



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PROSTAT KARSİNOMU TANISI ALMIŞ HASTALARIN
RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNİN,
TÜMÖRÜN HİSTOLOJİK DERECEİ, HIGH GRADE
PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ, BAZAL HÜCRE
HİPERPLAZİSİ VE GRANÜLOMATÖZ PROSTATİT
AÇISINDAN
TRU-CUT BİYOPSİ ÖRNEKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. YÜCEL KARAASLAN

UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. MUSTAFA KÖSEM

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROSTAT KARSİNOMU TANISI ALMIŞ HASTALARIN
RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNİN,
TÜMÖRÜN HİSTOLOJİK DERECEİ, HIGH GRADE
PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ, BAZAL HÜCRE
HİPERPLAZİSİ VE GRANÜLOMATÖZ PROSTATİT
AÇISINDAN
TRU-CUT BİYOPSİ ÖRNEKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. YÜCEL KARAASLAN
UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. MUSTAFA KÖSEM

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Patoloji Ana Bilim Dalı

Tez Sahibi : Yücel Karaaslan

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Prostat karsinomu tanısı almış hastaların radikal prostatektomi materyallerinin, tümörün histolojik derecesi, high grade prostatik intraepitelyal neoplazi, bazal hücre hiperplazisi ve granüloamatöz prostatit açısından tru-cut biyopsi örnekleri ile karşılaştırılması.

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Ret*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .../.../2023 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

.../.../2023

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları, kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.05.2022 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih : / / 2023

Yücel Karaaslan

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda konunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar olan süreçte yardım ve desteğini sunan, ihtisasım boyunca öğrenimime katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Mustafa KÖSEM'e, eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bir patolog olarak yetişmeme katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Fahri YILMAZ'a, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız uzman ve asistan hekimlere, laboratuvar arkadaşlarıma, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, kıymetli eşim ve canımın yarısı çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yücel Karaaslan

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Emriyolojisi.....	3
2.2. Prostat Anatomisi	3
2.3. Prostat Histolojisi	5
2.4. Prostat Patolojileri.....	6
2.4.1. Nodüler hiperplazi.....	6
2.4.2. Prostatit	6
2.4.3. Non spesifik granülomatöz prostatit	6
2.4.4. Tümör benzeri lezyonlar	7
2.4.5. Benign prostatik atrofi.....	7
2.4.6. Bazal hücre hiperplazisi	7
2.4.7. Ürotelyal metaplazi	7
2.4.8. Sklerozan adenozis.....	8

2.4.9. Adenozis.....	8
2.4.10. İntraduktal proliferatif lezyonlar	8
2.4.10.1. High grade prostatik intraepitelyal neoplazi	8
2.4.10.2. Minimal adenokarsinom ve atipik small asiner proliferasyon	8
2.4.10.3. İntraduktal karsinom	9
2.4.11. Kanserler	9
2.4.11.1 Genel özellikleri	9
2.4.11.3. Patolojik özellikler	10
2.4.11.4. Asiner adenokarsinom.....	10
2.4.11.5. Duktal adenokarsinom	10
2.4.12. Derecelendirme	11
2.4.13. Tanı ve tarama yöntemleri	13
2.4.13.1. Prostat spesifik antijen (PSA)	13
2.4.13.2. Parmakla rektal muayene (PRM)	14
2.4.13.3. Prostat biyopsisi	14
2.4.14. Prostat kanserinde tedavi	15
2.4.14.1. Aktif izlem ve bekle-gör:	15
2.4.14.2. Radikal prostatektomi	16
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Olgı Seçimi.....	17
3.2. Değerlendirme.....	17
3.2.1. Gleason skoru ve grade grup.....	17
3.2.2. BHH varlığı.....	17
3.2.3. HPIN varlığı	17
3.3. İstatistiksel Yöntemler	18

4. BULGULAR.....	19
4.1. Grade Grup Değerlendirmesi	19
4.2. HPIN Varlığı	25
4.3. BHH Varlığı	28
4.4. TCİB 'de GG1 Tümörü Olan Hastalara Ait Yaş, PSA Değeri ve RP Yapılana Kadar Geçen S�reler	29
4.5. Granülomatoz Prostatit.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AIP: Atipik intraduktal proliferasyon
AMACR: α -Metilaçil-CoA rasemaz
ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon
BHH: Bazal hücre hiperplazisi
SZ: Santral zon
GG: Grade grup
GP: Granülomatöz prostatit
GS: Gleason skoru
GSU: Gleason skor upgrade
IDC-P: Prostatik intraduktal karsinom
ISUP: International Society of Urological Pathology
HMWCK: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
HPIN: High grade prostatik intraepitelyal neoplazi
Kİ: Kronik inflamasyon
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
NSGP: Non spesifik granülomatöz prostatit
PCA : Prostat kanseri
PRM: Parmakla rektal muayene
PSA: Prostat spesifik antijen
PSAP: Prostat spesifik asit fosfataz
PZ: Periferik zon
RP: Radikal prostatektomi
SMA: Düz kas aktini
TCİB: Tru-cut iğne biyopsi
TRUS: Trans rektal ultrasonografi
TZ: Transizyon zonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1:Prostatın koronal kesit diyagramı	4
Şekil 2. 2: Prostatın sagittal kesti diyagramı.....	4
Şekil 2. 3 : Gleason paternleri (The American Journal of Surgical Pathology 2016 kaynağından alıntılanmıştır).....	12



TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1: Grade Grup sistemi (DSÖ 2016)	13
Tablo 2. 2: D'Amico risk sınıflaması	15
Tablo 4. 1: TCİB ve RP materyallerinde histolojik grade dağılımı	24
Tablo 4. 2: TCİB ve RP materyalleri arasındaki histolojik grade uyumu	24
Tablo 4. 3: TCİB ve RP materyalleri arasındaki histolojik grade'e göre uyum karşılaştırması	25
Tablo 4. 4: TCİB ve RP materyallerinde görülen HPIN sayıları	27
Tablo 4. 5: TCİB ve RP materyallerinde HPIN'li kadran ve blok sayıları korelasyonu	27
Tablo 4. 6: TCİB ve RP materyallerinde BHH dağılımı	28
Tablo 4. 7: TCİB ve RP materyallerinde BHH'li kadran ve blok sayılarının korelasyonu	29
Tablo 4. 8: TCİB'de GG1 olan hastalarda, RP sonrası GSU olan ve GG1 olarak kalan hastalardaki PSA, yaş ve RP yapılana kadar geçen süre yönünden karşılaştırma sonuçları	30

RESİM LİSTESİ

Resim 4. 1: TCİB'de GG1 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX10).....	19
Resim 4. 2: Resim 4.1'deki hastanın RP materyalinde GG1 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX20)	19
Resim 4. 3: TCİB'de GG2 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX10).....	20
Resim 4. 4: Resim 4.3.'deki hastanın RP materyalinde GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)	20
Resim 4. 5: TCİB'de GG3 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40).....	21
Resim 4. 6: Resim 4.5.'deki hastanın RP materyalinde GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)	21
Resim 4. 7: TCİB'de GG4 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40).....	22
Resim 4. 8: Resim 4.7.'deki hastanın RP materyalinde GG4 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX20)	22
Resim 4. 9: TCİB'de GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40).....	23
Resim 4. 10: Resim 4.9.'daki hastanın RP materyalinde GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)	23
Resim 4. 11: RP materyalinde HPIN odağının histopatolojik görünümü (H&EX40).....	26
Resim 4. 12: RP materyalinde BHH'nin histopatolojik görünümü (H&EX20).....	28
Resim 4. 13: RP materyalinde GP saptanan vakanın histopatolojik görünümü (H&EX10).....	31
Resim 4. 14: Granülomatöz Prostatitte mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu (H&EX40).....	31

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Tru-cut iğne biyopsisi(TCİB) prostat kanserinin tanı, radikal prostatektomi(RP) de, temel tedavi tönemidir. TCİB’de alınan örneklerin lezyonu tam temsil edememe ihtimali ve alanın küçüklüğü nedeniyle tanıda ortaya çıkabilecek yanılmalar ve yanlış tedavi ihtimali, TCİB’nin handikaplarıdır. Prostat karsinom(PCA)’larında histolojik grade’in tedaviyi yönlendirmedeki öneminin yanı sıra, high grade prostatic intra epitelyal neoplazi (HPIN), kanserin öncü lezyonu olması, bazal hücre hiperplazisi (BHH) ise, özellikle TCİB’inde PCA ile karışabilmesi nedeniyle, TCİB materyallerinin histopatolojik değerlendirmesinde önemlidir. TCİB ve RP arasındaki tanı uyumu, doğru tedavi şeklini belirlemede önemlidir. Bu çalışma ile TCİB sonucu PCA tanısı almış ve RP uygulanmış olgularda, TCİB ve RP materyalleri arasındaki neoplastik ve bazı non-neoplastik tanıların uyumlarını ve TCİB’nin PCA’nun tanı ve tedavisini yönlendirmedeki rolünü ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde Ocak 2018-Ekim 2022 tarihleri arasındaki TCİB ile PCA tanısı konulmuş ve RP yapılmış 93 hasta çalışmaya alındı. Doku takibi sonrasında hazırlanan Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirildi.

BULGULAR: Grade Grup (GG) değerlendirmesi açısından, RP yapılan hastaların % 61,3’ü, TCİB tanıları ile uyumlu bulundu. Bu uyum, TCİB’de GG5 tanısı alan hastalarda en yüksek iken, GG3’de %33, GG4’de %16.7 ile en düşük orandaydı. Çalışmamızda TCİB’de HPIN görülme oranı %24,7, RP materyallerinde %79,5 bulundu. TCİB örneklerinde hiç BHH görülmedi. RP materyallerinde ise, BHH oranı %48,3’tü. TCİB’lerde %1,07, RP materyallerinde ise, %6,4 oranında nonspesifik granüloamatöz prostatit (GP) saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda, olguların %39,4’ünde, TCİB ile RP materyalleri arasında uyumsuzluk vardır. Bu nedenle, özellikle GG1 olgularda, TCİB ile örneklenememiş alanlarda, daha yüksek dereceli tümör odakları olabileceği (çalışmamızda toplam over grade %34) göz ardı edilmemelidir. TCİB materyallerinde HPIN’nin yaygın görülmesi, olguda PCA riskinin arttığının bir belirtici olarak değerlendirilebilir. TCİB’de PCA ile karıştırılma riski taşımaya rağmen, çalışmamızda BHH’nin, PCA ile ilişkisi olduğuna dair bir bulgu saptamadık. TCİB, RP’de daha sık izlenen GP’in etyolojisinde rol oynuyor görünmektedir.

AnahtarKelimeler: Tru-cut iğne biyopsi, radikal prostatektomi, prostat kanseri

ABSTRACT

Comparison of radical prostatectomy and tru-cut biopsy materials of patients with diagnosed of prostate acinar adenocarcinoma in respect to histological grade, high grade prostatic intraepithelial neoplasia, basal cell hyperplasia and granulomatous prostatitis.

AIM: Tru-cut needle biopsy (TCIB) is the main diagnosis method, and radical prostatectomy (RP) is the main treatment method of prostate cancer. Mistakes that may occur in diagnosis and misdirection of the patient to the wrong treatment are the handicaps of TCIB. In addition to the importance of histological grade in guiding the treatment in PCA, high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia (HPIN) is a precursor lesion of cancer, and basal cell hyperplasia (BCH) is important in the histopathological evaluation of PCA materials, especially because it can be confused with PCA in TCIB. Diagnostic concordance between TCIB and RP is important to determine the correct treatment modality. In this study, we aimed to reveal the concordance of neoplastic and some non-neoplastic diagnoses between TCIB and RP materials, and the role of TCIB in guiding the diagnosis and treatment of PCA in cases diagnosed with PCA as a result of TCIB and undergone RP.

MATERIALS AND METHODS: In our clinic, 93 patients who were diagnosed with PCA and had RP between January 2018 and October 2022 were included in the study. Hematoxylin-Eosin (H&E) stained preparations prepared after tissue follow-up were evaluated under the light microscope.

RESULTS: In terms of Grade Group (GG) evaluation, 61.3% of the patients who underwent RP were found to be compatible with the diagnoses of TCIB. While this concordance was highest in patients diagnosed with GG5 in TCIB, it was the lowest with 33% in GG3 and 16.7% in GG4. In our study, the incidence of HPIN was found to be 24.7% in TCIB and 79.5% in RP materials. In RP materials, the BHH rate was 48.3%. Nonspecific granulomatous prostatitis (NGP) was detected at a rate of 1.07% in TCIB and 6.4% in RP materials.

CONCLUSION: In our study, 39.4% of the cases had an incompatibility between TCIB and RP materials. Therefore, it should not be ignored that there may be higher grade tumor foci (total upgrade 34% in our study), especially in GG1 cases, in areas that could not be sampled by TCIB. The prevalence of HPIN in TCIB materials can be considered as an indicator of an increased risk of PCA in the case. Despite the risk of confusion with PCA in TCIB, we did not find any evidence of a relationship between BHH and PCA. TCIB seems to play a role in the etiology of GP, which is more common in RP.

Keywords: Needle biopsy, radical prostatectomy, prostate cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir ve dünya genelinde tüm kanser vakalarının %7,1'inden sorumludur (Welch ve Albertsen, 2020). Bu nedenle zamanında tanı ve tedavi önemlidir. Erken tanı için PSA taraması, parmakla rektal muayene (PRM), Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekebilir. Şüpheli hastalarda tanıyı kesinleştirmek için biyopsi yapılır. Ürolog için birkaç biyopsi tekniği mevcuttur (Jamal ve ark., 2023). Bunlardan TRUS rehberliğinde 12 adet TCİB mevcut standart örnekleme şeklidir (Stewart ve ark., 2001).

Prostat kanserinin derecesini belirlemede standart sistem Gleason skorlama (GS) sistemidir. Ayırca 2014 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından yapılan toplantıda GS'nun beş ayrı GG'a ayrılması kabul edildi. GS7 olan hastalardaki patern 4 miktarı prognoz açısından önemlidir. Bu gruplama sistemi sayesinde GS7 olan vakalar prognoz açısından farklı iki grupta ele alındı (Epstein ve ark., 2021). RP materyallerinde belirlenen GG, hastalık progresyonunu tahmin etmede kabul edilen parametredir. TCİB'deki tümörün GG'u ile, RP materyalindeki nihai GG arasında önemli değişiklikler olabileceği bilinmektedir. Bundan dolayı bir kısım hastalarda kür sağlanabilecek tedavi şekillerinin gecikmesine, bazı hastalarda ise gereksiz tedavi protokolleri uygulanmasına sebep olabilmektedir (Gleason, 1966).

Kanserlerin yanısıra HPIN, yüksek derecede hücrel atipi gösteren ve sonraki biyopsilerinde unifokal ise %20, multifokal ise %30-40 kanser riski ile birlikte olan intraduktal proliferatif bir lezyondur. Öte yandan HPIN'i aşan yapısal ve/veya hücrel atipiyeye sahip ancak intraduktal karsinom (IDC-P) kriterlerini taşımayan atipik intraduktal proliferasyon (AIP) olarak adlandırılan lezyon tanımlanmıştır (Netto ve ark., 2022). Henüz ayrı bir antite olarak tanınmamasına rağmen, bu borderline lezyon, sonraki biyopside %50 PCA ve/veya IDC-P riski ile ilişkilidir (Morais ve ark., 2015). Ayrıca RP'de olumsuz patolojik bulgular ile birlikteliği bildirilmiştir (Shah ve ark., 2019).

