



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

**PROSTATIN BENİGN, PREMALİGN VE MALİGN
LEZYONLARINDA CLAUDİN 1 VE CLAUDİN 4
EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Can ÖNAL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Ümran YILDIRIM

DÜZCE- 2009



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

**PROSTATIN BENİGN, PREMALİGN VE MALİGN
LEZYONLARINDA CLAUDİN 1 VE CLAUDİN 4
EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Can ÖNAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Ümran YILDIRIM

DÜZCE- 2009

ÖNSÖZ

Tüm uzmanlık eğitimim süresince eğitimime büyük emeği geçen, tez çalışmamın konusunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar tüm aşamalarında yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ali Kemal Uzunlar ve Yrd. Doç. Dr. Ümran Yıldırım'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamın istatistik çalışmalarında yardımcı olan, sayı yığınlarını anlamamı sağlayan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Handan Altındağ'a ve büyük bir özveri ile yardım elini uzatan Halk Sağlığı Anabilimdalı asistanı Dr Sinemis Çetin Dağlı'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince sabır ve desteğini esirgemeyen eşim Uzm. Bio. Cansu Önal'a bu yoğun süreçte hep yanımda olduğu için çok teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Uz. Dr. Abdullah Fahri Şahin'e, Dr. Mehmet Akif Kuzey ve Dr Ahmet Güneyk'e teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşlarım Dinçer Korkmaz, Barış Yürük ve İsmail Birinci'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Embriyoloji.....	3
2.2.Anatomi.....	4
2.3.Fizyoloji.....	6
2.4.Patoloji.....	8
2.4.1.Benign Prostat Hiperplazisi.....	8
2.4.2.Prostatın Premalign Lezyonları.....	10
2.4.3.Prostat Adenokarsinomu.....	12
2.4.3.1.Genel Özellikler.....	12
2.4.3.2.Epidemiyoloji.....	12
2.4.3.3.Etiyoloji.....	13
2.4.3.4.Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.4.3.5.PSA ve PSAD.....	15
2.4.3.6.Doku Tanısı Yöntemleri.....	16
2.5.Makroskopi.....	17
2.6.Tümör Yayılımı.....	17
2.7.Histopatoloji.....	17
2.7.1.Yapısal Özellikler.....	17
2.7.2.Nükleer Özellikler.....	18
2.7.3.Sitoplazmik Özellikler.....	18
2.7.4.İntra Lüминаl Özellikler.....	19
2.7.5.Maligniteye Özgü Bulgular.....	19
2.7.6.Stromal Özellikler.....	19
2.8.İmmünohistokimya Profili.....	19

2.8.1.Prostat Spesifik Antijen.....	19
2.8.2.Prostat Spesifik Asit Fosfataz.....	20
2.8.3.P63.....	20
2.9.Gleason Dereceleme Sistemi.....	20
2.10.Duktal Adenokarsinom.....	21
2.11.Prostat Tümörleri WHO Sınıflaması.....	21
2.12.Prostat Tümörleri TNM Sınıflaması.....	22
2.13.Claudinler ve Hücreler Arası Bağlantılar.....	24
3.MATERYAL METOD.....	33
4. BULGULAR.....	36
4.1.Klinik ve Morfolojik Bulgular.....	36
4.2.İstatistiksel Bulgular.....	40
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	49
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY.....	51
9. KAYNAKLAR.....	52
10. RESİMLER.....	60
11. ÖZGEÇMİŞ.....	68

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
CPE	: Clostridium perfringens enterotoksini
DHT	: Dihidrotestosteron
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HE	: Hematoksilen-eozin
HMWC	: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
HMEC	: İnsan meme epiteli hücreleri
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
HPİN	: Yüksek dereceli prostaik intraepiteliyal neoplazi
HOSE	: İnsan over yüzey epiteli hücreleri
İHK	: İmmünohistokimya
MR	: Manyetik rezonans
PAC	: Prostat adenokarsinomu
PAH	: Post atrofik hiperplazi
PAP	: Prostatik asitfosfataz
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAD	: PSA yoğunluğu
PİN	: Prostaik intraepiteliyal neoplazi
PZ	: Prostat periferel zon
TRUS	: Transrektal prostat ultrasonografisi
TURP	: Transüretral prostat rezeksiyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZO	: Zonula okludens

GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen malign tümördür (1). Hastaların %50' sinden fazlası kötü prognozu destekleyen ilerlemiş veya metastatik hastalıkla ortaya çıkmaktadır. Yardımcı tanı yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile dünya çapında gittikçe daha çok prostat kanseri tanısı konulduğundan hastalık ve önlenmesi ile ilgili bilgiler daha önemli hale gelmiştir (2,3).

Prostat kanserinin genetik olarak belirsiz ve heterojen yapıda olması tedavideki başarıyı güçleştiren başlıca özelliklerdir (4). Bu nedenle kanseri başlatan mekanizmalardan sorumlu moleküler olaylar hala yanıt bekleyen önemli sorunlar arasında yer almaktadır.

Prostat kanserinin organa sınırlı dönemde erken olarak tespitinin prognostik sonuçları oldukça yüz güldürücüdür (4). Bu nedenle prostat kanserinin tanısında prostat iğne biopsisi, tercih edilen metoddur. Çünkü düşük morbidite, yüksek spesifite ile birlikte tümörün derecesi (grade) hakkında spesifik bilgiler sağlar. Bununla birlikte bazı olgularda tanı şüpheli olarak kalabilmektedir.

Benign ve malign prostat lezyonları arasındaki kesin ayırım diğer organlardaki malignite tanısı gibi ağırlıklı olarak hematoksilin-eozin (H&E) kesitlerindeki histolojik ve sitolojik özelliklere dayanılarak konur. İğne biyopsilerinde malignite tanısının konması için bazı histolojik özelliklerin birlikteliği gereklidir. Bunlar arasında büyüme paterni, nükleer atipi, makronükleol ve bazal hücrelerin kaybı yer almaktadır.

Oldukça karakteristik olan ve kesin tanıyı sağlayan bu bulgulara rağmen morfolojik özelliklerin tek başına yeterli olmadığı ve benign biyolojik davranışa sahip olmasına rağmen, prostat karsinomu morfolojisini taklit edebilen benign lezyonların varlığı nedeniyle benign-malign ayırımı için ek yardımcı metodlara ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu amaçla en fazla immünohistokimyasal yöntemler tercih edilmektedir (5,6).

Yardımcı immünohistokimyasal ajanların sadece tanıda değil, aynı zamanda diğer bazı kanser tiplerinde olduğu gibi prognoz belirleme ve tedavi seçiminde de yardımcı olabilmesi, genel kanser tanısının genişliğini daha spesifik alt gruplara ayırabilmesi hem

patologlar hem de klinisyenlerce istenen özellikler arasındadır. Bu amaçla üzerinde çalışılan birçok moleküller arasında, claudinler de yer almaktadır (7,8).

Son zamanlarda çeşitli epiteliyal tümörler üzerinde yapılan çalışmalar hücreler arası sıkı bağlantıların bir parçası olan claudin gibi transmembran protein ailesine dikkatleri çekmiştir. Claudin ailesi üyeleri çeşitli dokularda farklı spesifik ekspresyon özellikleri gösteren, hücreler arası sıkı bağlantıların işlevinin gerçekleşmesinde düzenleyici rolü olan proteinlerdir. Bu proteinlerin hücre polarizasyonu, diferansiyasyonu ve stabilitesini düzenleyen mekanizmalarda rol aldığı gösterilmiştir. Bu özellikleri ile claudinler'in epiteliyal tümörlerdeki farklı ekspresyonlarının, tümörün diferansiyasyonu, agresivite ve metastaz potansiyeli ile bağlantılı olduğu ve hastanın yaşam süresi, tümör nüksü ile de yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tanı ve takip dışında ayrıca bazı tümörlerde claudinler üzerinden tümör hücreleri lizise uğratarak yapılan tedavi ve böylelikle tümör progresyonunu durdurmada yeni yaklaşımlar ve tedavi yolları için umut vericidir.

Biz çalışmamızda prostatın benign, premalign ve malign lezyonlarında Claudin-1 ve Claudin-4 ekspresyonlarını ve özellikle kuşku lezyonların ayırıcı tanısında yeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1.Embriyoloji:

Ürogenital sistem birbirinden tamamen farklı işlevlere sahip olan iç içe iki kısımdan oluşur: (a) Üriner sistem ve (b) Genital sistem. Karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal şişkinlikten (intermediate mezoderm) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da ortak bir boşluğa (kloaka) açılır.

Gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında, ürorektal septum kloakayı, anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membran da, önde ürogenital membran, arkada da anal membran olarak ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelir: (a) yukarıda yer alan en büyük parça mesanedir. (b) erkeklerde prostatik ve membranöz üretranın geliştiği ürogenital sinüsün pelvik parçası; (c) ürogenital sinüsün fallik parçası da denilen definitif ürogenital sinüs. Erkeklerde definitif ürogenital sinüsten penil üretra gelişir. Prostat bezi, üretrada beliren tomurcuklardan, seminal veziküller de duktus deferens tomurcuklarından gelişir.

3. ayın sonunda, prostatik üretra epiteli proliferer olur ve çevresindeki mezenşimal doku içine penetre olan bazı tomurcuklanmalar gösterir. Erkeklerde bu tomurcuklanmalardan prostat gelişir. Prostat, içerisinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından köken alır (9,10).

Prostatik gelişim lokal olarak üretilen fetal testosteronun bir metaboliti olan 5alfa dihidrotestosterona bağımlıdır. 5alfa dihidro testosteronun hedefi sinüsü döşeyen epitelden çok, primitif prostatik mezenşimdir. Stimülasyona uğrayan mezenşim prostatik stromayı oluşturur. Epitelial kollar verumontanumun her bir yanından posterior ürogenital sinüsten prostatik stroma içine invajine olur. Diğer erkek ürogenital organlarının tersine, prostatın gelişimi östrojenler tarafından engellenmez, aksine hızlandırılıyor olabilir. Bununla beraber; prostat, uretra ve ejakülator duktusları saran stromanın ayırdığı tubuloalveoler gland yapılarından oluşur. Böylece gestasyonun 4. ayında temel yapılar oluşmuş olur (11,12).

2.2.Anatomi:

Prostat bezi, mesane boynu altında, ampulla rekti'nin önünde kapsüllü bir bezdir. Yirmili yaşlarda gland yaklaşık 20 gr ağırlıkta; tabanda 3,5 cm ve tabandan (basis) tavana (apeks) 2,5 cm ölçülerindedir. Bu haliyle at keşanesini andırır. Yetişkin prostatı tabanı mesane boynunda, tepesi ürogenital diaframda; arkaya doğru eğimli tepesi kesik koniye benzer. Gland ventral olarak rektumun ampulla bölgesine uzanır; bu sayede posterior kısımları kolayca palpe edilebilir. Prostatik üretra düz bir çizgi yerine, verumontanumda yaklaşık 35 derecelik öne doğru eğrilikle seyreder (11,13).

Prostat, erkek üreme bezinin en büyük aksesuar bezidir. Büyük bölümünü bez dokusu, küçük bölümünü de kas ve bağ dokusu oluşturur. Bu oran yaşa göre değişir. Kadındaki paraüretal bezlerin (skene bezleri) karşılığıdır (10,13).

