve adezyon moleküllerinden E-cadherin ve Beta-catenin ekspresyonları arasındaki ilişki çalışılmıştır.

Doku mikroyarray yöntemi ile immünhistokimyasal olarak değerlendirilen E-cadherin ve Beta-catenin ekspresyonlarının özellikle yüksek Gleason skoruna sahip olgularda anlamlı derecede kayba uğradığı saptanmıştır. Ayrıca bu iki adezyon molekülünde ekspresyon kaybı gösteren olguların daha sık seminal vezikül invazyonu ve daha sık prostat dışı yayılım gösterdiği dikkati çekmiştir. Tüm bu bulgular literatür ile uyumlu olarak hem E-cadherin hemde Beta-catenin'nin ekspresyon kaybının prostat karsinomu progresyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgulara ek olarak kapsül invazyonu, seminal vezikül invazyonu, prostat dışı yayılım varlığı, perinöral invazyon ve tümör volümü gibi prognostik faktörlerin Gleason skoru ile ilişkili oldukları gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma prostat karsinomlarında adezyon molekülleri ve diğer prognostik faktörler ile Gleason grade'i arasındaki anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir.

8. SUMMARY

Gleason Grading System has been the most significant prognostic factor of prostatic carcinoma for over forty years. The Gleason grading system, which has not changed in years with only a few modifications in pathology.

In this study, gleason grading system, as well as other prognostics factors and two adhesion molecules E-cadherin and Beta-catenin expressions were investigated in cases with radical prostatectomy in Gazi University, Faculty of Medicine faculty between 2003 and 2008.

E-cadherin and Beta-catenin expressions, evaluated by immunohistochemistry with tissue microarray analyses, were significantly decreased in cases with high gleason grading scores. In addition; expression of adhesions molecules were reduced in cases with invasion of seminal vesicle and outside the prostate. All these findings were consistent with recent literature, and indicate that decreased expression of E-cadherin and Beta-catenin may play a role in progression of prostatic carcinoma.

It has been showed in this study that the prognostic factors like capsular invasion, invasion to seminal vesicle, invasion outside the prostate, perineural invasion and tumor size were correlated with high Gleason grading system scores.

Finally; we found that there was a considerable relationship between adhesion molecules, other prognostic factors and Gleason Grading System.

9. KAYNAKLAR

- 1) Alberto A, Antunes, Katia R. Leite, Marcos F. Dall'Oglio et al. Prostate Biopsy: is age important for determining the pathological features in prostate cancer? International Braz J Urol. 2005; 31 (4): 331-337.
- 2) Alers JC, Rochat J, Krijtenburg PJ et al. Identification of genetic markers for prostatic cancer progression . Lab Invest 2000;80(6):931-942.
- 3) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures Atlanta, GA: American Cancer Society,2007.
- 4) Angelo M DeMorza, William G Nelson, William B Isaacs, Jonathan I Epstein. Pathological and molecular aspect of prostate cancer. Lancet 2003;361:955-964.
- 5) Aprikian AG, Zhang ZF, Fair WR. Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients. Cancer 1994;74(6):1768-1777
- 6) Athanase Billis, Luis A. Magna, Mariana M. Lira et al. Relationship of age to outcome and clinicopathologic findings in men submitted to radical prostatectomy. International Braz J Urol. 2005; 31 (6): 534-540.
- 7) Attard G, Clark J, Ambrosine L et al. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. Oncogene 2008;27(3):253-263.
- 8) Bostwick DG, Graham SD, Napalkov P, Abrahamsson PA et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumour volume-based prognostic index. Urology 1993, 41:403-411.

- 9) Brewster SF, Oxley JD, Trivella M, Abbott CD, Gillatt DA. Preoperative p53, bcl-2, CD44 and E-cadherin immunohistochemistry as predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy. J Urol 1999;161:1238-1243
- 10) Brewster SF, Oxley JD, Trivella M, Abbott CD, Gillatt DA. Preoperative p53, bcl-2, CD44 and E-cadherin immunohistochemistry as predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy. J Urol 1999;161:1238-1243
- 11) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol. 1993; 150(3): 797-802.
- 12) Carter HB, Piantadosi S, Issacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. J Urol 1990; 143:742-746
- 13) Carter HB. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders 2002;3055-3079.
- 14) Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TP, et al. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer. Am J Pathol 1996;148:1375-1380.
- 15) Cooner W H, Mosley B R, Rutherford C L J 1988 Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostatic cancer. J Urol 139: 758-761
- 16) De Marzo AM, Knudsen B, Chan-Tack K, Epstein JI: E-cadherin expression as a marker of tumour aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. Urology 1999, 53:707-713.