Hiperplastik lezyonlardan olan BHH, küçük koyu renkli bez yapıları, değişken derecede nükleer atipi ve psödoinfiltratif paterni ile özellikle prostat kanserini taklit edebilmesi açısından önemlidir (Egevad ve ark., 2021).

Tru-cut iğne biyopsi ile PCA tanısı almış, sonrasında RP yapılan hastalarda, nihai GS'unu ve olumsuz klinik özellikleri tahmin etmek zordur. RP'den önceki çok değişkenli parametreler ile yapılan çalışmalar kesin değildir. Klinik olarak anlamlı PCA olan hastaları doğru bir şekilde sınıflandırmak için, özellikle onaylanmış klinik risk faktörleriyle kombinasyon ve/veya yeni biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç kapsamlı bir şekilde tartışılmaktadır (Novak ve ark., 2020).

Bu çalışma ile bir yandan TCİB ile PCA tanısı almış olguların, TCİB ile tanımlanan histolojik derecelerinin (Gleason Grade), prostatta mevcut tümörü ne kadar yansıtabildiğini ve tümörün gerçek histolojik derecesine bağlı olarak prognozu belirleme ve tedavi protokolüne etkisini araştırmayı, bir yandan prekanseröz proliferatif bir lezyon olan HPIN'nin, TCİB ile saptanabilme olasılığını, bir yandan da prostat kanseri ile karışabilme ihtimali olan benign lezyonların en sık görüleni, BHH'nin TCİB'lerinde görülme oranını ve buna bağlı olarak, yanlış PCA tanısına yol açabilme olasılığını araştırmayı amaçladık.

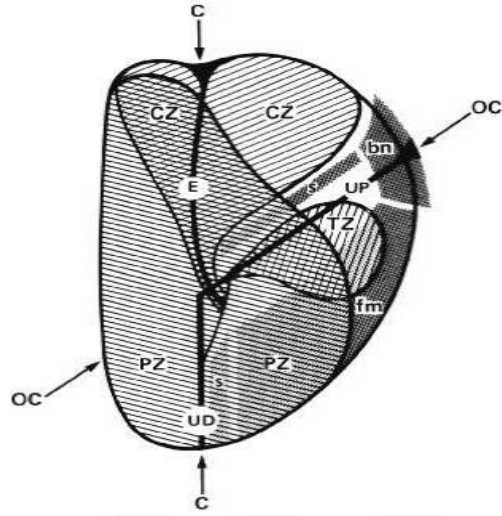
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Emriyolojisi

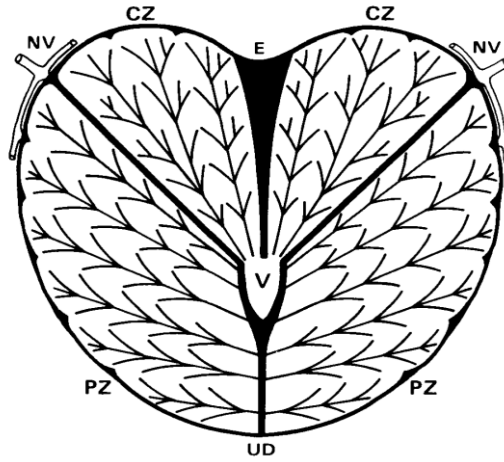
Üriner sistem ve genital sistem, batin arka duvarında bulunan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (ara mezoderm) gelişir. Gelişimin ilk dönemlerinde bu iki sistem boşaltım kanallarının ortak boşluğu olan kloaka açılır. Kloaka, ürektal septum ile anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüs olarak isimlendirilen iki yapıya ayrılır. Mesane, üretranın prostatik kısmı ve üretranın penis içinde bulunan kısmı, primitif ürogenital sinüsten farklılaşır. İntrauterin dönemde üçüncü ayda prostatik üretra epiteli çoğalır ve çevresindeki mezankimal doku içine girintiler yapmaya başlar. Erişkin prostatının bez epiteli bu hücre tomurcuklarından gelişirken, epiteli çevreleyen mezenkimden ise prostatın düz kasları ve stromal yapılar meydana gelir (Sadler, 1993).

2.2. Prostat Anatomisi

Prostat bezi, pelvis tabanına oturan ceviz şeklinde bir bezdir. Normal bir prostatın çapı yaklaşık 4 cm, ağırlığı ise 25-30 gr kadardır. Bezin üst kısmı (mesane tabanı/bazisi) geniş, alt kısmı (apeks) dardır. Genel olarak prostat dokusu glandüler ve non-glandüler olarak iki kısımdır. Glandüler bölge ilk kez Dr.McNeal tarafından tarif edilen zonal bölgelere ayrılır (Şekil. 2.1.ve Şekil 2.2.) (Cheng ve ark., 1998; McNeal, 1988). Buna göre prostat, periferik zon (PZ), santral zon (SZ) ve transizyonel zon (TZ) bölgelerinden oluşur. PZ genç erkeklerde bez hacminin yaklaşık %70'ini oluşturur. Prostat kanserinin en sık geliştiği bölgedir. TZ genç erkeklerde prostatın yaklaşık % 5'ini oluşturur. TZ proksimal prostatik üretrayı çevreleyen glandüler dokudan oluşur. SZ ise prostat hacminin yaklaşık %25'ini oluşturur. Erkekler yaşlandıkça TZ nodüler tarzda genişler (Nodüler hiperplazisi, diğer adıyla BPH) (Cheng ve ark., 1998). Sagital düzlemde görüntülendiğinde prostatik üretra, prostat tepe noktası (distal) ile mesane boynu (proksimal) arasındaki orta noktada öne doğru bir açılanma yapar. Bu açılanmanın olduğu nokta prostatik üretrayı yaklaşık olarak eşit uzunlukta proksimal ve distal segmentlere ayrılır (McNeal, 1972).



Şekil 2. 1: Prostatın koronal kesit diyagramı



Şekil 2. 2: Prostatın sagittal kesti diyagramı

UD: Distal üretra UP: Proksimal Üretra SZ: Santral Zon, PZ: Periferik zon TZ: Transizyonel zon E: Ejakülatör kanal, V: Verumontanum, NV: Nöromusküler demet (McNeal JE 1998 kaynağından alınmıştır).

Verumontanum olarak tanımlanan bölge bu açılma noktasında posterior üretral duvardan protrude olur ve aynı zamanda ejakülasyon kanallarının prostatik üretraya boşaldığı noktadır. Ejakülasyon kanalları boyunca yapılan koronal kesitler glandüler prostatın iki ana bölgesi olan PZ ve SZ arasındaki anatomik ilişkileri gösterir (McNeal, 1968). PZ kanalları prostatın her iki yanında üretral duvardan

posterolateral olarak verumontanumdan prostat apeksine doğru öne ve arkaya doğru kıvrılan dallarla çıkar. SZ kanalları verumontanum üzerinde ortaya çıkar ve ejakülatuar kanal orifislerini çevrelemek için tabana doğru genişler. Verumontanumdan mesane boynuna kadar prostatik üretranın proksimal (bezin ortasından tabana) segmenti boyunca eğik koronal kesitler TZ'nu iyi bir şekilde tanımlar. Prostatın glandüler olmayan ana dokusu, anteromedial prostatta üretranın üzerinde yer alan anterior fibromusküler stromadır. Hacmi ve yapısı tepeden tabana önemli ölçüde değişir (Fine ve Reuter, 2012).

Prostatın arterleri; Arteria iliaca internanın yan dallı olan a.vesicalis inferior ve a.rectalis inferior'dan gelir. Venleri ise vena iliaca interna'ya dökülür. Lenfatikler bez etrafında ağ şeklindedir ve iliak ve sakral lenf düğümlerine dökülür (Epstein ve ark., 2005; Cotran, 2005).

Parasempatik innervasyonu sağlayan dallar n.splanchnici pelvici'den (S 2-4), sempatik dallar ise plexus hypogastricus inferior'dan gelir (Arıncı ve Elhan, 1995).

2.3. Prostat Histolojisi

Prostat dokusunun histolojik olarak iki komponenti bulunur. Bunlar glandüler ve nonglandüler kısımlardır. Glandüler komponent duktuslar ve asinüslerden meydana gelir. Santral duktuslar daha büyük çaplı (0,6mm), periferik duktuslar ve asinüsler daha küçük çaplıdır (0,15-0,30 mm) (Mills, 2019). Bez epiteli üç farklı hücre içerir. Bunlar sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücrelerdir. Sekretuar hücreler, lümen bakan yüzeyde yerleşmiş salgı yapan hücrelerdir. Kolumnar veya kübik sitoplazmalı olabilir. Prostat sıvısı bu hücreler tarafından salgınır. İmmünohistokimyasal (İHK) olarak PSA ve PSAP pozitifler (Santamaria ve ark., 2007). Duktuslar birincil ve ikincil olarak alt bölümlere ayrılır. Diğer organların aksine, ikisi arasında çok az morfolojik fark vardır. Hem asinüs hem de duktuslarda lümenleri döşeyen sekretuar hücreler, sekretuar hücreleri çevreleyen bir bazal hücre tabakası ve dağınık halde bulunan nöroendokrin hücreler bulunur. Bezin luminal tarafında yer alan salgı hücreleri, seminal sıvıya çok çeşitli ürünlerle katkıda bulunur. Histolojik olarak, bu hücreler dalgalı bir lümen yüzeyi oluşturur ve fark edilmesi zor olabilecek çok küçük, sıkı paketlenmiş vakuoller içeren, nispeten soluk sitoplazma ile karakterizedirler. PSAP ve PSA üretirler ve bunların her ikisi de İHK'sal olarak

kolayca tanımlanabilir ve organla ilgili özgüllükleri nedeniyle büyük tanısal yararları kanıtlanmıştır. Salgı hücreleri, çeşitli keratinleri birlikte eksprese eder, ancak yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) gibi türleri içermezler (Allsbrook ve ark., 1992; Leong ve ark., 1988).

2.4. Prostat Patolojileri

2.4.1. Nodüler hiperplazi

Prostatın hem glandüler hem de stromal bileşenlerinin hiperplazisinin neden olduğu bezin nodüler genişlemesini ifade eder. Erişkinde normal kabul edilen 25-30 gr'ın çok üzerinde organ ağırlığına sebep olur. (Bonkhoff ve Remberger, 1998; Kyprianou ve ark., 1996). Mikroskopik olarak, en erken değişiklik periüretral bölgelerde ve daha az derecede periduktal ve intralobüler alanlarda küçük sinüzoidal boşluklar etrafında bir stromal proliferasyondur. Bu stromal proliferasyon stromadan daha fazla düz kas ve daha az elastik doku içerir. Bunu glandüler komponentin hiperplazisi takip eder, böylece iyi gelişmiş hastalıkta nodüller her iki elementin de değişen oranlarından oluşur (Price ve ark., 1990).

2.4.2. Prostatit

Prostatit klinik bir tanı olup, patolojik bir tanı değildir. İnflamatuar hücreler göz önüne alındığında Kİ daha yaygındır. Ancak nodüler hiperplazide de sıklıkla görülen bu mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunu, gerçek enfeksiyöz süreçlerde görülen inflamasyondan ayırmak önemlidir. Bu nedenle, kronik prostatit varlığının rapor edilmesi önerilmemektedir. Oldukça belirgin inflamatuvar hücre varlığında, belirgin Kİ şeklinde rapor edilmelidir (De la Rosette ve ark., 1993; Nickel ve ark., 1992).

2.4.3. Non spesifik granüloamatöz prostatit

Bazen "idiopatik" olarak tanımlanan NSGP, tıkalı kanallardan salınan prostat salgılarına bir reaksiyonun eşlik ettiği başlangıçta immün aracılı bir süreci temsil ettiği düşünülen nadir bir prostat hastalığıdır (Uzoh ve ark., 2007). Mikroskopik olarak, büyük nodüler histiyosit kümeleri, epitelioid histiyositler, lenfositler ve plazma hücreleri görülür. Karakteristik olarak, bu granülom benzeri oluşumlar lobüllerin merkezinde görülür. Duktuslar içerisinde nötrofil, eozinofil ve dev

hücreler görülebilir. Mikroorganizmalar ve kazeifikasyon nekrozu yoktur. Yoğun fibrozis olması nedeni ile karsinom ile karışabilir (Oppenheimer ve ark., 1997).

2.4.4. Tümör benzeri lezyonlar

Prostat rezeksiyon örneklerinde veya TCİB'lerde tesadüfen seminal vezikül, ejakülatuar kanal, Cowper bezleri ve ganglion hücreleri gibi normal dokular bulunabilir ve tanısal zorluğa yol açabilir (Cina ve ark., 1997; Kawabata, 1997).

2.4.5. Benign prostatik atrofi

Bir çalışma gurubu, atrofik lezyonların alt tiplere ayrılmasını önermiştir ve buna göre: Basit atrofi, kistik atrofi, postatrofik hiperplazi ve parsiyel atrofi olmak üzere dört tip atrofi tanımlanmıştır (De Marzo ve ark., 2006).

Postatrofik hiperplazi, karmaşık dallanmalar ve stromal fibrozis nedeniyle karsinomu taklit edebilir. Bununla birlikte, sitoplazmaları dardır ve lobüler yapı korunur (Amin ve ark., 1999). İHK'sal olarak bezlerde bazal hücre belirteçleri güçlü bir şekilde pozitifdir.

Parsiyel atrofi, TCİB'lerde PCA'nu taklit eden en sık benign durumdur. Lüminal sitoplazması azalmış kalabalık psödoinfiltratif bezlerden oluşur. Bezler sıklıkla açıktır ve glandüler hücrelerin birbirine bakan lateral yüzlerinde sitoplazmanın korunmuş olması karakteristiktir. (Wang ve ark., 2008).

2.4.6. Bazal hücre hiperplazisi

Dar sitoplazmalı, benign görünümlü epitel hücrelerinin küçük, genellikle solid adaları olarak görünür. Çoğu zaman nodüler hiperplaziye eşlik eder (Bostwick ve ark., 2003). Bazı durumlarda nükleer genişleme, hiperkromazi ve nükleol belirginliği görülür ve atipik bazal hücre hiperplazisi olarak tanımlanır. Ancak bunun klinik önemi yok gibi görünmektedir. Bazal hücreler, HMWCK(34βE12) ve p63 pozitifdir (Yang ve ark., 2003). Lezyonlarda AMACR her zaman negatiftir (Hosler ve Epstein., 2005).

2.4.7. Ürotelyal metaplazi

Histolojik olarak lümene dik olarak konumlanmış oval ya da iğsi nükleuslar ve dar, soluk eozinofilik ya da berrak sitoplazmaya sahip hücre tabakaları ile karakterizedir.

Nükleuslar uzamış ve vezikülerdir, genellikle uzunlamasına oluklar ve göze çarpmayan nükleoller vardır (Yantiss ve Young, 1997).

2.4.8. Sklerozan adenozis

Memedeki lezyona benzer bir görünüme sahiptir. Hücreler genellikle miksoid bir stroma içine gömülmüş, değişken boyut ve şekilde (genellikle sıkıştırılmış) bezlerden ve küçük epitelyal hücre kümelerinden oluşan, iyi sınırlı bir nodül olarak görünür. (Grignon ve ark., 1992; Jones ve ark., 1991; Sakamoto ve ark., 1991).