Prostat bezi doğumda immatürdür. Yetişkin şeklini almak için pubertede gelişim göstermesi gerekir. Gelişen prostat gerçek bir kapsül oluşturmaz, fakat basıya uğramış değişik elemanları içeren pelvik duvardan oluşan birçok tabaka ile çevrelenmiştir. Bunların en iyi bilineni nörondan zengin, lenfatik olmayan boşluklar ile sarılı olanıdır. Benzer şekilde mesane boynuna ait düz kas demetleri ile ürogenital diaframa ait çizgili kaslar prostat kapsülüne dahil edilebilir (11,13).

Pelvis boşluğunda bulunan prostat, simfizis pubisin arka tarafında, rektumun önünde, ürogenital diafragmanın yukarısında ve mesanenin de aşağısında bulunur. Büyüdüğü zaman rektal tuşe ile muayene edilebilir. Prostatın tabanı, bir tepesi ile ön arka yüzleri ve alt iç yüzü olmak üzere üç yüzü bulunur (10).

Prostat'ı dış taraftan fibröz bir kapsül sarar. Bu kapsül birçok bölme göndererek bez dokusunu 40-50 lobcuğa ayırır. Bu lobcukların bir kısmının kanalları birleşerek, bir kısmı da müstakil olarak 15-20 delikle prostat sinüslerine açılır. Prostat kapsülü kısmen vaskülerdir ve arka bölümü de damarsızdır. Bu kapsülü de dıştan pelvik fasiya'dan gelen gevşek bir tabaka sarar. Prostat kapsülü ile bu tabaka arasında prostat pleksusu denen bir ven ağı bulunur. Alt tarafı üretra sfinkterine, pelvisin derin transvers kasına ve sentrum tendineum perinei'nin derin yüzlerine oturur. Levator ani kasının en medialde bulunan lifleri, prostata'nın altından geçer ve prostatın levator kası adını alır (10).

Prostatın içinden üretra ve duktus ejakülatoryus geçer. Üretra, prostat'ın ön 1/3'ü ile orta 1/3'ünün birleşme yerinde seyredir. Duktus ejakülatoryus ise arka yüzün üst kısmından girerek, yaklaşık 2 cm kadar seyredip, prostatik üretranın orta kısmına açılır (10,13).

Normal yetişkin prostatının beş alan içerdiği kabul edilir;

1-Anterior fibromuskuler stroma prostatın, üçte birlik kısmını oluşturur. Glanddan fakir, fibromuskuler dokudan oluşur. Anterior yüzü çevirir ve mesane boynunda komşu olduğu iç sfinkteri çevreler.

2- Prostatın beş parçasının en küçüğü, anterior üretranın proksimalinden verumontanuma uzanan preprostatik dokudur. Bu doku, retrograd ejakülasyonu önleyen düz kas sfinkteridir. Çok az gland içerir ve prostatın %1'inden küçüktür.

3-Transizyonel zon, küçük bir grup gland içerir ve normal prostatın yaklaşık %5'ini oluşturur. Üretranın distal ve proksimal segmentlerinin birleşim yerinde bulunur. Hiperplazi kapasitesinin olması önemli özelliğidir. Benign prostat hiperplazisi denen nodulleri yapar.

4-Santral zon, verumontarumdan dışarıya doğru kama şeklindedir, ejakülatuar duktusları sarar. Normal prostatik dokunun %25'ini yapar.

5-Periferik zon, göreceli olarak daha yassı bir bölgedir. Prostatın %75'ine kadar oluşturabilir. Glandın posterior ve lateral kısımlarını oluşturur. Prostat kanserlerinin bir çoğu bu bölgede meydana gelir.

Prostatın yapısal olarak kompartmanlara ayrılmasına rağmen; glandular ve duktal yapıların yoğunluğu değişik olsa da sıradan patoloji spesmenlerinde gözlenebilmesi zordur.

Anterior bölge, özellikle glanddan yoksunken, yoğun bağ doku ve düz kas içerir. Periüretral bölgede (merkez, iç, ara) geniş duktus ve gland (ejekülatuar duktuslar da dahil) alanları ve fibromusküler stroma içerir. Fakat çok az küçük gland ve asini vardır. Periferik (dış) bölge, göreceli olarak stromadan fakir ve değişik çaplardaki glanddan zengindir (7).

Prostat kısmen tubulo alveolar bezlerden (substantia glandularis), kısmen de bu bezin arasını dolduran ara dokudan yapılmıştır. Bezlerin sayısı 30-40 adet olup, kanalları kısmen birleşerek, kısmen ayrı ayrı olarak bazıları seminal kabartı üzerine, bazıları da bu kabartının yanlarındaki prostatik sinüslere 15-20 adet delikle açılır. Prostat bezleri, kanallarında bir miktar salgı depo eder veya ejakulasyon esnasında ara dokuda bulunan kasların kasılmasıyla buradaki salgı üretraya akıtılır. Prostat salgısı ejakulatın büyük kısmını oluşturur. Bazik reaksiyon gösterir ve içerdiği spermin denilen bir maddeden dolayı, spesifik keskin bir

kokusu vardır. Bazik ortam vaginadaki asit ortamı nötralize ederek spermiumların daha uzun süre canlı kalmasını sağlar.

Prostat'ın ara dokusu muskuler tabaka, çok az miktarda düz kas lifleri ve elastik lifler içerir. Bez dokusu ile ara dokusu arasındaki oran kişiye ve yaşa göre değişir ve 5/1 ile 2/1 arasındadır. Prostatik üretrada mukoza altında bulunan düz kas lifleri boşaltıcı kanalların son kısımlarını sararlar ve bunların tonusu kanalları sıkıştırarak salgının akmasına mani olur. Ejekülasyon sırasında ara dokuda bulunan kas lifleri kasılır, üretra mukozası altında bulunan boşaltıcı kanalların ağzını saran lifler gevşer. Bu şekilde aynı zamanda bezler sıkıştırılmış ve boşaltıcı kanallar açılmış olur (10).

Prostatın başlıca arterleri internal iliak arter ve dalları olan inferior vezikal arter ile orta rektal arterdir.

Prostatattan çıkan venler, prostatın alt ve yan taraflarında plexus denilen bir ağ oluştururlar. Bu ven ağı prostat kapsülü ile fasya kılıfı arasında bulunur. Prostat plexusu internal iliak vene drene olur. Venlerinin vezikal ve vertebral plexus ile bağlantısı vardır.

Prostatın lenf drenajı başlıca internak iliak lenf bezlerine ve sakral lenf bezlerine olur. Arka bölümünden ayrılan bir kısım lenf damarları, mesanenin lenf damarları ile birlikte eksternal iliak lenf bezlerine açılır (10).

Prostatın parasempatikleri S2-4, sempatikleri L1-2'den gelir. Sempatik sinirler, prostatın düz kasına kontraksiyon yaptırarak, bezin devamlı olarak salgı yapmasını sağlar (10,13).

2.3.Fizyoloji:

Prostat bezi ejakülatın yaklaşık %30'unu salgılar. Prostat salgısı; asit fosfataz, amilaz, sitrik asit, kalsiyum, fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer sıvı oluşturur. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vasa deferensle eş zamanlı olarak kasılır. Böylece ince sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkali özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Vasa deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle spermin fertilite özelliği baskılanabilir. Ayrıca vajen de asidik pH

(pH=3.5-4.0)'ya sahiptir. Sperm ortam pH'sı 6.0 ile 6.5'a ulaşana kadar optimal hareketliliğini gösteremez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize eder ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini arttırır (13,14).

Prostatın yapısında üç çeşit bez vardır:

- a) Mukozal bezler; bezin en iç bölümündedir.
- b) Submukozal bezler; bezin orta bölümünde bulunur.
- c) Esas prostatik bezler, en büyük ve en fazla sayıda olup, prostat salgısının en büyük kısmını yaparlar.

Prostat bezi çocuklukta göreceli olarak küçüktür. Puberteden itibaren testosteron uyarısı ile büyümeye başlar. Bez yaklaşık yirmi yaşında belli boyutlara ulaşır ve elli yaşına kadar aynı boyutlarda kalır. Bu yaştan sonra, bazı erkeklerde testislerden testosteron salgısı azalır ve buna bağlı olarak prostat bezi de giderek küçülmeye başlar (14).

Prostatın histolojik görünümü yaşla değişiklik gösterir. Prepubertal erkeklerde, dallanmalar azdır, düz kastan zengin bol stroma içine gömülmüş tubuler yapılar, puberteden orta yaşlara kadar olan dönemde, olgun prostat lobuller ve stroma ile çevrelenmiş, tubulo alveoler glandlar içerir.

Prostat bezi, üç temel hücre tipinden oluşmuştur; sekretuar, bazal ve nöroendokrin. Sekretuar hücreler devamlılık gösteren tabakalı dizilimle duktus ve asinilere uzanır. Normal histolojik preparatlarda, epitel kolumnar görünümde, bazal yerleşimli çekirdekli ve berrak sitoplazmalıdır. Genellikle lipofuksin olarak izlenen pigment nadir değildir. Ultrastrüktürel olarak, sekretuar hücreler yetersiz yüzey mikrovilisi ve hücreler arası sıkı bağlantıya sahiptir. Bazıları elektron-dense materyal içeren çok sayıda, membran ile çevrili vezikül, sitoplazmanın çoğunu oluşturur. Ayrıca golgi, mitokondri ile düz ve granüllü endoplazmik retikulumlar da bulunur. Sekretuar hücreler düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin ve değişik maddeler için reseptöre sahiptir. Bunlardan bazıları; androjenler, östrojenler, progesteron ve lektinlerdir.

Sekretuar hücrelerin en önemli ürünü belki de üç izoenzimini ürettikleri PAP (prostatik asit fosfataz) ve PSA (prostat spesifik antijen)'dir. Sadece ikinci izoenzim prostata spesifiktir. PAP, 102 kD ağırlığında bir sialoglikoproteindir. Asit fosfatazlar farklı kromozomlardaki genler tarafından kodlanan bir grup enzimdir. PAP'ın asıl önemli görevi

tamamen anlaşılmış olan, prostat karsinomu ile ilgili olarak sayısı ve yoğunluğu artmış sekretuar hücreler için marker görevi görmesidir. PAP küçük miktarda hem normal hem de neoplastik prostat dışı hücrelerde de saptanmıştır.

Serin proteaz olan PSA, kallikrein ailesi ile bağlantılı görünmektedir. Yaklaşık 33 kD ağırlığındadır. PSA geni diğer kallikreinlerin ki gibi 19. kromozomda yer almaktadır. PSA sekresyonu doğrudan sekretuar hücre sayı ve yoğunluğu ile orantılıdır. Bu durum PSA'yı prostatik karsinom için yüksek duyarlılıkta bir marker yapar. PSA, prostat dışında çok az hücrede identifiye edilmiştir; bu nedenle esasen prostat dokusuna spesifiktir. PAP ve PSA spesifik antikorlar aracılığı ile formalin veya bouin solüsyonu gibi fiksatifler ile korunmuş ve parafine gömülmüş normal ve anormal prostat dokusunda tespit edilebilir. Her biri tüm sekretuar hücrelerde mevcuttur, ancak yetersiz örneklerde yanlış-negatif sonuç alınması mümkündür.

2.4. Patoloji:

Prostat hastalıklarının en önemli bölümlerini, yangısal lezyonlar (prostatit), nodüler hiperplazi ve karsinom oluşturmaktadır (15).