- 17) Deliveliotis C, Skolarikos A, Karayannis A et al. The prognostic value of p53 and DNA ploidy following radical prostatectomy. *World J Urol* 2003;21(3):171-176.
- 18) DeMarzo AM, Knudsen B, Chan Tack K, et al. E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. *Urology* 1999;53:707-713.
- 19) Eble J N, Sauter G, Epstein J I et al, 2004 Pathology and genetics: Tumors of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumors IARC Press, Lyon, 160-215
- 20) Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumour volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993, 149:1478-1481.
- 21) Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4*. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders 3025-3037, 2002.
- 22) Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company 2005;1023-1058.
- 23) Epstein JI. The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1998B;16(3):124-128

- 24) Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med* 227:852-859, 2002.
- 25) Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet* 2003; 361: 859-64.
- 26) Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70:2861-2869, 1992
- 27) Ito K, Nakashima J, Mukai M, Asakura H, Ohigashi T, et al. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2003;70:297-302.
- 28) Jemal A, Siegel R, Ward E et al. 2006 Cancer statistics, 2006 *CA Cancer J Clin* 56: 106-130
- 29) Jonathan I Epstein, Mahul Amin, Liliane Boccon-Gibod, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scandinavian J Urology and Nephrology Supplement* 2005;216: 34-63.
- 30) Jonathan I. Epstein, MD, William C. Allsbrook, Jr, MD, Mahul B. Amin, MD, The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-1242.
- 31) Kallakury B V S, Sheehan C E, Ross J S. Co-downregulation of cell adhesion proteins alpha and beta catenins, p120CTN, E-cadherin, and CD44 in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2001; 32:849–855.

- 32) Kallakury B V S, Sheehan C E, Winn-Deen E et al. Decreased expression of catenins (alpha and beta), p120 CTN, and Ecadherin cell adhesion proteins and E-cadherin gene promoter methylation in prostatic adenocarcinomas. *Cancer* 2001; 92:2786–2795.
- 33) Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M: Is tumour volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004, 172(2):508-11.
- 34) Kuczyk M, Serth J, Machtens S, et al. Expression of E-cadherin in primary prostate cancer. Correlation with clinical features. *Br J Urol* 1998;81:406-412.
- 35) Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol*. 1989 ;141(4):873-9.
- 36) Lee F, Siders D B, Torp-Pedersen S T 1991 Prostate Cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison . *Cancer* 67: 1132-1142
- 37) Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1039-1046.
- 38) Liang Cheng, Darrell D. Davidson, Haiqun Lin, et al. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predict survival after radical prostatectomy. *Cancer* 2007;110:1967-1972.
- 39) Mark A. Rubin, Neil R. Mucci, Jay Figurski et al. E-cadherin expression in prostate cancer: A broad survey using high-density tissue microarray technology. *Human Pathol* 2001;32:690-697.

- 40) Maru N, Ohori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Human Pathol* 2001;32:828-833.
- 41) McMenamin M.E., Soung P., Perera S., Kaplan I., Loda M., Sellers W.R.: Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res.* 1999;59 : 4291–4296.
- 42) McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, et al. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986. I:60-63.
- 43) McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990;14:240-247.
- 44) McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1351-1360.
- 45) Meletios Verras, Zijie Sun, et al. Role and regulation of Wnt signaling and Beta-catenin in prostate cancer. *Cancer* 2006;237;22-32.
- 46) Mosse CA, Magni-galluzi C, Tsuzuki T, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg athol* 2004;28:394-398
- 47) Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, et al. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol.* 1997;158:1127-1130.