2.4.9. Adenozis

Atipik adenomatöz hiperplazi olarak da bilinir. Eskpansif gelişen ancak belirgin nükleol veya tümöre ait diğer nükleer anormallikleri olmayan, karmaşık ve düzensiz bir kalabalık bez kümesinden oluşur. İyi diferansiye adenokarsinomunkine benzer bir görünüme sahiptir (Eble, 1998; Humphrey ve ark., 1998).

2.4.10. İntraduktal proliferatif lezyonlar

2.4.10.1. High grade prostatik intraepitelyal neoplazi

Yüksek derecede sitolojik atipi gösteren proliferatif bir lezyonlardır (Klink ve ark., 2012). Histolojik olarak polarite kaybı gösteren (bazal membrana dik değil gelişigüzel yerleşmiş) sekretuar hücreler ile döşeli bez yapıları vardır. Proliferasyona bağlı nükleuslar psödostratifiedir. Nükleer irileşme, hiperkromazi ve nökleol belirginliği gibi tümöre ait atipi bulgularını gösterirler (Yörükoğlu ve Tuna, 2016). Tümörden farkı bazal tabakanın korunmuş olmasıdır. Bu durum İHK'sal olarak HMWCK ve P63 gibi markerlar kullanılarak da doğrulanabilir (Bostwick ve Qian, 2004).

DSÖ'nün 2022 yılında yayınlanan kitabında gözlemciler arasında tekrar edilebilirlik düşük olması ve sonraki biyopsilerde kanser riskinin artmaması gibi çeşitli nedenlerle low grade PIN tanımının kullanılmasını önermemektedir (Epstein ve Herawi, 2006).

2.4.10.2. Minimal adenokarsinom ve atipik small asiner proliferasyon

Atipik small asiner proliferasyon (ASAP), genellikle iki düzineden daha az asini veya, 1 mm'den daha küçük bir odakta görülen ve tümör tanısı için yeterli görülmeyen lezyonları tanımlamak için kullanılır (Iczkowski ve ark., 1997).

2.4.10.3. İntraduktal karsinom

İntraduktal karsinom genellikle agresif bir karsinomun intraduktal yayılımının ileri fazı olarak kabul edilir, ancak nadir vakalarda RP'de bile sadece İDC-P görülür. Biyopside görülen İDC-P genellikle RP'de yüksek dereceli, yüksek evreli hastalık ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir (Robinson ve Epstein, 2010; Taneja, 2016).

2.4.11. Kanserler

2.4.11.1 Genel özellikleri

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkekler arasında en yaygın malignite PCA'dur ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumludur (Sfanos ve ark., 2018).

Prostat kanseri gelişiminde androjenler rol oynar (Bostwick ve ark., 2004). Puberteden önce hadım edilmiş erkeklerde ve karaciğer sirozundan kaynaklanan hiperöstrojenizmi olan hastalarda PCA insidansı düşüktür.

Prostat kanseri tanısı alanların neredeyse %75'i 65 yaş ve üzerindedir, ancak tümörler daha genç hastalarda da görülebilir (Shimada ve ark., 1980). PCA sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Otopside rastlantısal PCA bulunma sıklığı %15 ile %70 arasında değişir ve doğrudan hastanın yaşı ve prostatın tamamının incelenmesi ile ilgilidir (Gittes, 1991). Mesane karsinomu için yapılan sistoprostatektomilere ait numunelerin %42'sinde rastlantısal PCA bulunmuştur (Montironi ve ark., 2005).

2.4.11.2. Klinik özellikler

Serum PSA düzeyi ile tarama PCA'nun erken tanısı için kullanılan bir yöntemdir ve birçok hastaya aktif gözetim veya yakın takip seçeneği sağlayabilir (Messing ve ark., 2012). PCA'da normal doku tarafından üretilen PSA miktarının yaklaşık 10 katı üretilir (Barr, 2001; Bostwick, 1994).

Nodüler hiperplazide de serum PSA düzeyinde hafif artış görülebilir. Eşik değerlerin (4 mg/mL) üzerinde yükselmeye devam etmeleri halinde biyopsi yapılmasını gerektirir. PCA'lu hastaların neredeyse yarısında 10 mg/mL'nin üzerinde düzeyler vardır. Prostatit, prostat enfarktüsü ve TCİB veya TUR gibi prostatın majör travmasında da serum PSA yükselmeleri meydana gelir, ancak bu yükselmeler geçici olmalı ve uygun tedavi ile düzelmelidir (Montironi ve ark., 2000).

2.4.11.3. Patolojik özellikler

Prostat karsinomları asiner ve duktal olmak üzere iki ana histolojik kategoriye ayrılabilir. Bu iki grubun orijinden ziyade büyüme bölgesi ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir (Mai ve ark., 2002; Bock ve Bostwick, 1999). Duktal alt tip için histolojik kriterlerin değişken ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği düşüktür. Tümör derecelendirilmesi, evrelemesi, prognozu ve tedavisi ile ilgili çoğu çalışma asiner tipe atıfta bulunur (Humphrey, 2012).

2.4.11.4. Asiner adenokarsinom

PCA'larının çoğu, PZ'dan ortaya çıkar (Garcia ve ark., 2008). Mikroskopik olarak, PCA'ları neoplastik olmayan bezlerden zorluklarla ayırt edilen iyi diferansiye neoplazmlardan, anaplastik tümörlere kadar geniş bir görünüme sahip olabilir (Helpap ve ark., 1993; Mostofi ve ark., 1993). PCA'nun mimari kalıpları oldukça çeşitli olabilir, ancak Totten ve arkadaşları tarafından tanımlanan dört ana hücre mimarisi önemli bir modeldir (Totten ve ark.,1953). Bu modeller orta büyüklükte bezler, küçük bezler, dağınık bireysel hücre infiltrasyonu ve cribriform bez yapılarıdır. Bunun yanında kötü biçimlendirilmiş bez modeli de yine farklı bir gelişim modeli olarak tanımlanır. Bu yapısal modellerin hepsine nükleer irileşme, nükleer hiperkromazi ve belirgin nükleol (>1 µ çapında ölçüm olarak tanımlanan "makronükleol") şeklinde sitolojik anormallikler eşlik eder. Mitoz önemlidir ancak orta büyüklükte veya küçük bezlerde nadiren bulunurlar. Bez oluşturan PCA türleri genellikle tek bir hücre tabakası ile döşelidir, ancak bazen HPIN'i taklit edebilen çok sıralı epitel görülebilir. Son tanımlanan büyüme modeli, glomerüloid büyümedir. İntralüminal top benzeri tümör hücre kümeleri ile karakterizedir ve birçok kişi tarafından malignitenin patognomonik bir işareti olarak kabul edilir (Netto ve ark., 2022).

2.4.11.5. Duktal adenokarsinom

Periüretal bölge duktal karsinomun daha sık görüldüğü bölgedir (Ende ve ark.,1963). Histopatolojik olarak papiller yapılar, gland oluşumları veya genişlemiş luminal alanları dolduran, köprüleşmeler gösteren kribriform yapılar ile karakterizedir. (Humphrey ve ark., 2012). Duktal ve asiner tipler aynı tümörde

birbiriyle karışık olarak veya farklı anatomik lokalizasyonlarda görülebilir (Bock ve Bostwick, 1999).

2.4.12. Derecelendirme

Dr. Donald Gleason'ın geliştirdiği sistem günümüzde en yaygın kullanılanıdır. (Bailar ve ark. 1966; Gleason ve Mellinger, 1974). Bu sistem ile yapısal gelişim paternine bakılır ve en yaygın görülen iki derecenin toplamı ile Gleason skoru belirlenir. Yapısal gelişim paternleri bir (en iyi diferansiye) ve beş (en kötü diferansiye) dereceye kadar numaralandırılır. En sık görülen patern primer, ikinci sıklıkta görülen patern sekonder patern olarak isimlendirilir. Tümörde tek patern olması durumunda primer ve sekonder patern aynı olur. Bu sisteme göre mevcut tümör en düşük iki (1+1) ile en yüksek 10 (5+5) olabilecek şekilde skorlandırılır. Patern 4 ve Patern 3 tümörün aynı vakada olması halinde baskın olan patern daha önce söylenir, Gleason Skor 7 (4+3) derken baskın olan patern 4, Gleason Skor 7 (3+4) derken baskın olan paternin 3 olduğu anlaşılır (Humphrey ve ark., 2016).

Gleason patern 1: Çevre benign dokulara infiltrasyon göstermeyen, sınırları düzgün, nodüler gelişim paterninde tümörlerdir. Gland yapıları nisbeten eşit boyutta, orta büyüklükte yuvarlak ya da ovaldir (Türk, 2019) (Şekil.2.2.).

Gleason patern 2: Patern 1 gibi nodüler yapılardan oluşur ancak sınırları belirsizdir. Çevresindeki dokulara minimal infiltrasyon gösterirler. Bez büyüklükleri patern 1 gibi uniform olmayıp az miktarda farklılık gösterir. Ayrıca patern 2 bezlerinin daha büyük olması patern3 ile ayırıcı tanısında yardımcıdır (Lotan ve Epstein, 2009). (Şekil.2.2.)

Gleason patern 3: Belirgin infiltratiftir. Birbirinden ayrı duran, belirgin boyut ve şekil farkı gösteren tümöral bez yapıları vardır. En sık görülen paterndir (Epstein ve ark., 2016; Gordetsky ve Epstein, 2016) (Şekil.2.2.).

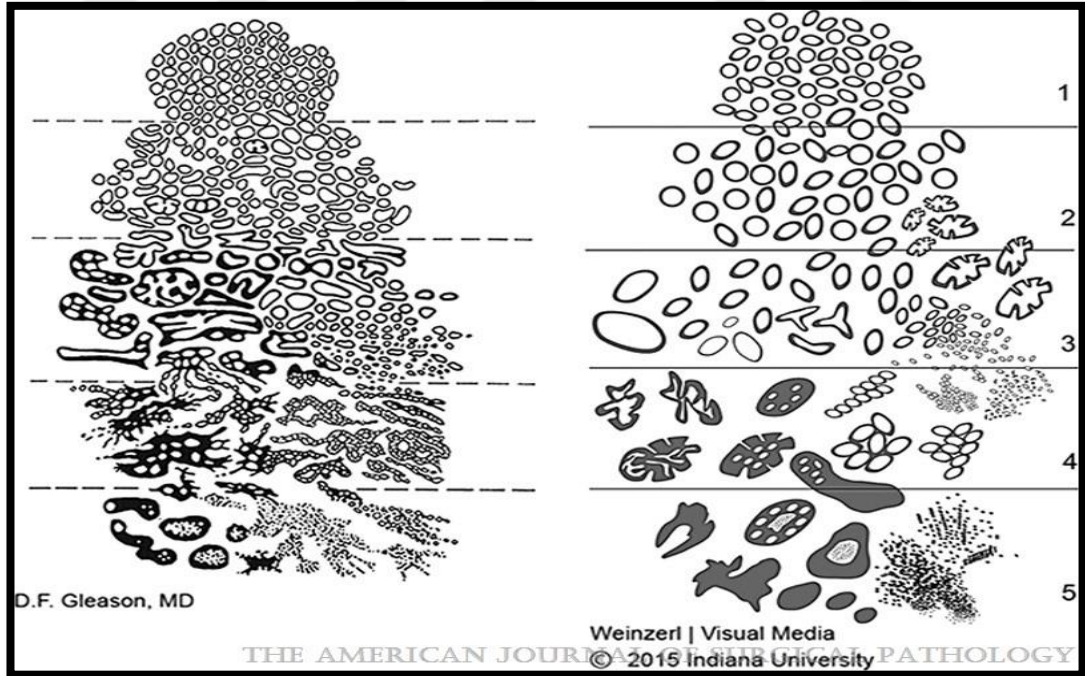
Gleason patern 4: Gleason sisteminde patern 3 olarak değerlendirilen kribriform yapıdaki geniş glandların kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, patern 4 şeklinde kabul edilmektedir (Epstein ve ark., 2016). Glomerül benzeri bezler

kribriform bez yapılarının varyantıdır. Bunun yanında, kötü şekillenmiş ve birleşmiş bezler de yine bu paternde görülür (Lotan ve Epstein, 2009) (Şekil.2.2.).

Gleason patern 5: Tabakalar, tek tek dağılmış hücreler, sıralı kordonlar ve solid odaklardan oluşturan tümörler patern 5’de görülür. Kribriform yapılarda lümende nekroz ve/veya karyorekzis (komedonekroz) varsa patern 5 olarak kabul edilir (Gottipati ve ark., 2012) (Şekil.2.2.).

Materyalin tamamında (TCİB, TUR, RP) düşük derecedeki patern miktarı % 5’ten az ise skora dahil edilmez. Gleason skoru 7 ise bu tümördeki patern 4 miktarının rapor edilmesi faydalıdır. Çünkü sağkalım ve radyoterapi yanıtı gibi durumlar ile ilişkilidir (Epstein ve ark., 2005).

TCİB’lerde tümör yüzdesine bakılmaksızın yüksek dereceli patern skora dahil edilir. RP’de ise fikir birliği yoktur ancak yüksek patern %5’ten az ise yorum olarak tersiyer patern şeklinde belirtilmesi gerektiği daha fazla kabul gören yaklaşımdır.



Şekil 2. 3 : Gleason paternleri (The American Journal of Surgical Pathology 2016 kaynağından alıntılanmıştır).

Pierorazio ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı bir araştırmanın sonucunda PCA tanılı hastaların RP ameliyatı sonrasında sağ kalım grafikleri incelendiğinde, Gleason derecelerine göre hastaların beş farklı gruba ayrıldığı görülmüştür. Bu araştırma sonucunda Gleason skoru $3+4=7$ ve $4+3=7$ olan olguların prognozlarının birbirinden farklı olduğunun görülmesi, patern 1 ve patern 2'nin kullanılmıyor olması ve GS6'dan başlamasının yaratacağı karışıklıkların önüne geçmek amacıyla, 2014 ISUP toplantısında GG kullanılması kararlaştırılmıştır. Bu grupların histolojik karşılıkları Tablo 2.1.'de açıklanmıştır (Epstein ve ark., 2016).

Tablo 2. 1: Grade Grup sistemi (DSÖ 2016)

GRADE GRUP 1	Gleason skor 6 olan tümörler
GRADE GRUP 2	Gleason skor $3+4=7$ olan tümörler
GRADE GRUP 3	Gleason skor $4+3=7$ olan tümörler
GRADE GRUP 4	Gleason skor $3+5$, $4+4$, $5+3=8$ olan tümörler
GRADE GRUP 5	Gleason skor 9-10 olan tümörler

2.4.13. Tanı ve tarama yöntemleri

En sık kullanılan yöntemler, serum PSA düzeyi ve rektal yolla prostatın muayenesidir (PRM) (Carroll ve ark., 2001). Belirtilen yöntemler tarama yöntemi olup, şüpheli vakalardan alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ile kesin tanı konur.