2.4.1. Benign Prostat Hiperplazisi:

Nodüler hiperplazi, diğer bir deyimle glandüler ve stromal hiperplazi, prostatta oldukça sık görülen olağan dışı bir durumdur. 40 yaş civarı erkeklerin yaklaşık %20'sinde mevcuttur. Sıklığı yaşla birlikte artarak sekizinci dekada %90'lara ulaşır. Hem epitelyal hem de stromal elamanların proliferasyonu ile karakterli prostat hiperplazisi, glandda büyümeye ve bazı olgularda idrar akımında tıkanıklığa neden olmaktadır. Prostatın nodüler hiperplazisi için eskiden beri eş anlamlı olarak benign prostat hiperplazisi (BPH) terimi kullanılmaktadır.

Nodüler hiperplazideki histolojik değişiklikler 50 yaşında %50 iken, 90 yaşında

%100'dür. Fakat klinik prostatizm, risk altındaki popülasyonda %10-25 oranında çok daha seyrek görülmektedir. Semptomların en çok görüldüğü bireyler 60-70 yaş grubundadır. Nodüler hiperplazi, idrarın akım yolunu daraltma eğilimindedir. Böylece idrar akım hızı ve miktarı düşer. Gelişen idrar retansiyonu, seyrek olmayarak üriner trakt enfeksiyonlarına, disüri ve noktüriye neden olur. Nodüler hiperplazi klinik hikaye ve rektal muayene ile saptanabilir. Üriner sitolojide displastik üroteliyal hücreler birkaç vakada görülebilir.

Nodüler hiperplazide iki önemli faktör ortaya konmuştur; (1) testosteron kaynağı (testis) ve (2) ileri yaş. Puberteden önce kastrasyona uğrayan erkeklerde klinik prostatizm görülmez. Klinik bulguların gerilemesi androjen ablasyonundan sonra gerçekleşebilir. Testosteron ve metabolitleri normal gelişim ve organın süreğenliği için gereklidir. Ayrıca nodüler hiperplazinin klinik ve histolojik bulguları 50 yaş altında nadir olmasına rağmen, daha yaşlılarda hemen hemen evrenseldir. Diğer yandan testosteron uygulanması genellikle çok küçük klinik etkiye sahipken, histolojik değişiklikleri etkilemez. Serum östrojen/testosteron oranı, yaşla düşen testosteron seviyeleri nedeniyle değişirken; ölçülebilir değişiklikler daha sonra histolojik değişiklikler olduktan sonra görülür. Bununla beraber, eksojen östrojen köpeklerde nodüler hiperplaziye neden olur (16).

Östrojenin androjen reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir. Östrojen ayrıca steroid metabolizmasını değiştirerek prostatta dihidrotestosteron yapımını artırır. Androjenlerle birlikte verildiğinde östrojen hücre ölümünü inhibe edebilir. Östrojenin diğer bir rolü de stromal kollajen sentezini stimüle etmesi olabilir. Sosyo ekonomik durum, cinsel ilişki sıklığı, kan grupları, tütün ya da alkol kullanımı, yaşa bağlı kardiyovasküler değişiklikler, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon ile diabetes mellitus ve karaciğer sirozu gibi sistemik hastalıklar suçlanmıştır fakat nodüler hiperplazideki rolleri doğrulanmamıştır.

Prostatın her bölgesindeki lezyonların tipleri farklıdır. Örneğin, hiperplastik lezyonların çoğu prostatın transizyonel ve periüretral bölgelerinde gelişirken karsinomların çoğu periferik zonda gelişir.

Prostat hiperplazisinin klinik belirtileri, hastaların sadece %10'unda ortaya çıkar. Hiperplazi periüretral tutulum gösterdiği için en sık ortaya çıkan belirtiler alt idrar yolu tıkanıklığı belirtileridir. Başlıca, idrar başlamasında güçlük, idrar akımının aralıklı olarak kesilmesinden tam tıkanıklığa kadar değişiklik gösterir. Tıkanma semptomlarına sık idrar yapma zorunluluğu ve noktüri eşlik etmektedir.

Mikroskopik olarak hiperplastik nodüller, değişen oranlarda proliferen glandüler yapılar ve fibromusküler stromadan oluşmaktadır. Çoğunlukla bez proliferasyonu ön plandadır. Kümeler oluşturmuş gland yapıları küçük, büyük veya kistik genişlemiş olabilir. Hiperplastik glandlar içte yüksek prizmatik epitelle döşelidir. Epiteli dış taraftan yassılaştırmış bazal hücre tabakası sarar. Glandlarda çok sayıda papiller tomurcuklanma veya katlanmalar gösterebilir. Gland lümenlerinde, yoğunlaşmış proteinöz salgı materyali olan ‘corpora amylacea’ genellikle bulunur. Glandların çevresinde ise proliferen olan stromal elamanlar yer almaktadır. Bezler stroma ile çevrelenmiştir. Miktarı değişmekle birlikte nodüler hiperplazide glandlar arasında stroma daima vardır. Fibromusküler hiperplazide iç şeklinde hücrelerin nodülleri görülür. Stromada lenfositler, küçük infarktüs alanları ve skuamöz metaplazi odakları görülebilir (15,17).

2.4.2.Prostatın Premalign Lezyonları:

Diğer birçok organda olduğu gibi prostatta da premalign lezyonlar tanımlanmıştır. Premalign lezyonlar, morfolojik olarak benzedikleri malignitelerle ve insitu karsinomlarla benzer özelliklere sahiptir. Prostatın premalign lezyonu prostatik intraepitelial neoplazidir (17-19).

Prostat İntraepitelial Neoplazi (PİN) :

PİN, prostat duktus ve asinilerini döşeyen epitelin neoplastik transformasyonudur. Prostat karsinomuna dönüşebilecek önemli bir premalign lezyondur. Yapısal ve sitolojik özelliklerine göre PİN başlangıçta hafif displazi, orta displazi ve şiddetli displazi olarak üç dereceye ayrılmış, sonradan sadece yüksek ve düşük dereceli olarak ikili grup kullanılmıştır (17,20-25).

Yüksek ve düşük dereceli PİN arasındaki ayrım; yapısal karmaşıklığa, ve daha önemlisi mevcut sitolojik anormalliklere göre yapılır. Düşük dereceli PİN’de sekretuar hücrelerde proliferasyon, lümene doğru kümeleşme ve düzensiz sıralanma izlenir. Nükleuslar küçük, nükleol belirsizdir. Duktusu döşeyen epitel çok katlı görünümde olabilir. Çekirdekler

anizonükleer arada hiperkromatiktir. Küçük belirgin bir nükleol bulunabilir. Bazal hücre tabakası, duktusu ve asiniyi normal olarak sarar. Normal veya hiperplastik epitelden ayrımı zordur (26,27).

Yüksek dereceli PİN (HPİN)'de daha tekdüze morfolojik değişiklikler izlenir. Asini veya duktus sitolojik olarak malign hücreler ile döşelidir. Tek tek hücrelerde nükleer büyüme ve nükleus sitoplazma oranında artma izlenir. Çekirdeklerde, belirgin nükleol veya kromatin kümeleri bulunabilir. Bazal hücre tabakası büyük oranda korunmuştur (17,28-34).

Prostat iğne biyopsilerinde yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi (HPİN) sıklığı etnik kökene, gözlemciye, teknik kaliteye ve alınan örnek sayısına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Büyük serilerde, farklılık göstermekle birlikte, prevalansı %4-6'dır. TURP örneklerinde %2,3-2,8 olarak daha düşük bulunmuştur. Radikal prostatektomi materyallerinde prostat adenokarsinomu (PAC) ile kuvvetli birlikteliğinden dolayı %85-100 bulunmuştur. Özellikle 55 yaş ve üzerinde sık görülmektedir (10,35).

HPİN'in dört tipi tanımlanmıştır; flat, tufting, mikropapiller ve kribriiform. Belirgin yapısal değişiklik olmadan nükleer atipi flat tiptir. Çekirdeklerin üst üste biriktiği tufting tip; tipik olarak fibrovasküler kor içermeyen atipik epitel sütunları mikropapiller patern; daha kompleks olarak Roma köprüleri veya kribriiform yapılar oluşturan kribriiform tip olarak tanımlanır.

Normalde proliferatif bazal tabakada apoptozis engellenmiştir. Prostatik epitelde malign transformasyon, bazal hücrelerin sekretuar lüminal hücrelere geçiş göstermesi ile apoptozis kontrol mekanizmalarında bozulmayı gösterir. Böylece PİN ile lüminal hücrelerde de apoptoz kaybı görülür. Lüminal hücrelere dönüşüm ve apoptozisin kaybı yanında stromal invazyona eğilim artmaktadır (10,35).

2.4.3.Prostat Adenokarsinomu:

Asiner ve duktal olmak üzere iki histolojik tipi vardır.

2.4.3.1.Genel Özellikler:

Prostat karsinomu, erkeklerde en sık görülen iç organ kanseridir. Akciğer kanserinden sonra 50 yaş üzerindeki erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Görülme sıklığı 65-75 yaşları arasında doruğa çıktığından, çoğunlukla yaşlı erkeklerin hastalığıdır. Prostatın latent (belirti vermeyen) kanserleri, klinik olarak belirgin olanlardan daha yaygın olup, 80 yaşın üstündeki erkeklerde genel sıklığı %50'den fazladır.

Prostat kanserinin patogeneğinde klinik ve deneysel gözlemler hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin tümünün rolünün olduğunu düşündürmektedir. Ergenlik döneminden önce kastre edilen erkeklerde prostat kanserinin gelişmemesi; prostat kanserinin gelişiminde androjenlerin olası bir rol oynadığını göstermektedir. Orşiektomi ile ya da diethylstilbestrol gibi östrojenlerin verilmesiyle birçok prostat karsinomunun gelişiminin baskılanabilmesi hormonal etkiyi daha da fazla düşündürür. Ancak prostatın nodüler hiperplazisinde olduğu gibi prostat karsinomunun patogeneğinde hormonların rol oynadığı rol tam olarak anlaşılamamıştır (15,41).

2.4.3.2.Epidemiyoloji:

Coğrafi dağılım; prostat kanseri şu anda dünyadaki en yaygın altıncı kanser, erkekler için önem sırasında üçüncü sıradadır. Erkeklerdeki kanserlerin, %9,7 sini (gelişmiş ülkelerde %15,3; gelişmekte olan ülkelerde %4,3 oranında) oluşturur. Kanserden ölümlerin en azından erkeklerde %5,6'sının; tüm kanserden ölümler arasında da %3,2'sinin nedenidir. Düşük mortalite; tanı sonrası yaşayan çok sayıda hastayı işaret eder, bu bağlamda kanser tanısı alan hastaların tanı sonrası 2000 yılında 1,5 milyonda ortalama ömrü 5 yıldır. Böylece erkekler arasında en yaygın kanser formu olarak öne çıkar.

Tarama yöntemlerinin geniş olması özellikle Amerika'da, erkeklerde en sık tespit edilen malign tümör olmasına neden olmuştur. Büyük olasılıkla tarama yöntemlerinden dolayı Avustralya ve İskandinav ülkelerinde de insidansı yüksektir. Asyalı toplumlarda prostat kanseri göreceli olarak nadirdir. Survival anlamlı olarak yüksek insidanslı ülkelerde daha yüksektir (%80 Amerika, %40 gelişmekte olan ülkeler). Uluslararası farklar Amerika'da aynı sonucu vermemektedir; Amerika'daki siyah nüfusta örneğin, insidans ve mortalite Asya kökenli topluluklardan belirgin olarak yüksektir. Benzer olarak Brezilya'da siyah erkeklerde prostat kanseri beyaz erkeklere göre 1,8 kez yüksektir.