- 48) Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154:1818-1824
- 49) Pan CC, Potter SR, Partin AW, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:563–569.
- 50) Pan Y, Matsuyama H, Wang N, et al. Chromosome 16q24 deletion and decreased E-cadherin expression: Possible association with metastatic potential in prostate cancer. *Prostate* 1998;36:31-38.
- 51) Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
- 52) Perner S, Mosquera J-M, Demichelis F et al. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):882-888.
- 53) Pienta K.J.: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma of the Prostate, in Campbell's Urology, eds. Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 3, Chapter 80, pp. 2489-2495 1998
- 54) Pienta K.J.: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma of the Prostate, in Campbell's Urology, eds. Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 3, Chapter 80, pp. 2489-2495 1998

- 55) Pienta KJ. Etiology, Epidemiology, and prevention of carcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retrik AB, Vaughan ED Jr, et al, eds. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2489-2496, 1998.
- 56) Prowatke I, Devens F, Benner A et al. Expression analysis of imbalanced genes in prostate carcinoma using tissue micro-arrays. Br J Cancer 2007;96(1):82-88.
- 57) Ravery V, Boccon-Gibod LA, Meulemans A, Dauge-Geffroy MC, et al. Predictive value of pathological features for progression after radical prostatectomy. Eur Urol 1994;26:197-201.
- 58) Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retrik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders 2002;3003-3024.
- 59) Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA: Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2003, 9:661-8.
- 60) Richmond PJ, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A, et al. Aberrant E-cadherin and alpha catenin expression in prostate cancer: Correlation with patient survival. Cancer Res 1997;57:189-193.
- 61) Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991: Tables and Graphs. NIH publication 94-2789. Bethesda: National Cancer Institute; 11, 1994.

- 62) Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby 2004;1361-1411.
- 63) Ross JS, Sheahan CE, Hayner-Buchan AM et al. Prognostic significance of HER-2/neu gene amplification status by fluorescence in situ hybridization of prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79(11):2162-2170.
- 64) Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Advances in Anatomic Pathology* 2002; 9(2): 115-128.
- 65) Ruska KM, Partin AW, Epstein JI, et al. Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology* 1999; 53:1179-1183
- 66) Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Irani J, De La Taille A, Saint F, et al.: Prognostic significance of tumour volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol* 2003, 3(1): 39-44.
- 67) Sandhu DP, Munson KW, Benghiat A, et al. Natural history and prognosis of prostate carcinoma in adolescents and men under 35 years of age. *Br J Urol* 1992;69:525-529.
- 68) Schaid D.J.: The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Human Molecular Genetics*. 2004;13: R103-R121.

- 69) Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ, et al. Prostate cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al, eds. Clinical Oncology. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:1823-1884
- 70) Stamey T.A., Mc Neal J.E.: Adenocarcinoma of the Prostate. In: Campbell's Urology. Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D. (Eds.). 6th Ed. WB Saunders Co. 1159-1221. 1992
- 71) Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol 2000;163:1155-1160.
- 72) Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study J Natl Cancer Inst 2000;92:1910-1917.
- 73) Stephen J. Freedland, William J. Aronson, Joseph C. Presti, Jr Christopher L. Amling, Predictors of Prostate-Specific Antigen Progression among Men with Seminal Vesicle Invasion at the Time of Radical Prostatectomy. Cancer 2004; 100:1633-1638.
- 74) The Department of Defense Center for Prostate Disease Research. Oncology (Williston Park). 1999;13:1336,1339-1340.
- 75) Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. J Urol 1997;158:131-137.

- 76) Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:5104-5109.
- 77) Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, et al. Decreased E-cadherin expressions is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994;54:3929-3933.
- 78) Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer . *Cancer Res* 1994;54:3929-3933.
- 79) Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Xue Y, Debruyne FM, Schalken JA: Relation between aberrant alpha-catenin expression and loss of E-cadherin function in prostate cancer. *Int J Cancer* 1997, 74:374-377.
- 80) Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, Carter BS, Karthaus HF, Schaafsma HE, et al.: Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high- grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992, 52:5104-5109.
- 81) Van den Ouden D, Hop WC, Kranse R, Schroder FH. Tumour control According to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997;79:203-211.
- 82) W. Birchmeier, J. Behrens, Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness, *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1198; 11-26

- 83) Wernert N, Albrech M, Sesterhenn I, et al. The “female prostate”: localiton, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. Eur Urol 22:64-69, 1992.
- 84) Winkelstein W.Jr., Ernster R.: Epidemiology and etiology. In Murphy GP (Ed.). Prostate Cancer. Littleton, Massachussets, PGS Publishing, 1-17, 1979.
- 85) Y. Sasaki, H. Lin, P. L. Morin, D.L. Longo, Truncation of the extracellular region abrogrates cell contact but retains the growth-suppressive activity of E-cadherin. Cancer Res 2000;60:7057-7065.