2.4.13.1. Prostat spesifik antijen (PSA)

Asiner hücrelerde üretilir ve duktal sisteme aktarılır. (Carter, 1998). PCA olan hastalarda yüksek olmasına rağmen, kansere spesifik olmayıp, tümör dışı durumlarda da yükselebilir. Genel kabul gören, serum değerinin 4ng/ml altında olmasıdır. Buna rağmen çalışmalar PSA değeri 4 ng/ml 'nin altında olan hastaların %15,2'sinde tümör

saptanabileceğini göstermiştir. Bu yüzden serum PSA düzeyinin kesin kanser tanısı için kullanılacak bir sınır değeri tesbit edilememektedir (Thompson ve ark., 2004).

2.4.13.2. Parmakla rektal muayene (PRM)

Rektumdan palpasyon ile yapılan prostat muayenesi kitle varlığını tanımlamada ve kanser tanısında önemlidir. Bu muayenede ayrıca organın boyutu ve kıvamı da değerlendirilmektedir (Catalona ve ark., 1994).

2.4.13.3. Prostat biyopsisi

Kanser şüphesi olan hastalarda TRUS eşliğinde 12 kadran TCİB prostat kanseri tanısı için kabul gören standart yaklaşımdır. PSA seviyesinde artış ve anormal muayene bulgusu varsa biyopsi endikasyonu vardır. Daha önce belirtilen şekilde PSA için kesin bir sınır değeri yoktur, ancak çoğu çalışmada 4ng/ml ve üzeri değerler eşik kabul edilmektedir. Biyopsi için kesin ve göreceli endikasyonlar vardır.

Kesin Endikasyonlar:

- 1) Serum PSA değerinin 4 ng/ml veya üzerinde olması
- 2) PRM ile anormal bulgular saptanması
- 3) Daha önce biyopsi yapılmış, HG PIN ya da ASAP tanısı konulmuş olması.

Göreceli Endikasyonlar:

- 1) PCA nedeni ile tedavi almış ancak devam eden takiplerinde anormal PRM bulgusu olanlar veya PSA değeri yüksek çıkanlar.
- 2) Serum PSA değeri yaşa bağlı PSA değerinden yüksek olanlar.
- 3) Serbest PSA yüzdesinin belirlenen eşik değerin altında olması.
- 4) PSA artış hızının yıllık 0,75 ng/ml'den fazla olması.
- 5) PSA dansitesinin 0,15'in üzerinde olması.

(Alan ve Eren, 2011)

2.4.14. Prostat kanserinde tedavi

Tedavi yaklaşımını belirlemek için D'Amico ve arkadaşları tarafından bir skrolama sistemi geliştirilmiştir. Buna göre başlangıç PSA değeri, TCİB'de verilen Gleason skoru ve RP ile belirlenen tümör evresine dayanarak düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır. Risk sınıflamasında amaç, monoterapi sonrası biyokimyasal rekürrens olasılığını belirleyebilmek ve bu olasılık hesabına göre daha sonraki tedavi seçimini yapabilmektir (D'Amico ve ark., 1998) (Tablo2.2.).

Tablo 2. 2: D'Amico risk sınıflaması

Tanım		
Düşük Risk	PSA<10 ng/ml ve Gleason skoru <7 ve cT1-2a	Lokelize
Orta risk	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	Lokelize
Yüksek Risk	PSA >20 veya Gleason >7 veya cT2c	Lokelize
Tüm PSA düzeyleri, Tüm Gleason Skorları, cT3-4 veya cN+		Lokal İleri

2.4.14.1. Aktif izlem ve bekle-gör:

Bu seçenek klinik olarak anlamlı tümörü olamayan hastalarda gereksiz tedavileri ve oluşabilecek morbiditeyi engellemek için kullanılır. Aktif izlem klinik evre T1-T2a, Gleason skoru <7, PSA ≤10 ng/mL, TRUS-Bx'de 2 kadrandan veya daha az pozitif ve pozitif olanlarda %50'den az tümörü olan hastalarada, yaşam beklentisi 10 yıldan çok ise önerilir. Bu amaçla yılda iki kez PSA ölçümü, yılda bir PRM ve TCİB ile gerekirse de MRG ile takip önerilir. Biyopsilerde GS veya pozitif kadrان sayısında artış olması, ya da klinik tümör evresindeki progresyon, PSA değerinde anlamlı artış ve hastanın izlem istememesi gibi durumlarda diğer tedavi yöntemleri gündeme gelebilir (Welty ve ark., 2014). Ek hastalığı bulunan ve bundan dolayı yaşam

beklentisi, prostat kanserine baēlı yaşam beklentisinden az olan, aktif tedavi alamayan veya bunu reddeden hastalar iēin seēilebilir (Köse ve Maden, 2015).

2.4.14.2. Radikal prostatektomi

Prostatın seminal veziküller ile birlikte, mesane tabanı ve dış sfinkter arasındaki kısmının çıkarılması işlemidir. Yaşam beklentisi 10 yıldan fazlaysa yapılır. Mortaliteyi artırdığı iēin ileri yaşta önerilmemesine raēmen yaş sınırlaması yoktur (Walz ve ark., 2007). RP ile prostatın tamamı incelendiēi iēin en doēru evreleme yapılması saēlanır (Bianco ve ark., 2005).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2018- Ekim 2022 tarihleri arasında TCİB yapılan ve laboratuvarımızda PCA tanısı almış, sonrasında yine hastanemizde RP yapılmış ve ameliyat materyalleri laboratuvarımızda değerlendirilmiş olan 93 hasta saptandı. Bunlardan biri, TCİB’nde PCA tanısı olmasına rağmen RP materyalinde tümör izlenmediğinden GG ile ilgili çalışmalara dahil edilmedi.

3.2. Değerlendirme

Daha önce rutin doku takibi, parafin bloklama ve ortalama 0,5 mikron kalınlıkta yapılan kesitler sonrası, Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanarak değerlendirilmiş ve raporlanmış preparatlar, arşivden çıkarılarak ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek TCİB ve RP materyallerinde GG, BHH, HPIN, ve GP varlığı değerlendirildi. Ayrıca TCİB materyalinde GG1 olan vakalarda, hasta yaşı, ameliyat öncesi PSA değeri ve RP yapılana kadar geçen süre belirlenip GSU’i ile ilişkisi araştırıldı.

3.2.1. Gleason skoru ve grade grup

Çalışılan 92 vakanın H&E ile boyalı preparatları, WHO-ISUP 2016 sınıflaması doğrultusunda, TCİB’lerinde tüm kadranlara, RP’lerde, tüm bloklara ait kesitler incelenerek GS ve GG’leri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

3.2.2. BHH varlığı

TCİB’lerde her bir vakada, BHH görülen kadran sayısı belirlenirken, RP materyallerinde ise yine BHH görülen blok sayısı saptanarak görülme oranları karşılaştırıldı.

3.2.3. HPIN varlığı

Hastalara ait TCİB materyallerinde HPIN görülen kadran sayısı belirlendi. RP materyallerinde ise yine HPIN görülen blok sayısı saptanarak görülme oranları karşılaştırıldı.

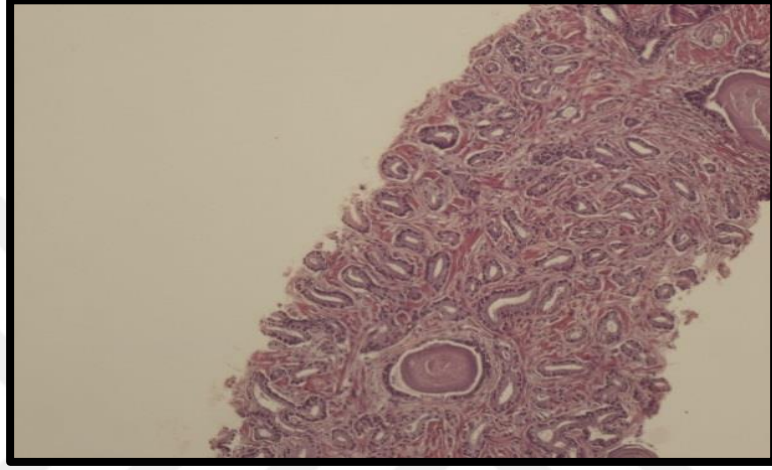
3.3. İstatistiksel Yöntemler

Sayısal değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normallik testi sonuçlarına göre yaş hariç, tüm sayısal değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı belirlendi. Yaş yönünden iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. TCİB’de HPIN ve BHH görülen kadran sayıları ve RP materyallerinde HPIN ve BHH görülen blok sayıları yönünden, ayrıca PSA ve RP yapılarına kadar geçen süre yönünden iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. TCİB ve RP materyallerinde HPIN ve BHH pozitif kadran ve pozitif blok sayıları yönünden değişimin önemli olup olmadığı Wilcoxon T testi ile değerlendirildi. Aynı değişkenler yönünden TCİB ile RP arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yaş değişkeni ortalama $\pm$ standart sapma ile, diğer sayısal değişkenler ortanca değer [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Gleason skorlaması yönünden TCİB ile RP materyali arasındaki uyum marjinal homojenite testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değerleri 0.05’den küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler hazır istatistiksel yazılım kullanılarak yapıldı. (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

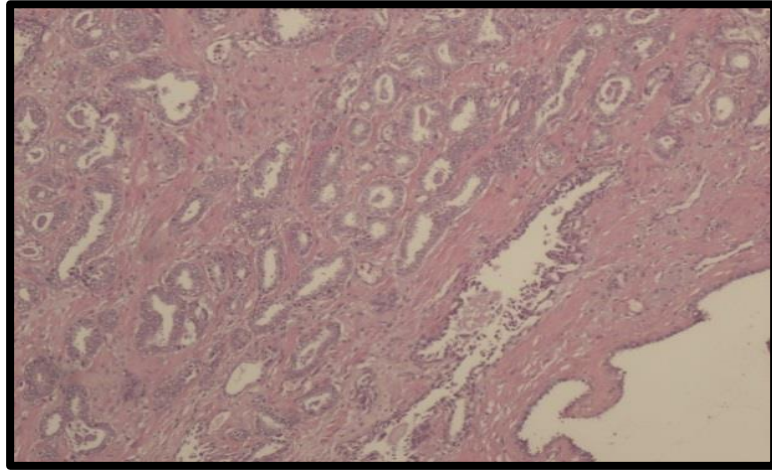
4. BULGULAR

4.1. Grade Grup Değerlendirmesi

Tru-cut iğne biyopsi ile PCA tanısı alan 93 hastanın, RP'de tümör saptanan 92 tanesinin 53'ü GG1 tümör tanısı almıştı. Bu vakaların 35'inde RP materyallerinde GG1 (Resim 4.1. ve 4.2.), 16'sında GG2, ikisinde GG3 tümör gözlemlendi.



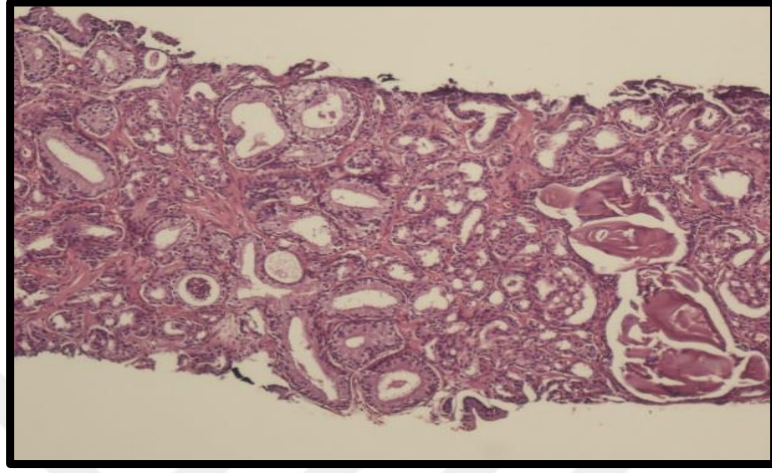
Resim 4. 1: TCİB'de GG1 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX10)



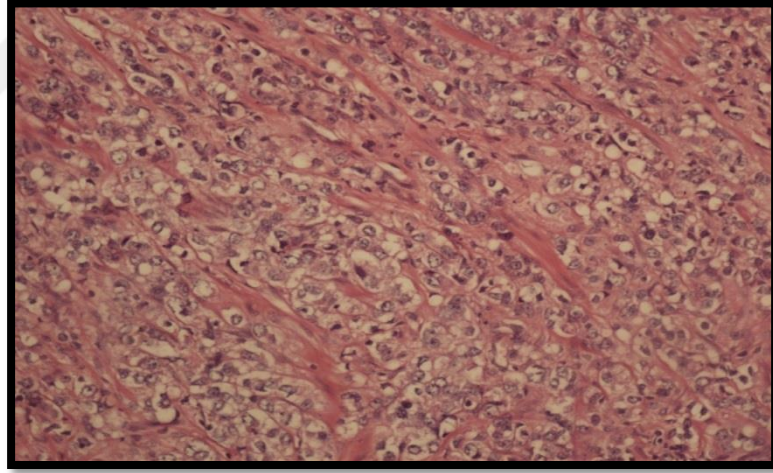
Resim 4. 2: Resim 4.1'deki hastanın RP materyalinde GG1 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX20)

TCİB'de GG2 tümörlü vaka sayısı 24 idi. Bu vakaların üçünde RP materyallerindeki histolojik grade, GG1'e inmişti.

Onaltı vakada ise ilk biyopsi ile uyumlu bir şekilde tanı GG2 idi. Geri kalan vakalardan üçü RP’de GG3, biri GG4, biri ise GG5 olarak değerlendirilmiş olup, toplam beş vakada GG artışı saptandı (Resim 4.3. ve 4.4.).

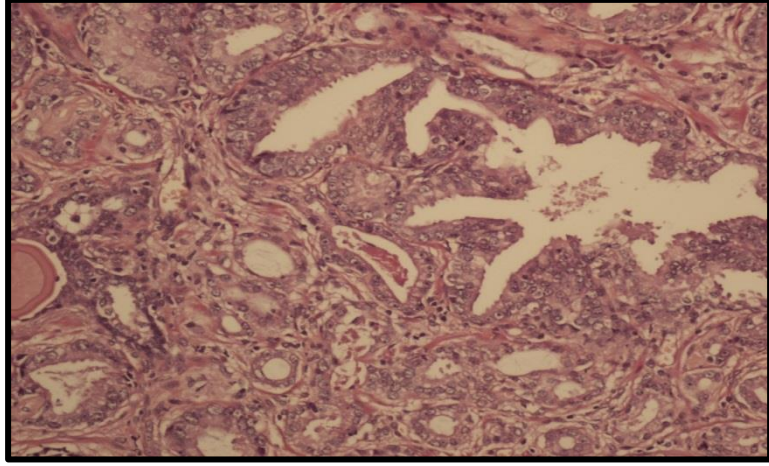


Resim 4. 3: TCİB’de GG2 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX10)

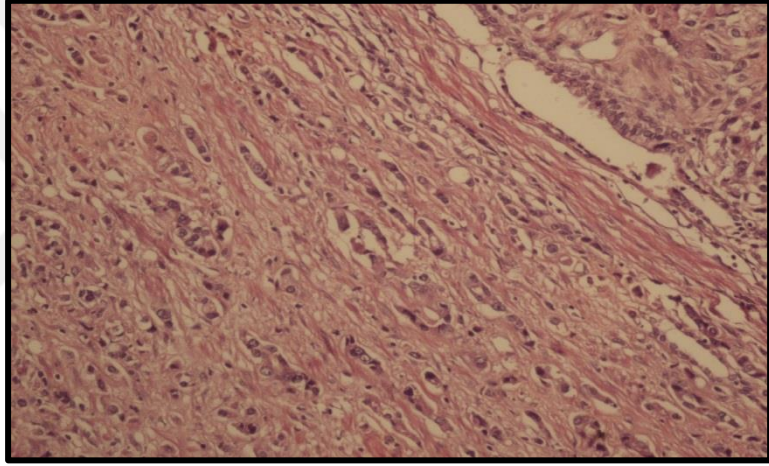


Resim 4. 4: Resim 4.3.’deki hastanın RP materyalinde GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)

TCİB’de GG3 tanısı alan altı vaka mevcuttu. Bu vakaların RP materyalleri incelendiğinde biri GG2, ikisi GG3, biri GG4, ikisi GG5 olarak değerlendirildi (Resim 4.5 ve 4.6.).