Latent kanser yaşı erkeklerde siktir, prevalansı aynı popülasyona göre kümülatif değeri oldukça geçer. Uluslar arası çalışmalar yaşla birlikte latent kanser prevalansının arttığını göstermiştir (26,42).

Göçmenler; Batı Afrika'dan, İngiltere ve Wales'e göç edenler, bölgede doğanlara göre 3,5 kat yüksek mortalite oranına sahiptir. Buna zıt olarak Doğu Afrika ve baskın olarak Asyalı etnik kökene sahip olanlarda mortalite yüksek değildir. Düşük riskli ülkelerden yüksek risk bölgelerine göç edenlerde insidans oldukça yükselir.

Yaş dağılımı; prostat kanseri riski yaşla birlikte dik bir artış gösterir. Klinik hastalık insidansı 50 yaşın sonuna kadar düşüktür. Bundan sonra yaklaşık yaşın 9-10 katı artar. Karşılaştırmak gerekirse epiteliyal tümörler yaşın 5-6 katı artma gösterir. Dünya genelinde, tüm vakaların dörtte üçü 65 yaş veya üstündeki erkeklerdir (26).

Zaman Aralığı; prostat spesifik antijenin (PSA), taramada kullanıma girmesi, preklinik (asemptomatik) hastalığın saptanmasına olanak sağlamış; hastalığın insidans ve mortalitesi bundan büyük ölçüde etkilenmiştir (26).

2.4.3.3.Etiyoloji:

Etnik olarak belirgin farklılıkların görülmesi, bazı genetik faktörlerin bundan sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte oranlar zamanla, göç ve hatta yaşam tarzı ile değişiklik göstermektedir. Vaka kontrollü kohort çalışmaları diyetteki yağın prostat kanserinin etyolojisinde yer aldığını göstermektedir. Hayvansal ürünlerle, özellikle kırmızı etle kuvvetli pozitif bağ vardır. Bununla birlikte meyve ve sebzelerin prostat kanserinden koruyucu etkisi olduğu yönünde doyurucu bilgi yoktur. Amerikada sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışma diyet ve yaşam tarzındaki olası farkların beyazlara göre siyahlardaki yüksek riski açıklamadığı gösterilmiştir (43).

Erkek cinsiyet hormonlarının prostat kanseri gelişiminde ve büyümesinde önemli rol oynadığı açıktır. Testosteron glanda diffüze olarak, tip II 5 alfa redüktaz enzimi ile metabolik olarak daha aktif formu dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT ve testosteron androjen reseptörüne bağlanır. Reseptör-ligand kompleksi, hücre bölünmesini de içeren androjen cevabını oluşturacak genlerin trans aktivasyonunda rol alır. Tip II 5 alfa redüktaz genlerindeki polimorfizm ırklar arasındaki farkları kısmen açıklayabilir. Ayrıca ilgileri üzerine çeken

androjen reseptör geni de egzon 1’de oldukça plemorfik CAG tekrarlamaları içermektedir. Normal bölge 6-39 tekrar ile başlamaktadır. Androjen reseptör genindeki kısa CAG tekrarlarının yüksek prostat kanseri riski ile birlikteliğini öne süren çalışmalar vardır (26).

Tek nükleotid polimorfizmi, prostat kanseri aile hikayesi kümülatif ve anlamlı olarak prostat kanseri ile birliktelik gösterir (44).

Lokalizasyon; birçok klinik olarak palpasyonda saptanan ve iğne biyopsi ile tanı konan kanser posterior ve posteriolateral yerleşimlidir. Birkaç vakada geniş transizyonel zon tümörleri, periferik zona ilerleyerek, palpable hale gelebilir. TURP ile saptanan kanserler ağırlıklı olarak transizyonel zon kaynaklıdır. Palpe edilemeyen ve iğne biyopsi ile saptanan tümörlerin çoğu periferik yerleşimlidir. Nadiren tümör gelişimi görülen santral zona büyük tümörler ilerleyerek ulaşabilir. Prostatın multifokal karsinomu olguların %85’inde görülür.

PSA kullanımına kadar, bir çok prostat adenokarsinomu dijital rektal muayene ile saptanmaktaydı. PSA taraması ortalama tümör hacmini ve günümüzde kanser bulguları gösterme oranını düşürmüştür. Büyük hacimli periferik zon tümörlerinde üretral obstrüksiyon bulguları görülebilir. Transüretral rezeksiyon spesmenlerinde ise %8’inde tümöre rastlanmaktadır. Lokal yayılmış kanser, pelvik ağrı veya rektal kanama geçmişe oranla daha nadir görülmektedir. Metastatik prostatik adenokarsinoma, esas olarak pelvis kemiklerinde, spinal kordda kemik ağrısına ya da kompresyona neden olabilir. Bununla beraber tanı sonrası yapılan kemik taramalarında rastlanan metastaz sıklıkla asemptomatiktir. Büyümüş lenf nodları sıklıkla pelvik olup, nadiren supraklaviküler veya aksiller (tipik olarak solda) lenf adenopati ile prezente olabilir (26,45).

2.4.3.4.Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrason görüntüleme; gland hacmiyle beraber fokal lezyonları betimlemeye ve ölçmeye müsaittir. Yüksek frekanslı transducerlar ile yapılan transrektal ultrasound görüntüleme (TRUS) prostat sorunu olan hastalarda tanısal olarak kullanışlı bir yöntemdir. Sonografik olarak şüpheli bir lezyonun malign olma olasılığı yaklaşık olarak %20-25’tir (26,46).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans; Çapraz kesit görüntüleme tekniği ile bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) düşük sensitiviteyi nedeniyle

değerli değildirler. MR bazen biyopsi ile kanser olduğu kanıtlanmış vakalarda evrelemede ve lenf nodu metastazının saptanmasında kullanılabilir (26,47).

Düz Film Radyografisi ve Nükleer Tıp; Kemik taraması (iskelet radyografisi) kemik metastazlarını saptamada duyarlı bir yöntemdir. Hastalarda pozitif anormallikler kemik sintigrafisi ile doğrulanmalıdır. Kemik sintigrafisi (radyonükleid kemik taraması) kemik metastazlarını saptamada en duyarlı yöntemi sağlar.

2.4.3.5.Serumda Total Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Yaşa Özel Referans Değerleri:

PSA geni 19. kromozom üzerinde yer almaktadır. Serum PSA'sı immünoassay yöntemi ile saptanmakta, serum total PSA seviyesi ilerleyen yaşla birlikte iyi regresyon modelinde %95 korelasyon göstermektedir. PSA'ya dayalı tanısal yaklaşımlarda üst limit olarak alınması önerilen; 50 yaşın altındaki erkeklerde PSA değeri <2.5 ng/ml ; 60 yaş altındakilerde <3.5 ng/ml ; 70 yaşın altındaki erkeklerde PSA değeri <4.5 ng/ml ve 80 yaşın altında 6.5 ng/ml'dir. Prostat kanserli bir çok vakada PSA değeri 4,0 ng/ml cut-off değerinin üzerindeyken, ancak BPH gibi bazı benign durumlarda 4 ng/ml'nin üzerinde olabilir. Prostat kanserli vakalarda PSA bazen bu seviyenin altında olabilir. Bu nedenle serum PSA seviyesinin ölçümü, prostat kanseri tanısı için yeterli sensitivite ve spesiviteye sahip değildir.

Serbest PSA, kanseri olanlarda PSA'nın büyük kısmını oluşturur. Prostat kanserli vakalarda PSA için ortalama değer 7.8 ng/ml ve serbest-total PSA oranı %10,5 olarak ölçülmüştür. Bu oranlar BPH'li hastalarda 4.3 ng/ml ve %20.8'dir (26).

PSA Yoğunluğu (PSAD):

Serum PSA konsantrasyonunun TRUS ile ölçülen prostat bezinin hacmine oranıdır. PSAD değerleri üç kategoriye ayrılmıştır; normal <0.050 ng/ml/cm³, intermediate 0.05-0.99 arası ve patolojik değerler >0.1 ng/ml/cm³. Prostat dokusunun birim hacmindeki PSA üretimi, BPH ve prostat karsinomu varlığı; epitel hücre oranı ve karsinomun histolojik derecesi ile ilişkilidir.

2.4.3.6.Doku Tanısı Yöntemleri:

İğne Biyopsiler:

TRUS rehberliğinde yapılan biyopsiler, prostat kanserinin saptanmasında günümüzde standart yöntemdir. Apeks, orta zon ve taban bölgelerinden bilateral olarak alınan altılı biyopsi protokolü ve sonrasında kanser saptanmasını %35 arttıran 12'li yada 13'lü biyopsi modifikasyonları genel uygulanan yöntemlerdir. Yönelim prostat kanserinin daha çok görüldüğü periferal zonun lateralinden artmış sayıda biyopsi alınmasıdır. Yaklaşık olarak prostat kanserlerinin %15-20'si transizyonel zondan kaynaklanmaktadır. Yapılan biyopsi işleminde bezin farklı bölgelerinden alınan örnekler ayrı ayrı belirtilmelidir. Aynı bölgeden alınan iki biyopsi varsa doku kaybına neden olmamak için en fazla iki biyopsi olmak üzere bir parafin blokta incelenmektedir. Prostatta normal histoloji ve eşlik eden yapılar taban ile apeks arasında değişiklik göstermektedir. Biyopsinin lokalizasyonunun belirtilmesi patoloğa yardımcı olacaktır. İğne biyopsilerde standart fiksatif olarak formalin kullanılır. Çekirdek detaylarını gösteren alternatif fiksatifler de kullanılmakla birlikte overdiagnosis açısından dikkatli olmalıdır. İmmünohistokimyasal (İHK) olarak yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWK) kullanımı kesin tanı verilemeyen durumlarda bu oranın %2-6'dan aşağı çekilmesini sağlar.

Trans Üretral Prostat Rezeksiyonu (TURP):

Klinik olarak kanser beklentisi olmayan hastalara uygulanır. Rastlantısal olarak %8-10 vakada prostat kaseri görülür. TURP ile kanser saptanması sıklıkla transizyonel zon tümörlerinde olmaktadır. Şayet tümör örneklemin %5'inden az ise evre T1a, diğer durumlarda evre T1b'dir. Bununla beraber %5'ten az kanser ve gleason skoru 7 ve üzerinde ise hastalar T1b olarak tedavi edilirler.

2.5.Makroskopi:

Makroskopik kesitlerde izlenebilen tümör dokusu sıkı, solid, beyaz griden sarı turuncuya değişen renktedir. Sarı-turuncu renk değişimi sitoplazmada artmış yağdan dolayı oluşmaktadır. Tümör çevredeki bronz renkte süngerimsi parankimden bu şekilde farklılık

gösterir. Makroskopik olarak hemoraji ve nekroz nadirdir. Tümör genellikle makroskopik sınırların mikroskopik olarak ötesinde izlenir.

2.6.Tümör Yayılımı:

Lokal ekstraprostatik yayılım glandın anterior yerleşimde ve transizyonel zon karsinomlarında ve posterolateral bölgelerde periferik zon karsinomlarında yaygındır. Periferik zon karsinomları sinirler boyunca invazyon yaparak ya da doğrudan penetrasyon ile prostat dışına çıkar.

Kapsül terimi prostatın dış sınırını betimlemek için kullanılmıştır. Bununla beraber prostatı çevreleyen iyi tanımlanmış bir kapsül yoktur.

Prostat karsinomunun metastatik yayılımı lenfovasküler yapıların invazyonu ile olur. En yaygın tutulum yeri bölgesel lenf bezleri, pelvis kemikleri ve aksiyel iskelettir. Obturator ve hipogastrik lenf nodları genellikle ilk tutulum görülenlerdir. Bunu eksternal iliak, ortak iliak, presakral ve presiyatik lenf bezleri izler.

Kemik iliğine metastaz osteoblastik yanıtı neden olur. Yaygın prostat kanserinin önemli bir bulgusudur.

Visseral metastazlar yaygın olmamakla beraber ilerlemiş hastalıkta, akciğer ve karaciğer tutulumu görülebilir.

2.7.Histopatoloji:

Prostat adenokarsinomları (PAC) iyi diferansiye, gland oluşturan benign prostat bezlerinden ayrımı zor kanserlerinden; kötü diferansiye prostat orjininin ayrılamayacağı tümörlere kadar değişiklik gösterir.

2.7.1.Yapısal Özellikler:

Tüm prostat kanserlerinde bazal hücre içermeyen tek sıralı dizilim vardır. Benign prostat glandları sekretuar hücrelerin altında bazal hücre tabakası içerir. Prostatik kanser

histolojisinde ve benign glandların ayırımında; yapı, nükleer, sitoplazmik ve intralüminal özellikler dikkate alınmalıdır (26, 31).

Benign prostat glandları, benign prostat hiperplazisi ile çevrelenmiş nodüller olarak izlenir. Tersine gland oluşturan kanserlerde bezler kalabalık hatta üst üste binmiş, rastgele dizilmiştir. Glandlar birbirine dik ve düz kasla gelişigüzel ayrılmıştır. Diğer bir infiltratif süreç bulgusu geniş glandlar arasında küçük atipik glandların yer almasıdır. Kribriform, birleşmiş, tam oluşmamış glandlar izlenebilir. Solid adalar, hücre kordonları veya izole hücreler undiferansiye PAC bulgusudur. Bunlar aynı zamanda tümörün grade'i için de önemlidir (26).

2.7.2.Nükleer Özellikler:

Nükleer atipi diferansiasyon derecesi ile korelasyon gösterir. Nükleer büyüme ve belirgin nükleol sık görülür. Bazen çekirdek geniş ve hiperkromatiktir.

2.7.3.Sitoplazmik Özellikler:

Adenokarsinom glandları keskin lüminal sınır gösterir, ondülasyon veya sitoplazmik uzantılar yoktur. Tersine benign glandlar düzensiz lüminal yüzey, küçük papiller uzantı ve girintiler gösterir. Düşük dereceli PAC, benign glandlara benzer yapı gösterebilir. Neoplastik glandların sitoplazması amfofiliktir ve malignite için kullanışlı bir tanı kriteri olabilir. Tüm prostat kanserlerinde sitoplazma lipofuksinden fakirdir. Benign lezyonlarda ise tam tersi izlenir.

2.7.4.Intralüminal Özellikler:

Düşük derceli PAC'da sıklıkla kristaloidler izlenir. Bunlar yoğun, eozinofilik, kristal benzeri yapılardır. Farklı değişken geometrik şekillerde olurlar. Karsinom için diagnostik değildir. Fakat sıklıkla karsinomlarda görülür. Adenozis (atipik adenomatöz hiperplazi)'de de görülebilir.

İntralüminal pembe veya hematoksilin-eozin (HE) ile mavi boyanan müsinöz sekresyonlar sıklıkla PAC'da görülür. Bunları, iyi sınırlı, oval, lameller yapıdaki corpora amylacea ile karıştırmamak gerekir (48).

2.7.5.Maligniteye Özgü Bulgular

Ekstra prostatik yayılımı PAC için benign lezyonlarda bulunmayan özellikler, perinöral invazyon, kollajenöz mikronodül (fibroplazi) ve glomerülasyondur. Benign prostat glandlarının da perinöral yerleşimi gösterilmiştir. Ancak benign glandlar siniri tam olarak çevrelemez (49,50).

2.7.6.Stromal Özellikler:

Sıradan asiner adenokarsinom desmoplastik ve migzoid stromal yanıtı fakirdir.

2.8.İmmünohistokimya Profili:

2.8.1.Prostat Spesifik Antijen (PSA)

1979'da keşfedilmiştir. Formalin ile fikse edilmiş parafine gömülmüş dokularda kullanılan faydalı bir İHK'sal işaretleyicidir. Bazal hücreler PSA ile boyanmaz. Glandüler hücreler pozitif boyanır. Prostat kanserinin diğer adenokarsinomlardan ayırımında ve nüks belirteci olarak kullanılır (51).

2.8.2.Prostat Spesifik Asit Fosfataz (PAP)

PSA ile benzer tanısal kullanımı vardır. PSA negatif PAC vakalarında kullanılabilir.

34βE12 İle Saptanan Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratinler (HMWSK)

Sadece bazal hücreler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri eksprese eder. Bazal hücrelerin yokluğu invaziv karsinom için diyagnostik kriter olduğundan ve bazal hücreler HE

kesitlerde görülemeyebildiğinden dolayı, bazal hücelere özel İHK'sal boyama invaziv PAC ile benign lezyonları ayırmada kullanılır. Bu lezyonlar; glandüler atrofi, post atrofik hiperplazi, adenozis, sklerozan adenozis ve radyasyon ile indüklenmiş atipidir (27,52).

İHK'sal olarak sitokeratin 7 ve 20 için PAC'u negatiftir. Üroteliyal karsinomdan ayırıcı tanıda kullanılır.

2.8.3.P63

Nükleer bir proteindir. HMWSK ile benzer kullanım alanına sahiptir. Ancak HMWSK ile negatif bazal hüceleri boyar, koter artefaktı gösteren TURP spesmenlerinde kullanılabilme avantajına sahiptir.

2.9.Gleason Dereceleme (Grading) Sistemi:

Glandüler yapı üzerine kurulmuştur. Nükleer atipi değerlendirilmemiştir. Beş histolojik yapıyı veya dereceyi azalan diferansiasyona göre tanımlar (26,53).

PAC'u morfolojik olarak heterojenite gösterir. Genellikle birden fazla patern izlenir. Primer ve sekonder en baskın paternler veya iki en baskın paternin toplamı Gleason Skoru olarak kabul edilir. Gleason patern 1 olağan olmadığından Gleason skoru 2 ve 3 sadece istisnai olarak görülür. Gleason skoru 4 de, gleason patern 2 genellikle patern 3 ile birlikte olduğundan göreceli olarak nadirdir (4).

Gleason Patern 1: Çok iyi sınırlanmış nodül oluşturan, ayrı, yakın yerleşimli, gland topluluğudur. Komşu benign prostat dokusunu infiltre etmez. Glandlar ortalama ölçüde ve yaklaşık aynı boyda ve şekildedir. Sıklıkla transisyonel zon kanserlerinde görülür.

Gleason Pattern 2: Yumuşak sonlanan yuvarlak, oval glandlardan oluşur. Boyut ve şekilleri hafif değişiklik gösterir. Çevre non-neoplastik dokuya minimal invazyon görülebilir. Glandlar ortalama boyda ve gleason patern 3'ten büyüktür.

Patern 1 ve 2'de sitoplazma geniştir ve soluk boyama gösterir.

Patern 2 sıklıkla transisyonel zonda görülür. Nadiren periferik zonda izlenir.

Gleason Patern 3: En yaygın paternidir. Glandlar daha infiltratif ve aralarındaki mesafe daha değişkendir. Sıklıkla çevredeki non-tümöral glandlara infiltrasyon gösterir. Glandlar

boyut ve şekil olarak değişkendir. Sıklıkla açılanma gösterir. Küçük glandlar patern 3 için tipiktir. Her glandın lümeni açık ve gland stroma ile çevrilidir. Kribriform patern 3 nadirdir. Kribriform paternin yüksek dereceli PİN'den (HPİN) ayrımı zordur.

Gleason Patern 4: Glandlar birleşmiş, kribriform yapıda ve tamamen stroma ile çevrelenmiştir. Birleşmiş glandların kenarları taraklı görülür. Hipernefroid tip nadir görülen tiptir.

Gleason Patern 5: Hemen tamamen glandüler lümen kaybı vardır. Sadece nadiren lümen izlenir. Epitel solid yapılar bantlar oluşturur veya stromayı invaze eden tek tek hücreler görülür. Komedo nekrozu görülebilir.

2.10.Duktal Adenokarsinom

PAC'unun uzun pseudostratifiye kolumnar epitel ile döşeli geniş glandlardan oluşan tipidir. PAC'lerinin %0.2-0.8'ini oluşturur. Prostatik üretra çevresinde santral yerleşim gösterir. Sıklıkla periferik yerleşimli tipik asiner adenokarsinom ile birlikte dir. Yerleşiminden dolayı hematüri, idrar retansiyonuna neden olabilir. Kuvvetli PSA eksprese eder.

Makroskopik olarak egzofitik gelişim gösteren üretra içine polipoid yada papiller gelişim göstermiş kitle izlenir. Sıklıkla üretra ve/veya prostatik duktuslar boyunca ilerler. Akciğer ve penise metastaz yapma eğilimindedir.

Duktal adenokarsinom, geniş amfofilik sitoplazmalı uzun kolumnar hücreler ile karakterizedir. Epitel tek sıralı veya pseudostratifiye olabilir.

Duktal adenokarsinoma tipik olarak grade uygulanmasa da grade 4'e eşit kabul edilirler. Komedo nekroz görülürse grade 5 olur (26). Papiller, kribriform ve solid paterni görülebilir. Duktal karsinom agresif kabul edilir, tanı anında metastazı bulunabilir.

2.11.Prostat Tümörlerinin Sınıflandırması (WHO 2004) (26,54)

Epitelial Tümörler

Glandular Neoplazmlar

-Asiner adenokarsinom

• Atrofik

• Psödohiperplastik

• Köpüksü (Foamy)

• Kolloid

• Taşlı Yüzük Hücreli (Signet ring)

• Onkositik

• Lenfoepitelioma benzeri

• İgci Hücreli Diferansiyasyon Gösteren Karsinom
(Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom)

-Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)

• Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PİN III)

-Duktal adenokarsinom

• Kribriform

- Papiller

- Solid

Ürotelyal tümörler

- Üretelyal karsinoma

Skuamoz tümörler

- Adenoskuamoz karsinom

- Skuamoz hücreli karsinom

Bazal hücre tümörleri

- Bazal hücre adenomu

- Bazal hücreli karsinom

Nöroendokrin Tümörler

- Adenokarsinom içerisinde endokrin differensiasyon

- Karsinoid tümör

- Küçük hücreli karsinom

- Paraganglioma

- Nöroblastoma

Prostatik Stromal Tümörler

- Malign potansiyeli belli olmayan stromal tümör

- Stromal Sarkom

Mezenkimal Tümörler

- Leiomyosarkom

- Rabdomyosarkom

- Kondrosarkom

- Anjiyosarkom

- Malignant fibröz histiositoma

- Malignant periferik sinir kılıfı tümörü

- Hemangiom

- Kondrom

- Leiomyom

- Granular hücreli tümör

- Hemangioperisitoma

- Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid Tümörler

- Lenfoma

- Lösemi

Miscellaneous Tümörler

- Kistadenoma

- Nefroblastoma

- Rabdoid tümör

- Germ hücre tümörleri

- Yolk sac tümörleri

- Seminom

- Embriyonel karsinom

- -Teratom

- Koryokarsinom

- Berrak hücreli adenokarsinom

- Melanom

Metastatik Tümörler

2.12.Prostat Karsinomlarının TNM Sınıflandırılması (WHO 2004)

T Primer tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör yok

T1 Görüntüleme ve palpasyon ile saptanmayan; klinik olarak değerlendirilemeyen tümör.