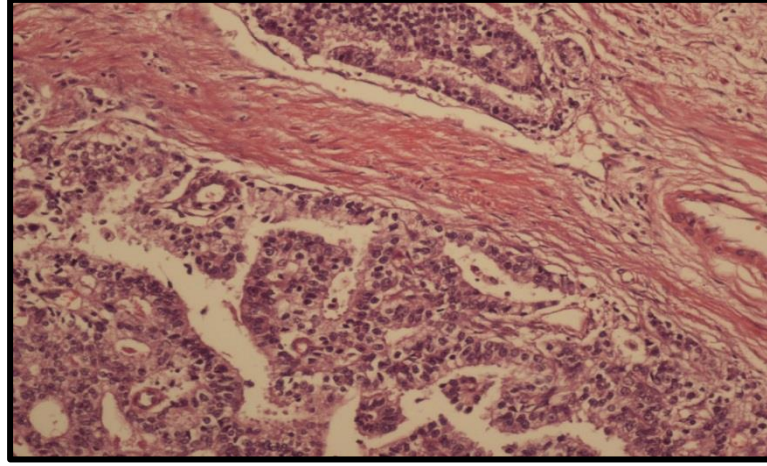


Resim 4. 5: TCİB'de GG3 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)

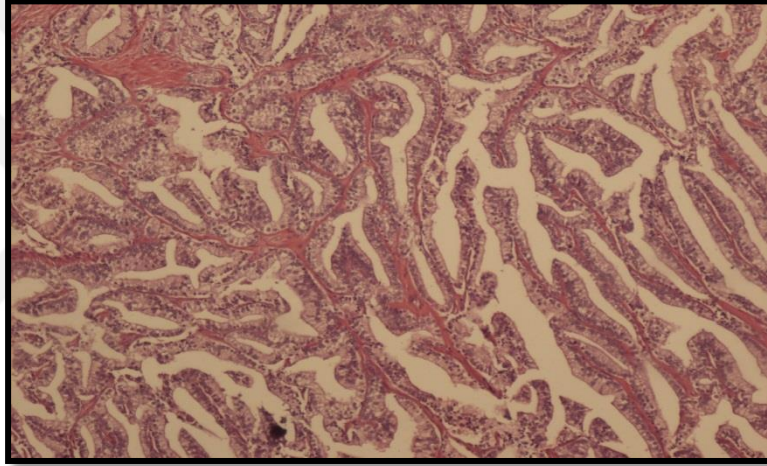


Resim 4. 6: Resim 4.5.'deki hastanın RP materyalinde GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)

TCİB'de GG4 tanısı alan altı vaka saptandı. Bu vakaların RP materyalleri incelendiğinde üçünde tümör, GG3 olarak bulundu. RP materyalinde GG4 tümörü olan bir vaka görüldü (Resim 4.7. ve 4.8.). İki vakada ise RP materyalinde tümör GG5 idi.

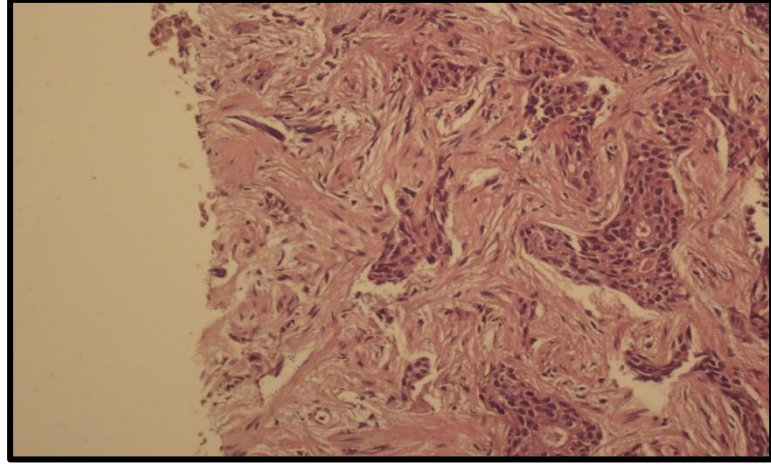


Resim 4. 7: TCİB'de GG4 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)

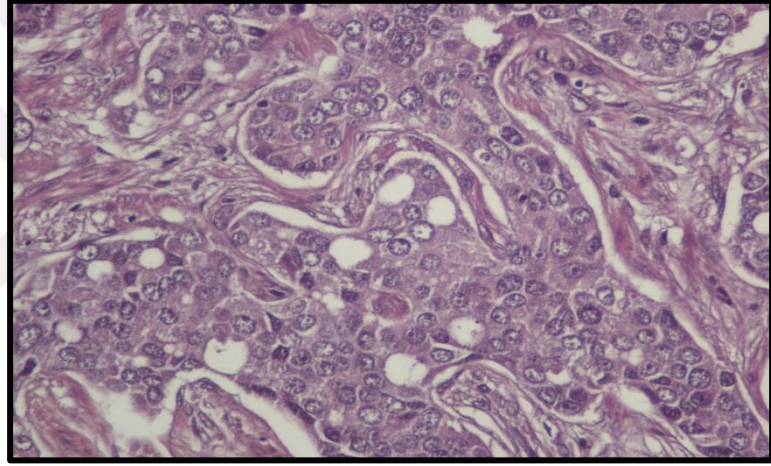


Resim 4. 8: Resim 4.7.'deki hastanın RP materyalinde GG4 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX20)

Tru-cut iğne biyopside GG5 tümörü olan üç hastanın tamamının RP materyallerinde, tümörler GG5 olup, her iki işlem tanıları uyumlu idi. (Resim 4.9. ve 4.10.)



Resim 4. 9: TCİB'de GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)



Resim 4. 10: Resim 4.9.'daki hastanın RP materyalinde GG5 tümörün histopatolojik görünümü (H&EX40)

TCİB ve RP materyalleri arasındaki GG uyumu Tablo 4.1. 'de gösterildi.

Tablo 4. 1: TCİB ve RP materyallerinde histolojik grade dağılımı

			n (%)
TCİB Grade Grup	GG1		53 (58,0)
	GG2		24 (25,8)
	GG3		6 (6,5)
	GG4		6 (6,5)
	GG5		3 (3,2)
RP Grade Grup	GG1		38 (41,3)
	GG2		36 (39,1)
	G 3		7 (7,6)
	GG4		3 (3,3)
	GG5		8 (8,7)
TCİB/RP Uyumu	Grade	Grup	
		Uyumsuz	35 (38,7)
		Uyumlu	57 (61,3)

TCİB ve RP materyallerindeki tümörler arasındaki GG uyumu istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,002) (Tablo 4.2.).

Tablo 4. 2: TCİB ve RP materyalleri arasındaki histolojik grade uyumu

		TCİB Grade Grup					p
		GG1 n(%)	GG2 n (%)	GG3 n (%)	GG4 n (%)	GG5 n (%)	
RP Grade Grup	GG1	35 (66)	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,002
	GG2	16 (30,2)	16 (66,7)	1 (16,7)	3 (50)	0 (0)	
	GG3	2 (3,8)	3 (12,5)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
	GG4	0 (0)	1 (4,2)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	
	GG5	0 (0)	1 (4,2)	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (100)	

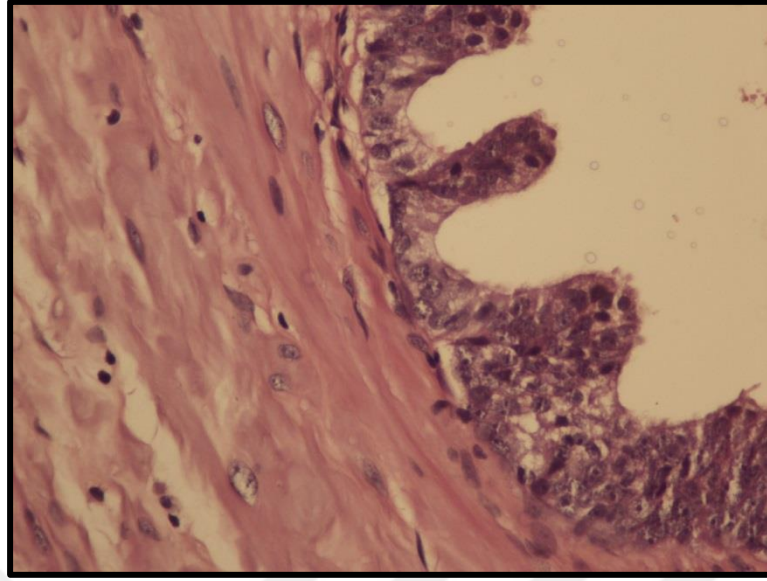
Tru-cut iğne biyopsi ve RP materyallerindeki tümörlerin GG yönünden uyumsuz ve uyumlu olanları karşılaştırdığında, TCİB’lerde GG5 tümörü olan hastaların daha fazla uyumlu olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. TCİB’ye göre RP materyallerinde GG’un artış gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4. 3.).

Tablo 4.3: TCİB ve RP materyalleri arasındaki histolojik grade'e göre uyum karşılaştırması.

		TCİB/RP Grade Grup Uyumu		p
		Uyumsuz (n=35)	Uyumlu (n=57)	
TCİB Grade Grup	GG1	18 (51,4)	35 (61,4)	0,045
	GG2	8 (22,9)	16 (28,1)	
	GG3	4 (11,4)	2 (3,5)	
	GG4	5 (14,3)	1 (1,8)	
	GG 5	0 (0)	3 (5,3)	
RP Grade Grup	GG1	3 (8,6)	35 (61,4)	<0,001
	GG2	20 (57,1)	16 (28,1)	
	GG3	5 (14,3)	2 (3,5)	
	GG4	2 (5,7)	1 (1,8)	
	GG5	5 (14,3)	3 (5,3)	

4.2. HPIN Varlığı

Radikal prostatektomi yapılan 93 hastanın biyopsileri incelendiğinde, TCİB’lerde 70 vakada HPIN görülmedi. HPIN görülmeyen hastaların 16’sında RP materyallerinde de HPIN görülmedi. TCİB’de HPIN görülmeyen vakalardan 12’sinde bir blokta, dördünde iki blokta, 13’ünde ise üç blokta HPIN saptandı (Resim 4.11.).



Resim 4.11: RP materyalinde HPIN odağının histopatolojik görünümü (H&EX40)

Tru-cut iğne biyopsi yapılan hastaların 13'ünde bir kadranda HPIN görüldü. Bunların RP materyalleri incelendiğinde, bir hastada HPIN görülmezken, bir hastada bir blokta, iki hastada iki blokta, iki hastada üç blokta, altı hastada 4-10 arası blokta, bir hastada ise 10'dan fazla blokta HPIN saptandı.

Tru-cut iğne biyopsilerde iki kadranda HPIN görülen dört hastanın RP materyalleri incelendiğinde bir hastada üç blokta, bir hastada 10'dan fazla blokta HPIN görülürken, iki hastada HPIN görülmedi.

Tru-cut iğne biyopsilerinin dördünde üç kadranda HPIN görüldü. Bunların RP materyallerinin birinde üç blokta, üç tanesinde 4-10 arası blokta HPIN görüldü.

Tru-cut iğne biyopsilerinin ikisinde dört kadranda HPIN görüldü. Bunların RP materyallerinin birinde beş blokta, bir tanesinde 4-10 arası blokta HPIN görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: TCİB ve RP materyallerinde görülen HPIN sayıları

	n	Ort±SS	Ortanca [ÇAG]
TCİB’de HPIN görülen kadran sayısı	93	0,44±0,926	0 [0-0,5]
RP materyallerinde HPIN görülen blok sayısı	93	4,18±4,426	3 [1-6]

Tru-cut iğne biyopsilerde HPIN görülen kadran sayısı ve RP materyallerindeki HPIN görülen blok sayıları değerlendirildiğinde, TCİB ve RP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. RP materyallerinde HPIN açısından, anlamlı artış olduğu görüldü. TCİB ve RP materyallerinde HPIN görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 4.5: TCİB ve RP materyallerinde HPIN’li kadran ve blok sayıları korelasyonu

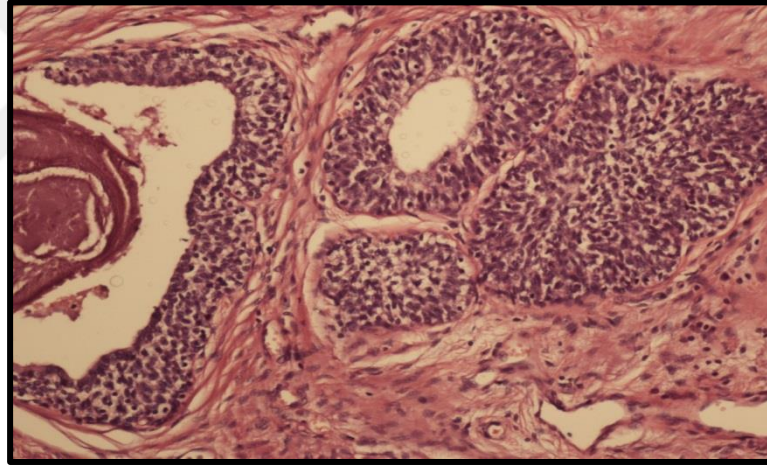
	TCİB’de HPIN’li	RP materyallerinde
	kadran sayısı	HPIN’li blok sayısı
Ortanca [ÇAG]	0 [0-0,5]	3 [1-6]
n	93	
	TCİB>R	3
Değişim	TCİB=R	74
	TCİB<R	16
	p	<0,001
Korelasyon	r	0,203
	p	0,051

4.3. BHH Varlığı

Tru-cut iğne biyopsilerin hiç birinde BHH görülmedi. Bu hastaların 48'inde RP materyallerinde de BHH görülmezken, 18 hastada RP materyalinde bir blokta (Resim 4.12.), yedi vakada iki blokta, yedi vakada üç blokta, 12 vakada 4-10 arası blokta, bir vakada ise 10'dan fazla blokta BHH saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: TCİB ve RP materyallinde BHH dağılımı

	n	Ort±SS	Ortanca [ÇAG]
TCİB'de BHH görülen kadran sayısı	93	0±0	0 [0-0]
RP'de BHH göülen blok sayısı	93	1,48±2,452	0 [0-2]



Resim 4. 12: RP materyalinde BHH'nin histopatolojik görünümü (H&EX20)

Tru-cut iğne biyopsilerde BHH görülen kadran sayısı ve RP materyallerindeki BHH görülen blok sayıları değerlendirildiğinde, TCİB ve RP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. RP materyallerinde BHH mevcudiyeti açısından, anlamlı artış olduğu görüldü. TCİB ve RP materyallerinde BHH görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7: TCİB ve RP materyallerinde BHH'li kadran ve blok sayılarının korelasyonu

	TCİB'de BHH'li	RP materyallerinde
	kadran sayısı	BHH'li blok sayısı
Ortanca [ÇAG]	0 [0-0]	0 [0-2]
n	93	
	TCİB>R	0
Değişim	TCİB=R	45
	TCİB<R	48
	p	<0,001
Korelasyon	r	-
	p	-

4.4. TCİB'de GG1 Tümörü Olan Hastalara Ait Yaş, PSA Değeri ve RP Yapılana Kadar Geçen Süreler

Tru-cut iğne biyopside GG1 olan toplam 53 hasta vardı. Bu hastalardan 35'inde RP materyallerinde de GG1 tümör görüldü. GG1 olarak kalan hastaların yaş aralığı 57-81 olup ortalama yaşları 67,3'tü. RP materyalinde GG1 kalan hastaların TCİB ve RP işlemleri arasında geçen süre 40-631 gün arasında olup, ortalama süre 106,4 gündü. GG1 olarak kalan hastaların PSA değerleri 1,2-50 ng/dl olup ortalama değeri 10,01ng/dl'di. TCİB'de GG1 tanısı alan ama RP'de GG2 'ye revize edilen 16 hastanın yaş ortalaması 67,4 iken (55-78 yaş aralığı), PSA ortalaması ise 10,6 idi (3-8,7 arası). Bunlarda RP yapılana kadar geçen ortalama süre 114 gündü (37-177 gün aralığı).