T1a İnsidental olarak incelenen dokunun %5 veya daha azında tümörün bulunması

T1b İnsidental olarak incelenen dokunun %5'inden fazlasında tümörün bulunması

T1c Tümörün iğne biyopsisi ile bulunması (örn; artmış PSA değeri yüzünden)

T2 Tümör prostat içerisinde sınırlı

T2a Tümörün bir lobun yarısı veya daha azında izlenmesi

T2b Tümörün bir lobun yarısından fazlasında izlenmesi

T2c Tümörün her iki lobda izlenmesi

T3 Tümörün prostat dışına yayılması

T3a Ekstrakapsüler yayılım

T3b Tümörün seminal veziküllere invazyonu

T4 Tümörün seminal veziküller dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)

N-Bölgesel Lenf Düğümleri

Klinik

NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var

Patolojik

pNx Bölgesel lenf düğümü değerlendirilemiyor

pN0 Bölgesel lenf düğümü yok

N1 Lenf düğümü metastazı var

M-Uzak Metastazlar

MX Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel olmayan lenf düğümü(leri) metastazı

M1b Kemik(ler) metastazı

M1c Diğer bölge(ler) metastazı

G-Histopatolojik Değerlendirme

Gx Grade değerlendirilemedi

G1 İyi diferansiye (Gleason 2-4)

G2 Orta diferansiye (Gleason 5-6)

G3 Kötü diferansiye (Gleason 7-10)

Evre Gruplandırması

Evre I T1a N0 M0 G1

Evre II T1a N0 M0 G2-4

T1b,c N0 M0 G'lerden herhangi biri

T1,T2 N0 M0 G'lerden herhangi biri

Evre III T3 N0 M0 G'lerden herhangi biri

Evre IV T4 N0 M0 G'lerden herhangi biri

T'lerden herhangi biri N1 M0 G'lerden herhangi biri

T'lerden herhangi biri N'lerden herhangi biri M1 G'lerden herhangi biri

Notlar:

1- Serum PSA'sı yüksek, palpable olmayan veya görüntülenemeyen, bir veya her iki lobda bulunan tümör T1c olarak sınıflandırılır.

2- Prostat apeks invazyonu, prostat dışı olmadığından T2 olarak sınıflandırılır.

3- Radikal prostatektomide mikroskopik mesane boynu invazyonu T3a olarak sınıflandırılır (2,26).

2.13. Claudinler ve Hücreler Arası Bağlantılar:

Hücrelerarası Bağlantılar:

Membranla ilişkili olan çeşitli yapılar hücreleri bir arada tutar, hücrelerin arasında iletişime katkıda bulunur. Epitel hücreleri birbirilerine sıkıca yapışıktır ve birbirlerinden

ayrılmaları çok fazla mekanik güç gerektirir. Bu özellikle çekme ve basınçtan etkilenen deri gibi epiteliyal dokularda daha belirgindir.

Epitel hücrelerinin lateral membranları, hücreler arası bağlantı yapıları olan çeşitli özelleşmeler gösterir. Bu bağlantılar sadece yapışmakla kalmaz, aynı zamanda interselüler aralıktan (paraselüler yol) materyal akışını önler ve komşu hücreler arasında iletişim mekanizmasını oluşturur. Hücreler arası bağlantılar hücrenin apeksinden tabanına doğru belirli bir düzen içinde bulunurlar.

Sıkı bağlantılar (tight junctions) veya zonula okludentes (tekli halde zonula okludens) bağlantıların en yüzeyde olanıdır. Zonula, gerçekte bağlantının bir bant şeklinde hücreyi tamamen sardığını ifade ederken; okludens, membranın interselüler alanı kapatacak şekilde kaynaşmış olduğunu belirtir. Elektron mikroskopi ile incelendiğinde komşu membranların interselüler alanı kapatacak şekilde kaynaşmış olduğu görülür. Kaynaşma yerinin sayısı epitelin türüne göre değişiklik gösterebilir. Bir yada çok az sayıda bağlantı kompleksine sahip epitelin (proksimal renal tübül epiteli gibi) su ve eriyik geçirgenliği, çok sayıda bağlantı kompleksine sahip epitelden (mesane epiteli) daha fazladır. Sıkı bağlantı böylece epitel hücrelerinin arasından apikal ve bazale olan geçişleri her iki yönde de engeller.

Epitelde sık rastlanan ikinci bağlantı tipi zonula adherens'tir. Bu bağlantı komşu hücreleri sararak birbirine bağlar. Zonula adherens'in önemli özelliği çok sayıda aktin içeren mikrofamentlerin, bağlantı bölgesi membranlarının sitoplazmik yüzeyinde bulunan dens plaklara tutunmuş olmasıdır. Plaklar myosin, tropomyosin, α -actinin ve vinculin içerir. Mikrofamentler terminal ağdan (terminal web) çıkar, bu ağ da apikal sitoplazmada çeşitli tip filamentlerden oluşur. Sitoplazmik organellerin bulunmadığı bu bölge ışık mikroskopunda terminal bar olarak bilinir ve bu bölgede terminal ağ hücre apeksine belli bir direnç sağlar.

Gap junction veya neksus, epiteliyal hücrelerin çoğunda lateral membranlar boyunca hemen her yerde bulunabilir. Elektron mikroskopisinde gap junctionlar ile komşu hücre membranları çok yakın konumda (2nm) bulunması karakteristiktir. Gap junctionlar, karaciğer, lens ve kalp kasında bulunmaktadır.

Gap junction proteinleri merkezinde 1,5 nm çapında hidrofilik por içeren altıgenler yapar. Bu birim connexon olarak tanımlanır ve komşu hücre membranlarındaki connexon'lar, iki hücre arasında aynı düzeyde kalarak hidrofilik bir kanal oluşturur. Gap junctionlar molekül ağırlığı 1500 kDa'un altındaki moleküllerin geçişine izin verir. Böylece bazı hormonlar, cAMP, GMP ve iyonlar gibi haberci maddeler hücreden hücreye bilgi iletimi ile dokunun kalp kasında olduğu gibi bir bütün olarak davranmasını sağlar. Hücresel iletişim embriyogenez sırasında da önemlidir.

Son bağlantı tipi desmosom veya macula adherens'tir. Desmosom iki komşu hücre arasında bağlantı kuran disk şeklinde bir yapıdır. Hücre membranı bu bölgede düzdür ve iki membran arası 20-30 nm arasındadır. Hücre membranının sitozolik tarafında tutunma plağı denen bir yapı ile hücre içi sitokeratinlerle bağlantısı vardır. Desmosomlar epitelyal hücrenin lateral yüzü boyunca dağınık olarak bulunur. Epitelyum hücresinin bazalinde ise hemidesmosom denen bazal lamina bağlantıyı sağlayan plazmalemma üzerinde yer alan desmosomlar vardır.

Özetle hücreler arasındaki bağlar; geçirgen olmayan bağlar, zonula occludens; tutucu olan bağlantılar, zonula adherens, desmosom ve hemidesmosomlar ve iletişimi sağlayan bağlantılar, gap junctions olarak ayrılabilir (55).

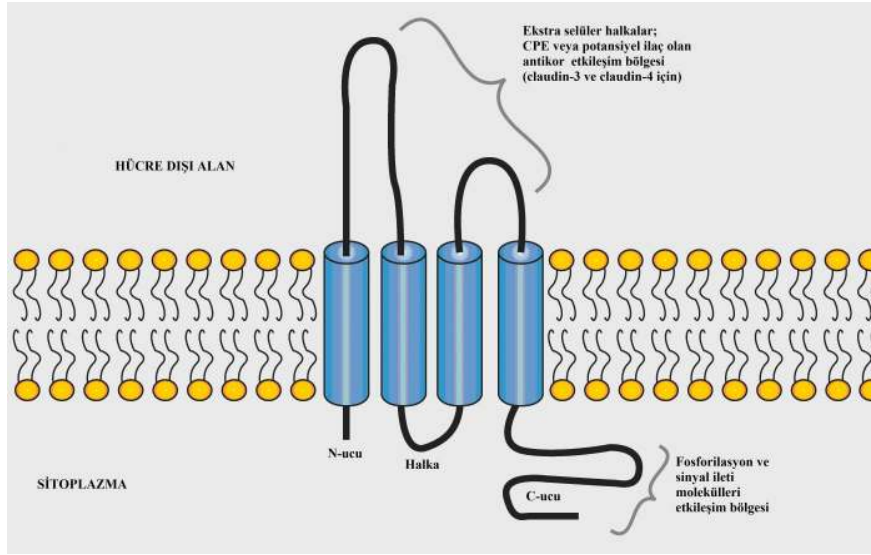
Claudinler:

Claudinler, sıkı bağlantı oluşumunda ve işlevinde rol alan, 17-27 kDa ağırlığında, yirminin üzerinde üyesi olan çoklu gene sahip, integral membran sıkı bağlantı proteinlerinin oluşturduğu bir ailedir. Claudin proteinlerinin belirli kombinasyonlarının sıkı bağlantıların gücünü ve seçiciliğini belirlediği düşünülmektedir. Claudinler bir hücrede polimerize olarak bulunur ve komşu hücrenin claudinleri ile yapışık bir yapı oluşturur (56).

Claudinler ayrıca sinyal ileti proteinlerini içermelerinden dolayı proliferasyonun düzenlenmesi, diferansiasyon ve diğer hücresel işlevlerde önemli rol alıyor olabilir. Hücresel organizasyonun yüksek dereceleri tipik olarak normal diferansiasyon gösteren dokularda izlenir. Kanserli dokularda ise sıklıkla kaybolur (56,57).

Genel işlevler ve tümör supresyonu:

Claudinler, epitelyal ve endotelyal hücreler arası alana geçen moleküllerin boyutunu belirlerler. Claudin molekülleri hücre polaritesinin belirlenmesi, parasellüler bariyer fonksiyonunda epitelyal ve endotelyel hücrelerde rol alırlar (58).



Şekil .1: Claudinlerin yapısı (Claudin Proteins in Human Cancer: Promising New Targets for Diagnosis and Therapy Patrice J. Morin, Cancer Res 2005;65: (21). November 1,2005'ten modifiye edilmiştir.)

Claudin-4, 209 aminoasitten ve bilinen 4 adet transmembran segmentten oluşur, sıkı bağlantıların yapısal bir parçasıdır. Sıkı bağlantılar hücreler arası bağlantıların en üstte yer alanıdır. Bundan dolayı hücre polaritesi ve parasellüler geçirgenliğin kontrolünde önemli rolleri vardır. Kaludin ailesi intersellüler bariyerin ana faktörünü temsil etmektedir. Claudin ailesinin birçok üyesi insan vücudunda organa spesifik dağılım göstermektedir (59).

Claudin-8 hipokampus ve kortekste, Claudin-7 özellikle hipokampusta yoğundur. Claudin-8 seviyeleri bazı epilepsi formlarında azalmaktadır (58).

Sıkı bağlantının yapısındaki ve işlevindeki modülasyonlar epitelial tümörögenезis ile de bağlantılıdır (60). Claudin-1 meme bezinde luminal glanduler hücrelerin lateral membranında yer almaktadır. Fakat myoepitelial hücrelerde gösterilmemiştir. Hücreye özel bu ekspresyon, süt sekresyonu gibi özelleşmiş lüminal işlevlerde rol aldıklarını göstermektedir (58).