Tru-cut iğne biyopsilerde GG1 tanısı alan ama RP’de GG3’e revize edilen iki hasta da 70 yaşındaydı. PSA değerleri 4,8 ve 30 olup ortalaması 17,4’tü. RP yapılana kadar geçen süre 71 ve 165 gün olup ortalama 118 gündü.

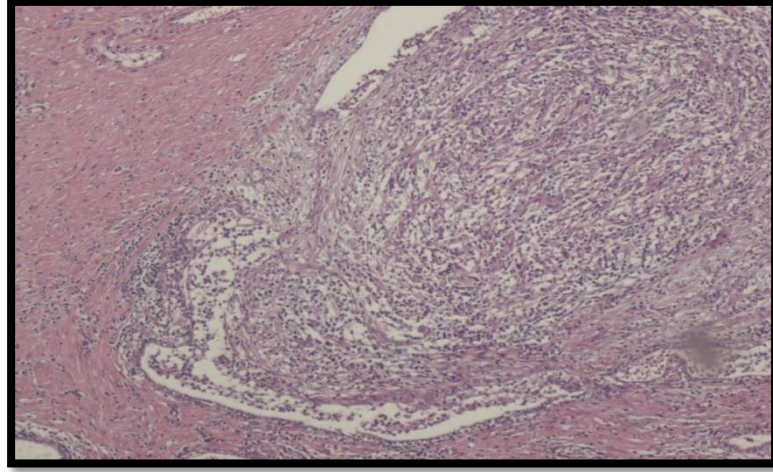
Tru-cut iğne biyopsilerde GG1 olan hastalarda, RP materyalinde GG1 olarak kalan ve GSU olan hastalar arasında PSA, yaş ve RP yapılana kadar geçen süre yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8: TCİB’de GG1 olan hastalarda, RP sonrası GSU olan ve GG1 olarak kalan hastalardaki PSA, yaş ve RP yapılana kadar geçen süre yönünden karşılaştırma sonuçları.

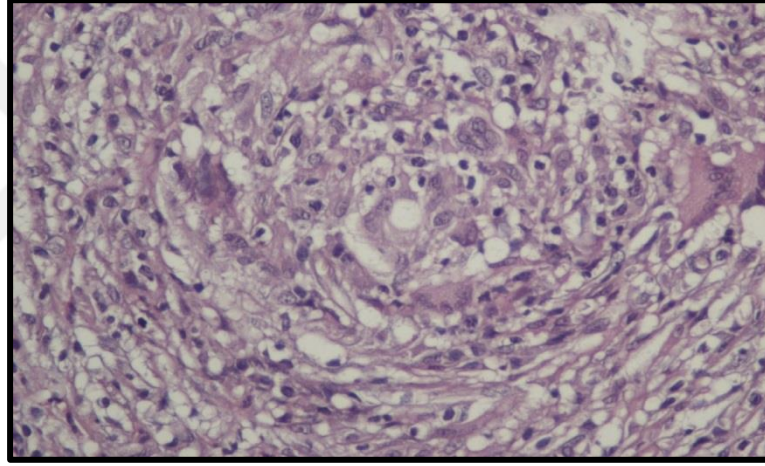
	GG1 olarak kalanlar (n=35)	GSU olanlar (n=18) Tp53	P
PSA	6,3 [4,9-8,8]	6,45 [4,6-8,5]	0,918
Yaş	67,2±6,57	67,94±5,14	0,677
Süre	81,5 [56-114]	115,5 [76-140]	0,075

4.5. Granüloamatöz Prostatit

Tru-cut iğne biyopsilerin bir tanesinde, RP materyallerinin altı tanesinde GP saptandı. TCİB’de GP saptanan hastanın RP materyalinde de GP görüldü (Resim 4.13. ve Resim 4.14.). Diğer beş vakanın TCİB’lerinde GP yoktu.



Resim 4.13: RP materyalinde GP saptanan vakanın histopatolojik görünümü (H&EX10)



Resim 4.14: Granülomatöz prostatitte mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu (H&EX40)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tru-cut iğne biyopside PCA tanısı almış hastalarda RP materyallerinde pT0 insidansı %0,07 ile %1,3 arasında değişmektedir. Tek core'da düşük dereceli kanser olması, tümör uzunluğunun 2 mm'yi geçmemesi ve yüksek prostat hacmi gibi etkenler pT0 ile ilişkilidir (Kalampokis ve ark., 2022).

Tru-cut iğne biyopsi ile PCA tanısı almış ve RP yapılan hastalarda pT0 olması durumunu Goldstein ve ark. yok olan kanser (vanishing cancer) fenomeni olarak tanımlanmışlardır. Çalışmada 13 hastanın verilerini yeniden değerlendirilip ve titiz histopatolojik incelemelerden sonra kanser bulunmasının imkansız olabileceği sonucuna vardılar (Goldstein ve ark., 1995).

Biz de bir olgumuzda (%1,06) TCİB'de PCA tanısı almasına rağmen, RP'de tümör saptayamadık ve geriye dönük olarak incelediğimizde ilk tanının ASAP olduğunu değerlendirdik.

Prostat kanseri tanısı alan TCİB'ler ile RP materyalleri arasında, GS açısından her zaman tam uyum olmayabilir. Toplam 1363 hasta ile yapılan bir çalışmada, TCİB ile RP'lerin GS'u arasında %69 oranında (937 vaka) uyum saptandı (Rajinikanth A ve ark., 2008).

Doğrudan GS ile değil de, GS'nu temel alan GG'i değerlendirmeye yönelik çalışmamızda ise, TCİB ile RP materyalleri arasında tam uyum oranı %60,6 (57 /94) olarak bulundu.

Başka bir çalışmada, TCİB'ler ile RP materyallerindeki nihai patolojiler kıyaslandığında, %25 ile %57,3 arasında değişen oranlarda daha düşük derecelendirme yapıldığı gösterilmiştir (Thickman ve ark., 1996; Carlson ve ark., 1998). Ülkemizdeki bir çalışmada ise TCİB'lerde görülen tümörlerdeki Gleason Grade'in, RP'de rapor edilen Gleason Grade'e göre %45 daha düşük, %10 daha yüksek derecelendirildiği öne sürüldü (Köksal ve ark., 2000). Başka bir güncel çalışmada TCİB'lerde RP materyallerine oranla, ISUP sınıflandırılması baz alınarak

yapılan sınıflamaya göre %41,9 oranında daha düşük, %8,3 oranında daha yüksek GG rapor edildiği ortaya kondu (Aykan ve ark., 2018).

Çalışmamızda 92 hastanın 28'inde (%30,1) daha yüksek GG, sekizinde (%8,6) daha düşük GG rapor edildiğini saptadık.

Hatalı derecelendirilen örnekler incelendiğinde düşük derecelendirmenin TCİB'de GS6'nın altında olduğu olgularda, yüksek derecelendirmenin ise GS8'in üzerindeki olgularda daha sık olduğu öne sürülmüştür. Bunu ortaya koyan bir çalışmada 1363 hastaya ait TCİB materyalleri incelendiğinde 361 vakada (%26) düşük grade, 65 vakada (%5) yüksek grade rapor edildiği görülmüştür. GS'nun TCİB ile RP arasındaki tam korelasyonu, GG1, GG2 ve GG3'te sırasıyla %58, %66 ve %75 idi. En yaygın uyumsuzluk, düşük derecelendirmeydi. GG değil de GS baz alındığında, kesin korelasyon gösteren vaka oranı en fazla GS7'de idi (%78). Paragraf başında belirtildiği üzere, TCİB'de GS6 veya altında olanlarda, skorun düşük rapor edilme oranı yüksek iken (%35), GS8 ve üzeri olan vakalarda yüksek grade rapor edilme oranı daha fazlaydı (%35) (Rajinikanth ve ark., 2008).

Çalışmamızda, GG5 vakalarında uyum oranı en yüksek iken (%100), ikinci en yüksek oran GG2 olan grupta görüldü (%66,7). En az uyum ise GG4 rapor edilen vakalarda belirlendi (%16,7).

Prostat biyopsilerinde izole HPIN'nin görülme oranı ortalama %9'dur (%4-16). PSA taraması ile erken tanı çalışmalarına katılanlarda bu oran %0,7 ile %20 arasında değişir (Steiner, 2001). Örneklem sayısı ile, TCİB'de HPIN görülme sıklığı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ancak çoğu kişi daha fazla örnekleme hem HPIN hem de PCA tanısını artırdığı konusunda hemfikirdir. Buna yönelik bir çalışmada TCİB ile 12 yerine, 24 örnek alınması halinde HPIN oranı %22'ye ulaşmıştı (Schoenfield ve ark., 2007). İki farklı çalışmada, TCİB'lerin %4,4 ve %25'inde HPIN, bulunmuştur (Perachino ve ark., 1997; Brawer ve ark., 1991). Farklı bir çalışmada 220 hastaya ait TUR materyalleri incelenmiş ve bunların 158'inde tümör görülmemiş, 62'sinde tümör görülmüş. Tümör saptanmayan vakalarda HPIN oranı %3,2 (beş vaka) tümör görülen vakalarda HPIN oranı %58 (36 vaka) bulunmuş (Gaudin ve ark., 1997). RP materyallerinin incelendiği bir çalışmada, 731 örneğin

%73'ünde HPIN saptanmıştır (Qian ve ark., 1997). Tümör içermeyen 876 TUR ve TCİB'nin incelendiği farklı bir çalışmada 281 vakada (%32) HPIN bulunmuştur (Hemap ve ark., 1997).

Çalışmamızda TCİB'deki HPIN görülme oranı %24,7 iken RP materyallerinde %79,5 olarak saptandı. TCİB'ye oranla RP materyallerinde görülme oranında belirgin HPIN artışı olup, aralarında istatistiksel olarak uyum bulunmadı. TCİB'de üç ila dört kadranda HPIN rapor edilen vakaların tamamında ise RP materyallerinde de HPIN görüldü. Bizim çalışmamızda TCİB'de, gerek tümör içeren TCİB'ler ile yapılan bir çalışmaya göre, gerekse çalışmamızdaki RP materyallerine göre, HPIN'in görülme oranı daha az olarak saptandı. Bu çalışmalar ile, çalışmamız arasındaki belirgin farkı izah etmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Kendi çalışmamızda ortaya çıkan, RP materyalleri ile TCİB arasındaki oran farkı, her iki tip materyalde değerlendirilen prostat dokusu miktarı arasındaki ciddi alan farkı ile izah edilebilir. Öte yandan TCİB ile RP materyallerindeki HPIN sıklığı arasındaki uyum ile ilgili daha önceden yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Ancak çalışmamızda, TCİB'de HPIN görülen kadran sayısında artış ile, RP materyallerinde HPIN görülme sıklığı arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin mevcut olması ($p<0,001$), bu düşüncemizi doğrular niteliktedir.

TCİB'lerde BHH görülme sıklığı %3-9 arasındadır. Lokalizasyon ile ilişki açısından yapılan çalışmalarda ise PZ'a spesifik görülme sıklığı 500 vakalık bir çalışmada %10.2 olarak bulunmuştur. TCİB'de BHH, tipik olarak fokal ve vakaların %84'ünde genellikle lenfositik inflamasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada TCİB'de PCA tanısı alan 124 vakanın operasyon sonrası incelenen 26'sının RP materyalinde BHH görülme oranı %80 olarak rapor edilmiştir (Thorson ve ark., 2003).

Bazal hücre hiperplazisinin tümör ile birlikteliğini araştıran çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, 23 BHH olgusu ile yapılan bir çalışmada, üç vakada (%16) asiner tip PCA birlikteliği bildirilmiştir (McKenney ve ark., 2004).

Thorson ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasında ise incelenen 500 vakanın %10.2'sini oluşturan 51 BHH olgusunun, sadece dördüne PCA eşlik ederken

(%7.8), BHH içermeyen, geriye kalan 449 vakanın 120'sinde (% 26.7) BHH saptanmıştı. Bu iki çalışma BHH ile PCA arasında bir ilişkinin olmadığı şeklinde değerlendirilebilir.

Çalışmamızda TCİB örneklerinde hiç BHH görülmedi. RP materyallerinde ise, 93 vakanın 45'inde saçılmış, ya da tek tük odaklar halinde BHH mevcuttu (%48,3). Önceki çalışmalar ışığında lokalizasyona bağlı olarak BHH görülme sıklığının değişken olduğu bilinmektedir.

Tru-cut iğne biyopsilere göre çok daha geniş alanların incelendiği RP materyallerinde, küçük odaklar halinde de olsa, BHH'nin görülmesine karşılık, TCİB'lerinde bu odaklara rastlamamış olmamız, özellikle TCİB'de PCA ile karışma riski oluşturabilecek bir lezyon açısından hastalar için bir şans olarak değerlendirilebilir. Şüpheli durumlarda İHK'dan yardım istemek de hatalı tanıdan korunmak için oldukça faydalı ve sonuç alıcı bir yöntemdir.

Granülomatöz prostatit prostatın, nadir görülen kronik inflamatuvar hastalığıdır. Mies ve arkadaşları TUR, TCİB ve prostatektomi materyallerinden oluşan örneklerde GP tanısı almış 15 hastayı retrospektif olarak incelediler ve vakaların hepsine daha önce TUR veya TCİB yapıldığını saptadılar. Bu çalışmada granülomlar yalnızca ikinci rezeksiyon örneklerinde görüldü ve ilk rezeksiyon veya biyopsi örneklerinin hiç birinde mevcut değildi. Ayrıca vakaların hiç birinde diğer granülomatöz prostatit nedenleri tespit edilemedi (Mies ve ark., 1984).

Bir çalışmada TCİB'lerde NSGP görülme sıklığı %0,29 olarak rapor edildi. Basit prostatektomiler, TUR ve TCİB'lerin tamamı birlikte değerlendirildiğinde bu oran %0,77'yi buluyordu (Oppenheimer ve ark., 1997).

Granülomatöz prostatit, intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda daha sık görülmektedir. İntravezikal BCG tedavisi almış 2602 hastanın yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada, %0,9 oranında histolojik olarak kanıtlanmış granülomatöz inflamasyon tesbit edilmiştir (Lamm ve ark., 1992). Cenevre'deki patoloji departmanında 12 yıllık bir süre içinde 6868 prostat biyopsisi incelenerek yapılan araştırmada 53 vakada (%0,77) non kazai fiye GP tesbit edildi. Bunlardan 38'i

(%71,5) nodüler hiperplazi, biri (%2) PCA ile birlikteydi ve 14 olguda (%26,5) tek başına ortaya çıkmıştı (Val-Bernal ve ark., 2004).

Transüretral rezeksiyon , TCİB ve prostatektomiden oluşan toplam 3651 örneğinin analiz edildiği bir çalışmada 39 vakaya GP tanısı konulmuştur (%1.06). Bu vakaların 14'ünde önceden mesane tümörü rezeksiyonu ve intravezikal BCG tedavisi öyküsü, 14 olguda ise eşlik eden PCA tanısı da vardı (Coello ve ark., 2022).

Granülomatöz prostatitin, PCA gelişimi ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, daha önce TUR yapılmış 21 NSGP vakası takip edilmiş ve dört hastada PCA (%19) geliştiği görülmüştür. Tümörler NSGP tanısından ortalama 5.5 yıl sonra ortaya çıkmıştır (JM ve ark., 1994).

Çalışmamızda 93 RP materyalinin altı tanesinde (%6,4), granülomatöz inflamasyon saptanırken, TCİB'lerin birinde (%1,07) granülomatöz inflamasyon tesbit edildi. Literatürle benzer şekilde TCİB sonrası yapılan RP materyallerinde granülomatöz inflamasyon sıklığı artmıştır. Bu artış, GP gelişmesinde daha önce yapılan prostat girişimlerinin kolaylaştırıcı faktör olabileceği fikrini doğruladığı gibi, RP materyallerinin çok daha geniş bir alanı yansıttmasının rolünü de düşündürmektedir. Çalışmamızda, granülomatöz inflamasyon tesbit edilen hastaların hiçbirisi daha önceden mesane tümörü nedeni ile BCG tedavisi almamıştı.

Yaş, PCA için bir risk faktörüdür. Son ABD kanser istatistiklerine göre PCA gelişme olasılığının 60-69 yaş arası erkeklerde %1,8, 70 yaş ve üstü erkeklerde %9,0 ve yaşam boyu %12,5 olduğunu göstermektedir (Siegel ve ark., 2018). Bir çalışmada 1028 vaka incelenmiş ve hasta yaşının 80'den fazla olması ile, tümörün $GS \geq 8$ olması arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir ($p = 0.0001$) (Pepe ve ark 2015). TCİB sonrası GS6 tümörü olan toplam 1.836 hasta ile yapılan çalışmada, 543 hastada (%29,6) GSU gözlemlendi. Bu hastalarda yaş, prostat ağırlığı ve PSA değerinin, GSU ile ilişkili olduğu belirlendi (Gershman ve ark., 2013).

Çalışmamızda GG1 tümörü olan 53 hasta incelendiğinde, GSU ile hasta yaşı arasında ilişki bulunmadı ($p:0,677$).

Tru-cut iğne biyopsi ve RP yapılması arasında geçen süre değişkenlik göstermektedir. Bu sürenin GSU ile ilişkili olup olmadığı merak konusudur. GSU'ni değerlendirmeye yönelik bir çalışmada, 1955 vaka incelenmiş ve TCİB ile RP işlemi arasında geçen süre ile GSU arasında ilişkili saptanamamıştır (Rodríguez ve ark. 2020). RP yapılan 2310 hastanın incelendiği ve TCİB ile RP ameliyatı arasında geçen medyan sürenin 83 gün olduğu (61–109 gün) bir başka çalışmada, GSU, prostat dışı yayılım varlığı, seminal vezikül invazyonu, pozitif cerrahi sınırlar ve lenf nodu tutulumu da dahil olmak üzere, prognostik faktörlerde olumsuz yönde anlamlı bir fark rapor edilmedi (Patel ve ark., 2019).

Çalışmamızda GG1 tümörü olan 53 hasta incelendiğinde, GSU ile TCİB-RP işlem aralığının süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,075$).

Serum total PSA artışının PCA'na spesifik olmadığı bilinmektedir. PCA olan hastalardaki PSA değerlerine malignitenin yanı sıra prostatit, prostat taşları, PRM, üretral kateterizasyon gibi PSA değerlerini etkileyen diğer faktörler katkıda bulunur. Ek olarak, malign prostattan dolaşıma salınan PSA miktarı, doku farklılaşmasıyla orantılı olmayabilir. PSA değeri ile GSU arasındaki ilişki merak edilmektedir. Bu konuda yapılan 52 hastalık bir çalışmada, TCİB sonrasında RP yapılan hastaların %31'inde GS'u değişmezken, %40'ında bir derece düşürme, %29'unda bir derece yükselme kaydedildi. GS'ları ile biyopsi kor sayısı, prostat hacmi ve ameliyat öncesi serum PSA düzeyleri arasında bir korelasyon kaydedilmedi (Hsieh ve ark., 2015). RP yapılan 205 hastanın incelendiği farklı bir araştırmada, başvuru yaşı, prostat hacmi ve başvuru sırasındaki PSA değerleri karşılaştırıldığında, GSU ile aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Nnabugwu ve ark., 2016). Başka bir çalışmada 302 hastaya ait örnekler incelenmiş, TCİB sonrası yapılan RP'de, GSU olan hastalarda PSA düzeyi ve prostat hacmi artışı ile GSU arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p = 0.008$) ve ($p = 0.032$) bildirilmiş (Sfoungaristos ve ark., 2013).

Çalışmamızda GG1 olan 53 hasta incelendiğinde GSU ile, tanı anındaki PSA değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p:0,918$).

Sonuç olarak;

TCİB, prostat karsinomu tanısında 12 kadranlık örnekleme ile çok önemli bir yer tutmakla birlikte, her ne kadar sistematik bir şekilde bütün bölgeleri yansıtmaya imkanı verse de, total prostat kitlesini yaklaşık 1/60 ile 1/100'ü arasında kalan bir oranda temsil ettiğinden, gerek küçük boyutlu bir tümörün atlanması, gerekse tümörün histolojik derecesini ve dolayısı ile davranış biçimini tam olarak yansıtamama riski her zaman için vardır. Bu da tedavi ve prognozu olumsuz etkileme ihtimalini göz ardı etmemeyi gerektirmektedir. TCİB örneklerinin küçüklüğü, aynı zaman da tümör benzeri lezyonlarda hatalı pozitif tanı riskini de beraberinde getirmektedir. Nitekim bir vakamız, TCİB ile PCA tanısı almış, ancak RP'de tümöre rastlanmamıştı. Bu vakayı geriye dönük olarak ASAP olarak değerlendirdik.

Çalışmamız TCİB ile, prostatın aşağı yukarı tamamına yakınına birkaç mm'lik aralarla histopatolojik olarak tarama imkanı veren RP örnekleri arasındaki uyumun, %60.6 olduğunu ortaya koydu. Bir başka deyişle olguların yaklaşık %40'ında, biri doğrudan tanı farkı, diğerleri histolojik derecelendirme farkı olmak üzere farklılık söz konusudur. Bu durum özellikle aktif izlem ve bekle gör şeklinde tedavi yöntemi izlenen GG1 olgularda sorun oluşturabilmektedir. Bu yüzden TCİB ile örneklenememiş alanlarda daha yüksek dereceli tümör odakları olma ihtimalini (çalışmamızda GG2 %30,2 + GG3 %3,8=Toplam over grade %34 idi) göz önüne almamızı gerektirmektedir.

Çalışmamızda tru-cut iğne biyopsi ve RP materyalleri arasındaki GG uyumu GG1'de %66, GG2'de %66.7 ve GG5'de %100 oranına sahipken, bu oran GG3'de %33'e, GG4'de %16.7'ye düşmektedir. Bu da TCİB'de hatalı değerlendirme riskinin özellikle GG3 ve GG4 tümörlerde belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak her iki gruptaki vaka sayısının altışar olgu ile sınırlı olması, daha sağlıklı bir yorum için bu gruplarda daha fazla vakayı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. TCİB ve RP materyalleri arasında GG5 tümör açısından tam bir uyum (%100) vardır. Bunda GS5 tümörün, solid ve infiltratif görünümü ile diğer histolojik evrelerden daha kolay ayrılabilmesinin önemli rol oynadığını düşünüyoruz. Ancak TCİB'de GG5 tanısı almış olgu sayısının üç ile sınırlı olması da, bir değerlendirme

riskini ve daha kesin değerlendirme için daha fazla vakaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Tru-cut iğne biyopsi materyallerinde HPIN'nin yaygın görülmesi, olguda PCA riskinin arttığının bir belirteci olarak değerlendirilebilir ve düşük dereceli bir PCA'nu atlamamak için patoloğu daha dikkatli davranmaya yöneltmelidir.

Ameliyat materyallerinde tanınması kolay olan, ancak TCİB'de PCA ile karıştırılilinecek bir lezyon olan BHH'nin, PCA ile ilişkisi olduğuna dair bir bulgu yoktur.

Granülomatöz prostatit ile PCA arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Ancak TCİB yapılan vakalar, RP'de daha sık görülen GP'in etyolojisinde rol oynuyor gibi görünmektedir.

Hasta yaşı ve tanı sırasındaki PSA değerinin, RP materyallerinde tümörün grade'ini yükseltici bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

Tru-cut iğne biyopsi ve radikal prostatektomi işlemleri arasında geçen kabaca 3-4 aylık sürenin prognozu kötü yönde etkilediğine dair açık bir bulgu yoktur.

6. KAYNAKLAR

- Alan C, Eren AE. Prostat biyopsisi: endikasyon ve kontrendikasyonlar. Turk Urol Sem. 2011;2:210-4.
- Allsbrook Jr, W. C., & Simms, W. W. (1992). Histochemistry of the prostate. Human pathology, 23(3), 297-305.
- Amin, M. B., Tamboli, P., Varma, M., & Srigley, J. R. (1999). Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. The American journal of surgical pathology, 23(8), 925.
- Arıncı K, Elhan A. (2020). Anatomi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1. CİLT s; 422-425
- Associated risk factors and relationship with prostate cancer. Urologia Journal, 89(2), 257-260.
- Aykan, S., Tüken, M., Şentürk, A. B., Temiz, M. Z., Semerciöz, A., & Yaser, A. (2018). Radikal prostatektomi yapılan hastalarda transrektal prostat biyopsi sonuçları ile radikal prostatektomi spesmen histopatolojilerinin uyumunun değerlendirilmesi. Yeni Üroloji Dergisi, 13(3), 40-45.
- Bailar 3rd, J. C., Mellinger, G. T., & Gleason, D. F. (1966). Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. Cancer chemotherapy reports, 50(3), 129-136.
- Barry, M. J. (2001). Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. New England Journal of Medicine, 344(18), 1373-1377.
- Bianco Jr, F. J., Scardino, P. T., & Eastham, J. A. (2005). Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology, 66(5), 83-94.
- Bock, B. J., & Bostwick, D. G. (1999). Does prostatic ductal adenocarcinoma exist?. The American journal of surgical pathology, 23(7), 781.
- Bonkhoff, H., & Remberger, K. (1998). Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. Virchows Archiv, 433(3), 195-202.
- Bostwick, D. G. (1994). Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. American journal of clinical pathology, 102(4 Suppl 1), S31-7.
- Bostwick, D. G., Burke, H. B., Djakiew, D., Euling, S., Ho, S. M., Landolph, J., ... & Timms, B. (2004). Human prostate cancer risk factors. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 101(S10), 2371-2490.
- Bostwick, D. G., Qian, J., Ma, J., & Muir, T. E. (2003). Mesonephric remnants of the prostate: incidence and histologic spectrum. Modern pathology, 16(7), 630-635.

Bostwick, D. G., & Qian, J. (2004). High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern pathology*, 17(3), 360-379.

Brawer, M. K., Bigler, S. A., Sohlberg, O. E., Nagle, R. B., & Lange, P. H. (1991). Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 38(2), 103-107.

Carlson, G. D., Calvanese, C. B., Kahane, H., & Epstein, J. I. (1998). Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology*, 51(4), 525-529.

Carroll, P., Coley, C., McLeod, D., Schellhammer, P., Sweat, G., Wasson, J., ... & Thompson, I. (2001). Prostate-specific antigen best practice policy—part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology*, 57(2), 217-224.

Carter, H. B. (1998). Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's urology*, 3, 2519-2538.

Carver, B. S., Bozeman, C. B., Williams, B. J., & Venable, D. D. (2003). The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *The Journal of urology*, 169(2), 589-591.

Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., M'Liss, A. H., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., & Southwick, P. C. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*, 151(5), 1283-1290.

Cheng, D., & Tempany, C. M. (1998). MR imaging of the prostate and bladder. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 19, No. 1, pp. 67-89). WB Saunders.

Cina, S. J., Silberman, M. A., Kahane, H., & Epstein, J. I. (1997). Diagnosis of Cowper's glands on prostate needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*, 21(5), 550-555.

Coello Torà, I., de la Cruz Ruiz, M., Carrillo García, P., & Carmelo Pieras Ayala, E. (2022). Epidemiological study of granulomatous prostatitis in a tertiary hospital: Associated risk factors and relationship with prostate cancer. *Urologia Journal*, 89(2), 257-260.

Cohen, R. J., Shannon, B. A., McNEAL, J. E., Shannon, T. O. M., & Garrett, K. L. (2005). *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution?. *The Journal of urology*, 173(6), 1969-1974.

Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. (1995). *Robbins and Cotran Pathologic Disease Philadelphia: Elsevier Saunders*, p:1023-1058

D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., ... & Wein, A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280(11), 969-974.

De la Rosette, J. J. M. C. H., Hubregtse, M. R., Meuleman, E. J. H., Stolk-Engelaar, M. V. M., & Debruyne, F. M. J. (1993). Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology*, 41(4), 301-307.

De Marzo, A. M., Platz, E. A., Epstein, J. I., Ali, T., Billis, A., Chan, T. Y., ... & Lucia, M. S. (2006). A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *The American journal of surgical pathology*, 30(10), 1281-1291.

Eble, J. N. (1998). Variants of prostatic hyperplasia that resemble carcinoma. *Journal of Urologic Pathology*, 8, 3-20.

Egevad, L., Delahunt, B., Furusato, B., Tsuzuki, T., Yaxley, J., & Samaratunga, H. (2021). Benign mimics of prostate cancer. *Pathology*, 53(1), 26-35.

Ende, N., Woods, L. P., & Shelley, H. S. (1963). Carcinoma originating in ducts surrounding the prostatic urethra. *American journal of clinical pathology*, 40(2), 183-189.

Epstein, J. I., Allsbrook Jr, W. C., Amin, M. B., Egevad, L. L., & ISUP Grading Committee. (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(9), 1228-1242.

Epstein, J. I., & Herawi, M. (2006). Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The Journal of urology*, 175(3), 820-834.

Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Humphrey, P. A. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 40(2), 244-252.

Epstein, J. I., Amin, M. B., Fine, S. W., Algaba, F., Aron, M., Baydar, D. E., ... & Trpkov, K. (2021). The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) white paper on contemporary grading of prostate cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 145(4), 461-493.

Fine, S. W., & Reuter, V. E. (2012). Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*, 60(1), 142-152.

Garcia, J. J., Al-Ahmadie, H. A., Gopalan, A., Tickoo, S. K., Scardino, P. T., Reuter, V. E., & Fine, S. W. (2008). Do prostatic transition zone tumors have a distinct morphology?. *The American journal of surgical pathology*, 32(11), 1709-1714.

Gaudin, P. B., Sesterhenn, I. A., Wojno, K. J., Mostofi, F. K., & Epstein, J. I. (1997). Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology*, 49(4), 558-563.

Gershman, B., Dahl, D. M., Olumi, A. F., Young, R. H., McDougal, W. S., & Wu, C. L. (2013). Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 31, No. 7, pp. 1033-1037).

Gittes, R. F. (1991). Carcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*, 324(4), 236-245.

Gleason, D. F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.*, 50, 125-128.

Gleason, D. F., & Mellinger, G. T. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*, 111(1), 58-64.

Goldstein, N. S., Bégin, L. R., Grody, W. W., Novak, J. M., Qian, J., & Bostwick, D. G. (1995). Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens. Report of 13 cases of the "vanishing cancer phenomenon". *The American journal of surgical pathology*, 19(9), 1002-1009.

Gordetsky, J., & Epstein, J. (2016). Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic pathology*, 11, 1-8.

Gottipati, S., Warncke, J., Vollmer, R., & Humphrey, P. A. (2012). Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *The American journal of surgical pathology*, 36(6), 900-907.

Grignon, D. J., Ro, J. Y., Srigley, J. R., Troncoso, P., Raymond, A. K., & Ayala, A. G. (1992). Sclerosing adenosis of the prostate gland: a lesion showing myoepithelial differentiation. *The American Journal of Surgical Pathology*, 16(4), 383-391.

Helpap, B. (1993). Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis of subgrading and prognosis. *J Urol Pathol*, 1, 3-19.

Helpap, B., Bonkhoff, H., Cockett, A., Montironi, R., Troncoso, P., Waters, D., & Bostwick, D. (1997). Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma. *Pathologica*, 89(3), 288-300.

Hosler, G. A., & Epstein, J. I. (2005). Basal cell hyperplasia: an unusual diagnostic dilemma on prostate needle biopsies. *Human pathology*, 36(5), 480-485.

Hsieh, T. F., Chang, C. H., Chen, W. C., Chou, C. L., Chen, C. C., & Wu, H. C. (2005). Correlation of Gleason scores between needle-core biopsy and radical

prostatectomy specimens in patients with prostate cancer. *Journal of the Chinese Medical Association*, 68(4), 167-171.

Humphrey, P. A., Zhu, X., Crouch, E. C., Carbone, J. M., & Keetch, D. W. (1998). Mass-formative atypical adenomatous hyperplasia of prostate. *Journal of Urologic Pathology*, 9, 73-82.

Humphrey, P. A. (2012). Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*, 60(1), 59-74.

Humphrey, P. A., Ulbright, T. M., Reuter, V. E., & Moch, H. (Eds.). (2016). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. International Agency for Research on Cancer.

Iczkowski, K. A., MacLennan, G. T., & Bostwick, D. G. (1997). Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *The American journal of surgical pathology*, 21(12), 1489-1495.

Jamal, I., Raman, R. B., Kumar, S., Agrawal, R., & Choudhary, V. N. (2023). Metastasis of primary signet ring cell carcinoma of prostate to bone marrow: A rare occurrence with review of literature. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 66(2), 407.

JM, O. G., CD, V. D., JL, R. C., & JM, M. J. (1994). Non-specific granulomatous prostatitis. Relationship and differential diagnosis with prostatic cancer. *Actas Urologicas Espanolas*, 18(4), 287-290.

Jones, E. C., Clement, P. B., & Young, R. H. (1991). Sclerosing adenosis of the prostate gland: a clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 15(12), 1171-1180.

Kalampokis, N., Grivas, N., Karavitakis, M., Leotsakos, I., Katafigiotis, I., Moschovas, M. C., ... & European Association of Urology (EAU) Young Academic Urologists (YAU) Robotic Urology Working Group. (2022). Nondetectable Prostate Carcinoma (pT0) after Radical Prostatectomy: A Narrative Review. *Current Oncology*, 29(3), 1309-1315.

Kawabata, K. (1997). Paraganglion of the prostate in a needle biopsy. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 121(5), 515.

Klink, J. C., Miocinovic, R., Galluzzi, C. M., & Klein, E. A. (2012). High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean journal of urology*, 53(5), 297-303.

Köksal, I. T., Özcan, F., Kadioğlu, T. C., Esen, T., Kılıçaslan, I., & Tunc, M. (2000). Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *European urology*, 37(6), 670-674.

Kyprianou, N., Tu, H., & Jacobs, S. C. (1996). Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Human pathology*, 27(7), 668-675.

Lamm, D. L., Van Der Meijden, A. P., Morales, A., Brosman, S. A., Catalona, W. J., Herr, H. W., ... & Debruyne, F. M. (1992). Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *The Journal of urology*, 147(3), 596-600.

Leong, A. S. Y., Gilham, P., & Milios, J. (1988). Cytokeratin and vimentin intermediate filament proteins in benign and neoplastic prostatic epithelium. *Histopathology*, 13(4), 435-442.

Lotan, T. L., & Epstein, J. I. (2009). Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. *Human pathology*, 40(4), 471-477.

Mai, K. T., Collins, J. P., & Veinot, J. P. (2002). Prostatic adenocarcinoma with urothelial (transitional cell) carcinoma features. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 10(3), 231-236.

McKenney, J. K., Amin, M. B., Srigley, J. R., Jimenez, R. E., Ro, J. Y., Grignon, D. J., & Young, R. H. (2004). Basal cell proliferations of the prostate other than usual basal cell hyperplasia: a clinicopathologic study of 23 cases, including four carcinomas, with a proposed classification. *The American journal of surgical pathology*, 28(10), 1289-1298.

McNeal, J. E. (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*, 49(3), 347-357.

McNeal, J. E. (1972). The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *The Journal of urology*, 107(6), 1008-1016.

McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology*, 12(8), 619-633.

Messing, E. M., Albertsen, P., Andriole, G. L., Carroll, P. R., & Klein, E. A. (2012). The Society of Urologic Oncology's reply to the US Preventative Services Task Force's recommendation on PSA testing. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 1, No. 30, pp. 117-119).

Mies, C., Balogh, K., & Stadecker, M. (1984). Palisading prostate granulomas following surgery. *The American Journal of Surgical Pathology*, 8(3), 217-221.

Mills, S. (2019). *Histology for pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins. McNeal JE. Prostate. Stenberg SS (ed.). *Histology for Pathologists*. Second ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997:997-1018.

Montironi, R., Mazzucchelli, R., Algaba, F., Bostwick, D. G., & Krongrad, A. (2000). Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. *Virchows Archiv*, 436, 297-304.

Montironi, R., Mazzucchelli, R., Santinelli, A., Scarpelli, M., Beltran, A. L., & Bostwick, D. G. (2005). Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies:

pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Human pathology*, 36(6), 646-654.

Morais, C. L., Han, J. S., Gordetsky, J., Nagar, M. S., Anderson, A. E., Lee, S., ... & Lotan, T. L. (2015). Utility of PTEN and ERG immunostaining for distinguishing high grade PIN and intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*, 39(2), 169.

Mostofi, F. K., Sesterhenn, I. A., & Davis Jr, C. J. (1993). A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*, 71(S3), 906-932.

Netto, G. J., Amin, M. B., Berney, D. M., Comp  rat, E. M., Gill, A. J., Hartmann, A., ... & Moch, H. (2022). The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and urinary tract tumors. *European urology*.

Nickel, J. C., & Costerton, J. W. (1992). Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. *The Journal of urology*, 147(2), 398-400.

Nnabugwu, I. I., Udeh, E. I., Ugwumba, F. O., & Ozoemena, F. O. (2016). Predicting Gleason score using the initial serum total prostate-specific antigen in Black men with symptomatic prostate adenocarcinoma in Nigeria. *Clinical Interventions in Aging*, 961-966.

Novak, V., Vesely, S., Luksanov  , H., Prusa, R., Capoun, O., Fiala, V., ... & Babjuk, M. (2020). Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. *BMC urology*, 20, 1-7.

Oppenheimer, J. R., Kahane, H., & Epstein, J. I. (1997). Granulomatous prostatitis on needle biopsy. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 121(7), 724.

  zdemir, Y.(2017). Transrektal ultrason e  li  inde yapılan prostat i  ne biyopsilerinde benign prostat hiperplazisine e  lik eden histolojik kronik prostatit prevalans  . Edirne Trakya   niversitesi.

Patel, P., Sun, R., Shiff, B., Trpkov, K., & Gotto, G. T. (2019). The effect of time from biopsy to radical prostatectomy on adverse pathologic outcomes. *Research and Reports in Urology*, 53-60.

Pepe, P., & Pennisi, M. (2015). Gleason score stratification according to age at diagnosis in 1028 men. *Contemporary Oncology/Wsp  łczesna Onkologia*, 19(6), 471-473.

Perachino, M., di Ciolo, L., Barbetti, V., Ardoino, S., Vitali, A., Introini, C., ... & Pupp  , P. (1997). Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *European urology*, 32, 155-159.

Price, H., McNeal, J. E., & Stamey, T. A. (1990). Evolving patterns of tissue composition in benign prostatic hyperplasia as a function of specimen size. *Human pathology*, 21(6), 578-585.

Qian, J., Wollan, P., & Bostwick, D. G. (1997). The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Human pathology*, 28(2), 143-148.

Rajinikanth, A., Manoharan, M., Soloway, C. T., Civantos, F. J., & Soloway, M. S. (2008). Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*, 72(1), 177-182.

Robinson, B. D., & Epstein, J. I. (2010). Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *The Journal of urology*, 184(4), 1328-1333.

Rodríguez, A. V., Asensio, S. M., Polo, M. H., Sanchez, T. H., Ruiz, A. S., García, F., ... & Veiga, F. G. (2020). The impact of time from biopsy to radical prostatectomy on Gleason score undergrading and other related factors. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 44(3), 187-195

Sadler, T. W. (1993). *Langman's medical embryology. Ürogenital sistem. Çeviren: Başaklar C., Palme Yayıncılık, Ankara, s :246-282*

Santamaria, L., Alonso, L., Ingelmo, I., Pozuelo, J. M., Rodriguez, R., Santamaria, L., & Alonso, L. (2007). The human prostate (pp. 2-11). Springer Berlin Heidelberg.

Sakamoto, N., Tsuneyoshi, M., & Enjoji, M. (1991). Sclerosing Adenosis of the Prostate Histopathologic and Immunohistochemical Analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 15(7), 660-667.

Schoenfield, L., Jones, J. S., Zippe, C. D., Reuther, A. M., Klein, E., Zhou, M., & Magi-Galluzzi, C. (2007). The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU international*, 99(4), 770-774.

Serkan İrfan, Köse. (2015). Üriner Biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 6(1), 7-18.

Sfanos, K. S., Yegnasubramanian, S., Nelson, W. G., & De Marzo, A. M. (2018). The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nature Reviews Urology*, 15(1), 11-24.

Sfoungaristos, S., & Perimenis, P. (2013). Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal*, 7(1-2), E93.

Shah, R. B., Nguyen, J. K., Przybycin, C. G., Reynolds, J. P., Cox, R., Myles, J., ... & McKenney, J. K. (2019). Atypical intraductal proliferation detected in prostate needle biopsy is a marker of unsampled intraductal carcinoma and other adverse pathological features: a prospective clinicopathological study of 62 cases with emphasis on pathological outcomes. *Histopathology*, 75(3), 346-353.

Shimada, H., Misugi, K., Sasaki, Y., Iizuka, A., & Nishihira, H. (1980). Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. *Cancer*, 46(11), 2534-2542.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7-30.

Steiner, M. S. (2001). High grade prostatic intraepithelial neoplasia is a disease. *Current Urology Reports*, 2(3), 195-198.

Stewart, C. S., Leibovich, B. C., Weaver, A. L., & Lieber, M. M. (2001). Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *The Journal of urology*, 166(1), 86-92.

Taneja, S. S. (2016). Re: Prostate Biopsy Specimens with Gleason 3+ 3= 6 and Intraductal Carcinoma: Radical Prostatectomy Findings and Clinical Outcomes. *Journal of Urology*, 195(3), 627-628.

Thickman, D., Speers, W. C., Philpott, P. J., & Shapiro, H. (1996). Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *The Journal of urology*, 156(1), 110-113.

Thompson, I. M., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2239-2246

Thorson, P., Swanson, P. E., Vollmer, R. T., & Humphrey, P. A. (2003). Basal cell hyperplasia in the peripheral zone of the prostate. *Modern pathology*, 16(6), 598-606.

Totten, R. S., Heinemann, M. W., Hudson, P. B., Sproul, E. E., & Stout, A. P. (1953). Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *AMA archives of pathology*, 55(2), 131-141.

Türk, N. (2019). Mesanenin noninvaziv ve invaziv ürotelyal karsinomlarında B7-H3, tim-3, BTLA'nın immunhistokimyasal analizi, grade ve lenf nodu tutulumu ile ilişkisinin belirlenmesi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (Danışman: Prof.Dr. Lema Tavlı).

Uzoh, C. C., Uff, J. S., & Okeke, A. A. (2007). Granulomatous prostatitis. *BJU international*, 99(3), 510-512.

- Walz, J., Gallina, A., Saad, F., Montorsi, F., Perrotte, P., Shariat, S. F., ... & Karakiewicz, P. I. (2007). A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3576-3581.
- Wang, W., Sun, X., & Epstein, J. I. (2008). Partial atrophy on prostate needle biopsy cores: a morphologic and immunohistochemical study. *The American journal of surgical pathology*, 32(6), 851-857.
- Welch, H. G., & Albertsen, P. C. (2020). Reconsidering prostate cancer mortality-the future of PSA screening. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1557-1563.
- Welty, C. J., Cooperberg, M. R., & Carroll, P. R. (2014). Meaningful End Points and Outcomes in Men on Active Surveillance for Early-Stage Prostate Cancer. *Current opinion in urology*, 24(3), 288.
- Val-Bernal, J. F., Zaldumbide, L., Garijo, M. F., & González-Vela, M. C. (2004). Nonspecific (idiopathic) granulomatous prostatitis associated with low-grade prostatic adenocarcinoma. *Annals of diagnostic pathology*, 8(4), 242-246.
- Yang, X. J., Tretiakova, M. S., Sengupta, E., Gong, C., & Jiang, Z. (2003). Florid basal cell hyperplasia of the prostate: a histological, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Human pathology*, 34(5), 462-470.
- Yantiss, R. K., & Young, R. H. (1997). Transitional cell" metaplasia" in the prostate gland: a survey of its frequency and features based on 103 consecutive prostatic biopsy specimens. *Journal of Urologic Pathology*, 7, 71-80.
- Yörükoğlu K, Tuna B. Üropatoloji. (2016) Kongre Kitabevi, 321-437.