Hücre polaritesinin korunması ve parasellüler akımın düzenlenmesi, claudin proteinlerinin epitelial kaynaklı neoplazilerde tümör süpresif rollerinin olabileceğini düşündürmüştür. Hücre kültüründe Claudin-1'in ekspresyonu insan meme epitel hücrelerinde (HMEC) varken Claudin-1 ekspresyonu tümör hücre dizisinde kaybolmaktadır. Bunlara ek olarak, Claudin-1 geni metastatik meme kanseri hücre dizisine MDAMB-361, retroviral yolla yerleştirilecek olursa hücre kültüründe apoptozisin arttığı gözlenmiştir (58).

Hücre polarite kaybından sonraki aşamada anormal ölçüde büyüme faktörünün tümörojenik epitelial hücrelerde otokrin ve parakrin stimülasyonu yer almaktadır. Örnek

olarak baş/boyun kanserlerinde ve meme kanserinde Claudin-7'nin ekspresyon kaybı tümör süpresyonu ile over kanserinde ise Claudin-3'ün subselüler lokalizasyonun membrandan sitoplazmaya değişiminin gerçekleştiği saptanmıştır (58).

Bazı claudinlerin onkogenler ve tümör tetikleyici büyüme faktörleri tarafından regüle edildiği gösterilmiştir. Onkojenik Raf-1'in tükrük bezi epiteli hücresi içine transfeksiyonu Claudin-1'de downregülasyona ve sıkı bağlantı fonksiyonunda kayba neden olmuştur. Ras transformasyonu gösteren MDCK hücrelerinde hücrelerel bağlantılarda Claudin-1 yoktur. Fakat mitojen aktivasyon protein kinaz yolu bloke edildiğinde sıkı bağlantı formasyonuna paralel olarak tekrar ortaya çıkmaktadır. Pankreas kanserinde invazyon ve metastazın potansiyel modülatörü olan TGF-B'in sertoli hücrelerinde, Claudin-11'in bulunduğu sıkı bağlantı geçirgenliğini bozduğu gösterilmiştir. TGF-B1 metastatik PAC'da da yükselir (49,61).

Ayrıca claudinlerin matriks metalloproteinazlarının regülasyonu yoluyla tümör invazyonunu yönlendirdikleri gösterilmiştir. Bu çalışmalar claudin ailesi üyelerinin onkojenik tranformasyon sürecinde modülatör ve tümör progresyon ve invazyonunda da etkili role sahip olduklarını göstermektedir.

Kolon karsinomunda sıkı bağlantı geçirgenlik kaybı deneysel karsinogenez modeli olmuştur. Claudinlerdeki bozuk regülasyonun ve aberran lokalizasyonun sonucunda preneoplastik ve neoplastik hücrelerde sıkı bağlantıların geçirgenliğinin kırılması tümörler için kritik bir test olabilir (58).

Claudin-4 pankreatik kanserlerin çoğunda yüksek eksprese edilmekte ve Claudin-4 pozitif tümör hücrelerinde sitotoksik etkiye sahip CPE (Clostridium perfringes enterotoksini) için reseptör görevi görmektedir. Bundan dolayı Claudin-4 yüksek eksprese eden tümörler CPE temelli tedavi edici yaklaşımlar için bir hedef olabilir. Artmış claudin-4 seviyeleri prostat ve over karsinomlarında da gösterilmiştir.

Yüksek Claudin-4 seviyeleri duktal kistik veya glanduler yapılar gösteren pankreas kanseri, over ve prostat kanserlerinde gözlenmiştir.

Claudin-3 ve Claudin-4 over kanserin de çok yüksek upregülasyona uğrayan genlerdir. Diğer çalışmalar da bunu doğrulamıştır. Over kanserinde Claudin-3 ve Claudin-4 immünohistokimyasal (İHK) çalışmaları, primer over kanserinde bu iki proteinin yükseldiğini göstermiştir. Prostat karsinomunun yanı sıra uterus, pankreas, meme ve baş boyun tümörlerinde de Claudin-3 ve Claudin-4 artmaktadır (60).

Claudin-7 ekspresyonu yüksek dereceli meme tümörlerinde komşu epitelle karşılaştırıldığında düşüş göstermektedir. Meme karsinomu ince iğne aspiratlarında da düşük Claudin-7 ekspresyonu yüksek tümör grade'i, rekürrens ve uzak yayılım ile ilişkilidir (62).

Bir çalışmada Claudin-1 ve Claudin-7'nin yüksek derecede homolog olduğu ve sıkı bağlantı oluşumunda benzer işleve sahip olduğu belirtilmiştir (62).

Claudin ekspresyonundaki değişiklikler ve geçirgenlik işlevine duyarlı diğer bir organ da böbreklerdir. Böbrek damarları özel olarak Claudin-5 eksprese eder. Daha sıkı bağlantıların gerekli olduğu distal toplayıcı kanallarda Claudin-1 ve daha çok proksimal segmentlerde Claudin-2 görülür. Diğer claudinler (4,5,7 ve 8) embriyonik ve yetişkin böbreğinde değişiklik gösteren spesifik ekspresyonlara sahiptir. Renal karsinomların çoğu Claudin-2'nin yer aldığı ancak sıkı bağlantı açısından zayıf proksimal tübül epitelinden kaynaklanır (58).

Claudin-6 ve Claudin-7 meme kanseri ile baş ve boyun squamoz hücreli kanserinde azalmış ya da kaybolmuştur. Farklı olarak claudin 3 glioblastoma multiforme'da serebral mikro damarlarda tümöre moleküler geçiş avantajı sağlayacak şekilde azalmıştır (58).

Endotelial ve kan-beyin bariyerinde claudin fonksiyonu:

İlk bulunan damara özel claudin, Claudin-5'tir. Transmembran protein olarak da bilinir. Birçok dokuda endotelde yer almaktadır ancak ayrıca epitelial tümörlerde de değişik oranlarda eksprese edilir (63).

Beyin hipoksisinde glial kaynaklı hücrelerin Claudin-1 ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Claudin proteinleri kan-beyin bariyerinde düzenleyici rollerinden dolayı gelecekte kanser tedavisinde yararlı olabilirler (58).

Claudin-5 vasküler tümörlerde yoğun olarak eksprese edilmekte ve endotelial diferansiasyonun Claudin-5 eksprese etmeyen diğer yumuşak doku tümörlerinden ayrımı için kullanılabilir. Claudin-5 ayrıca epitelial tümörlerde de değişik oranlarda eksprese edilir (63).

Epitel Hücrelerinde Yeniden Düzenlenme (Remodelling) ve Claudinler:

Claudinlerin ve sıkı bağlantıya özgü periferik membran proteinlerinin sitoplazmik bölgelerinin etkileşimi hala gizemlidir (64).

Embriyogenesis, gelişim ve dokuların yeniden düzenlenmeleri sırasında claudinler özel işlevlere sahip olabilir. Fare meme epitel hücrelerinde diğer sıkı bağlantıların tersine Claudin-3'ün hücre göçü sırasında internalize edildiği gösterilmiştir. Benzer durum diğer epitel hücreleri ve yaralanmalarda da gösterilmektedir. Bulgular hücre sinyal iletiminin dokuya özel claudin proteinlerinin endositozu ile dramatik olarak değişebileceğini göstermektedir (58).

Sıkı bağlantılar, epiteliyal kaderin (E-caderin) ekspresyonu ile karakterize adherens bağlantılar ile olan bağlantıları, birleşmeleri ile düzenlenir (65).

Epiteliyal kaderinler, normal epiteliyal hücrelerin lateral hücre membranında yer alan transmembran proteinleridir. E-caderin'lerin azalmış ekspresyonu artmış malign potansiyel ile birliktelik gösterir. Örneğin yüksek malign potansiyel ve invazivlik karaciğer, kolorektum, mide ve pankreas kaynaklı kanserlerdir (65).

Claudinlerin down-regülasyonu kanserlerin malign klinikopatolojik karakterleri ile birliktelik gösterir. Hücre polaritesinin kaybı ve dediferansiyasyon, tipik olarak epiteliyalden mezenkimal dönüşümde gözlenmiştir ve kanser invazyonu ve metastazı için önemlidir (65).

Bazı claudinler ise kanser dokularında up-regülasyona uğrar. Claudin-1 ve Claudin-4'ün kolorektal ve pankreas kanserlerinde up-regülasyona uğradığı gösterilmiştir (65).

Claudin Ekspresyonunun Düzenlenmesi:

Meme kanseri hücre dizilerinde Claudin-1 ekspresyonunun post-transkripsiyonel ve post-translasyonel yolla düzenlenebileceği yönünde veriler elde edilmiştir. Histon modifikasyonu ile epigenetik düzenlenme veya retinoid gibi diferansiyasyonu kolaylaştıran ajanların doğru kullanımı, Claudin-1 mRNA ve proteinini meme kanser hücrelerinde modüle etmiştir. Meme kanseri tümör hücre dizileri histon deasetilaz inhibitörlerine retinoidlerden daha duyarlıdır. Ek olarak Claudin-1 ekspresyonu post-translasyonel seviyede hücresel temas ile artan oranda protein miktarı ile (mRNA değil) düzenleniyor gibi görünmektedir.

Fare embriyonel karsinom hücrelerinde retinoid sinyali all-trans retinoik asiti uyararak epiteliyal diferansiyasyonu düzenler. Diferansiyasyon üç sıkı bağlantı proteinin (okludin, Claudin-6, Claudin-7) koordinasyonu ve ekspresyonu ile olur. Bu nükleer transkripsiyon faktörleri retinoik asit reseptör gama ve retinoid x reseptör alfa aracılığı ile gerçekleşmektedir (66,58).

Hepatosit nükleer faktör 4 alfa (HNF-4 α), yine fare F9 embriyonel karsinom hücrelerinde, epiteliyal diferansiyasyonu Claudin-6 ve Claudin-7 upregülasyonu ile uyarır. Aynı çalışmada HNF-4 α 'nın böbrek, pankreas, intestinal sistem hücrelerinde de sıkı bağlantı proteinlerinin regülasyonunu düzenlediği önerilmiştir (58).

Doku bütünlüğü, hücre hareketinin kısıtlanması, hücreden hücreye bağlantılar, zonula adherens ve sıkı bağlantılar ile olmaktadır. Neoplastik hücrelerin primer lezyondan ayrılması doku invazyonu ve metastazın ilk basamağıdır. Hücrenin adherens (ara) bağlantılarının apikalinde (üstünde) yerleşim gösteren sıkı bağlantılar epitel hücre tabakalarında eriyiklerin ve iyonların parasellüler transportunun düzenlenmesi membran lipidlerinin ve proteinlerinin

hücrel polariteye göre hareketlerinin kısıtlanması görevini üstlenir. Sıkı bağlantı kontrolü, sıkı bağlantı proteinlerinden claudin ailesine bağlıdır (65).

Bazı kanserlerde sıkı bağlantıların yapısında bulunan iki ana transmembran protein okludin ve claudinin ekspresyonunun değiştiği bulunmuştur. Gastrointestinal tümörlerde okludin down-regüle olur. Benzer şekilde claudinlerde de down-regülasyon görülebilir. Claudin-1 meme ve kolon kanserlerinde ve baş-boyun kanserlerinde down-regülasyona uğrar. Bu azalma tümörögenезin sıkı bağlantılardaki bozulma ile beraberlik gösterir. Sıkı bağlantı kaybı kanser hücrelerinde görülen kohezyon kaybı, invazivite ve diferansiasyon kaybı ile bağlantılıdır. Kanserlerde protein seviyelerinin down-regülasyonu claudinler dahil sıkı bağlantı proteinlerin fosforilasyonu, sıkı bağlantıların fonksiyonunu etkileyebilir (67).

Over kanser hücrelerinde Claudin-3 ve Claudin-4'ün fosforilasyonunun sıkı bağlantıları bozduğu gösterilmiştir (67). Paradoks olarak kanserlerde belli claudin proteinlerinin up-regülasyona uğradığı gösterilmiştir. Çalışmaların çoğu farklı kanserlerde claudinin yüksek ekspresyonu üzerinedir (56).

Sıkı Bağlantıları içeren Sinyal Yolakları;

Birincil ve ikincil haberci sinyal iletimi fosforilasyon kaskatları sıkı bağlantı aktivitesini düzenleyebilir. Claudinler hücreler arasında bağlantı ve sinyal molekülleri ile birlikte bir plak üstünde yer alır. Bu moleküllerin dağılımı dokulara göre özgülleşmektedir.

Çoklu sinyal yolları ile sıkı bağlantıların düzenlendiği belirtilmekte, en az bilinen ise claudin ve okludin üzerinde doğrudan etkileridir. Örneğin mitojen tarafından aktive edilmiş veya hücre dışı sinyal ile düzenlenmiş protein kinaz yolu Claudin-1'in doğru lokalizasyonunu (homing) bozmaktadır.

IFN-gama ve TNF-alfa, Claudin-1, Claudin-4, JAM 1 ve okludin internalizasyonu sitokin ile uyarılmış apoptotik kaskaddan bağımsız olarak (intestinal epitel hücre modelinde) uyarır. CAMP, Claudin-5'in elevasyonunu ve fosforilasyonu protein kinaz A aracılığı ile sağlanırken, domuz beyin endotel hücrelerinde Claudin-1'i azalttığı görülmüştür.

Rat akciğer hücrelerinde Claudin-1'in 203 treonin'in fosforilasyonunun bariyer fonksiyonu için gerekli olduğu (mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz aracılığı ile) gösterilmiş ancak meme kanseri hücre kültürlerinde gösterilememiştir (58).

Hücre Ölümü ve Apoptozis hücrelerde nükleer ve sitoplazmik membranların parçalanması gibi dramatik morfolojik değişiklikler gerektirir. Apoptoziste kompanse aktivasyonunun mitokondri dışındaki hedefleri arasında bağlantı komplekslerinin proteinleri

de vardır. Desmozomların caspase 3'ün doğrudan hedefi olması ve son olarak da Claudin-2 ve sıkı bağlantı proteinleri ZO-1 ve ZO-2'nin de hedef olduğunun gösterilmiş olması bunun kanıtlarıdır. Daha sonraki çalışmalarda claudin-1'in apoptozis tarafından uyarılan proteolitik ayrılmaya dirençli olduğu ve epitel hücrelerinde yüksek oranda stabil bir pencere-bariyer olduğu gözlenmiştir (58).

İHK'sal boyamalarda tümör hücreleri Claudin-1 ile sadece plazma membranı ile değil diffüz sitoplazmik boyanma da gösterilmiştir. Bu durumda akla primer tümörde aberran lokalizasyonda yüksek ekspresyon gösteren claudinlerde kodlama bölgesinde mutasyon olabilir mi? Ya da benzer aberran lokalizasyon diğer sıkı bağlantı proteinleri için de söz konusu mudur? Veya claudinlerin potansiyel tümör supresör işlevi posttranskripsiyonel modifikasyonlar ile değişiklik gösterip göstermemesini getirmektedir (58).

MATERYAL ve METOD

Bu tez çalışmasında, Ocak 2005 – Mart 2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı'na gönderilmiş; 37 prostat TURP materyali, 40 radikal prostatektomi materyali ve 37 PİN materyali olmak üzere toplam 114 prostat materyali retrospektif olarak incelemeye alındı.

Tüm olgular tanı ve tümör derecelendirmesi yönünden tekrar değerlendirildi. Taranan lamalar arasından teknik olarak doku takibi tam, kesitinde kusur izlenmeyenler seçildi. İkinci aşama olarak seçilen kesitlerden benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat intraepiteliyal neoplazi (PİN) ve prostat adenokarsinomunu (PAC) temsil eden ideal alanlar belirlendi. PİN grubunda ise yalnızca tümör komşuluğunda yer alan yüksek dereceli olanlar çalışmaya dahil edildi. Üçüncü aşamada seçilen alanlara İHK'sal olarak claudin boyaması yapıldı.

Çalışmada Claudin-1: RB-9209-PO, Claudin-4: RB-9266-PO klonları kullanıldı. İHK boyama için parafin bloklardan ikişer adet asıl ve bir adet de yedek olmak üzere üçer adet 3 µ kalınlığında kesitler alındı. Mevcut kesitler eş zamanlı olarak 35°C'de ki sıcak su banyosunda polysine'li lamlara aktarıldı. Bu aşamadan sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

- 1- Polysine lamlardaki parafinin dokudan uzaklaştırılması için kesitler 75 °C'lik etüvde 40 dakika inkübe edildi.
- 2- Deparafinize edilen kesitler ksilen banyosunda iki kez 15'er dakika bekletildi.
- 3- Hidrasyon aşaması için: %96'lık absolüt alkolde 10 dakika, %70'lik alkolde 10 dakika bekletildi.
- 4- Kesitler distile su ile yıkandı.
- 5- Antijen Retrieval (pH=6 olan sitrat buffer solüsyonunda iki kez 8 dakika, 700 watt'ta şoklandı) aşaması ile maskelenmiş olan antijenlerin geri kazanılması sağlandı.
- 6- Kesitler oda sıcaklığına gelinceye kadar dinlenmeye alındı.
- 7- Kesitler distile su ile yıkandı.
- 8- Kesitler, %3'lük H₂O₂'te 10 dakika bekletildi.
- 9- Kesitler distile su ile yıkandı.
- 10- Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonu ile iki kez 5'er dakika yıkandı.
- 11- Ultra V blok solüsyonu 3 dakika uygulandı.
- 12- Konsantre primer antikor Claudin-1 1/100, Claudin-4 1/50 oranında dilüentle sulandırıldı.

- 13- Bütün primer antikorlar kapalı ve nemli immünohistokimya tezgahında 30 dakika bekletildi.
- 14- PBS solüsyonunda iki kez 5'er dakika yıkandı.
- 15- Biotinylated goat anti-polyvalent (sarı link) solüsyonu 20 dakika uygulandı.
- 16- PBS solüsyonunda iki kez 5'er dakika yıkandı.
- 17- Streptaavidin peroxidase solüsyonunda (pembe link) 20 dakika bekletildi.
- 18- PBS solüsyonunda iki kez 5'er dakika yıkandı.
- 17- DAB kromojeni 3-10 dakika arası uygulandı.
- 18- Kesitler distile su ile yıkandı.
- 19- Harris'in hematoksileni ile 1 dakika süreyle zıt boyama yapıldı.
- 20- Kesitler çeşme suyunda yıkandı.
- 21- Takip eden sırada artan konsantrasyonlardaki(70°,80°,96°) alkollerden geçirilip dehidre edildi.
- 22- Kesitler etüvde kurutuldu.
- 23- Kesitler ksilende parlatıldı.
- 24- Mounting medium (entellan) kullanılarak kapatıldı (43).

Parafin bloklardan kesit alınmasından, boyanmış lamaların kapatılmasına kadar geçen her bir aşamada, işlemler oda ısısında, kapalı ve nemli bir ortamda (humidified chamber) gerçekleştirildi.

Pozitif kontrol olarak Claudin-1 için meme karsinomu, Claudin-4 için over karsinomu dokusu kullanıldı.

BPH, PİN ve PCA tanısı almış tüm olgulara Claudin-1 ve Claudin-4 boyaması uygulandı. İHK'sal olarak boyanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her iki boyamada da aynı skorlama sistemi kullanıldı. Buna göre İHK'sal boyamalar boyanma derecesi göz önüne alınarak; 0 = negatif, 1 = zayıf, 2 = orta ve 3 = kuvvetli boyanma olarak derecelendi (Tablo-1,2,3). Yapılan skorlamada 2'nin altındaki skorlar zayıf, 2 ve üstündeki skorlar kuvvetli boyanma olarak kabul edildi. Ayrıca skorlamaya katmadan boyanma paterni de membranöz boyanma ve membranöz boyanma kaybı şeklinde not edildi.

PAC grubunda da Gleason Grade'ine göre puanlama yapıldı. İyi diferansiye (Gleason 2-4) olgular = 1, orta diferansiye (Gleason 5-6) olgular = 2 ve kötü diferansiye (Gleason 7-10) olgular = 3 olarak değerlendirildi.

İstatistik analiz ve değerlendirme

Veri analizinde tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ SD, sayı ve yüzde frekans olarak verilmiştir. Yaş ortalamaları bakımından grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Claudin-1 ve Claudin-4 boyanma dereceleri ile gruplar arasındaki ilişkiler (grupların boyanma dereceleri bakımından farklılıkları) ki-kare analizi ile incelenmiştir. Her bir grupta ayrı ayrı Claudin-1, Claudin-4 ve gleason dereceleri arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS (ver.11.5) programı kullanılmıştır.

BULGULAR:

4.1.Klinik ve Morfolojik Bulgular:

Retrospektif olarak planlanmış bu tezde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalına gönderilmiş, radikal ve açık prostatektomi vakalarından seçilen 114 vakalık bir havuz oluşturuldu. Bunların 37 tanesi BPH, 37 tanesi PİN ve 40 tanesi de PAC'dan oluşmaktadır (Tablo-1,2,3).

Tablo-1. BPH olguların ve Claudin-1 ve Claudin-4 değerleri

Vaka	Claudin 1 skoru	Claudin 4 skoru	Gleason skoru	Yaş
1	3	3	0	64
2	2	3	0	76
3	3	3	0	68
4	3	3	0	72
5	3	3	0	79
6	3	3	0	76
7	2	2	0	67
8	1	2	0	77
9	2	2	0	75
10	2	2	0	68
11	2	1	0	63
12	3	3	0	50
13	2	3	0	55
14	3	2	0	58
15	3	3	0	69
16	3	3	0	67
17	2	3	0	52
18	2	2	0	63

19	3	3	0	61
20	3	2	0	57
21	3	3	0	67
22	3	3	0	64
23	3	3	0	63
24	3	3	0	67
25	2	3	0	77
26	3	2	0	68
27	2	3	0	63
28	3	3	0	71
29	3	3	0	73
30	3	3	0	70
31	2	3	0	75
32	2	2	0	65
33	3	3	0	75
34	2	3	0	77
35	3	3	0	76
36	3	2	0	62
37	3	3	0	78

Tablo-2. PİN olgularının Claudin-1 ve Claudin-4 değerleri

Vaka	Claudin1 skoru	Claudin4 skoru	Gleason skoru	Yaş
1	3	3	0	52
2	2	3	0	63
3	3	3	0	61
4	3	3	0	68
5	3	3	0	54
6	3	3	0	50
7	2	2	0	50
8	1	2	0	57
9	2	2	0	69
10	2	2	0	65
11	2	1	0	60

12	3	3	0	64
13	2	3	0	74
14	3	2	0	86
15	3	3	0	67
16	3	3	0	68
17	2	3	0	68
18	2	2	0	61
19	3	3	0	63
20	3	2	0	67
21	3	3	0	64
22	3	3	0	81
23	3	3	0	72
24	3	3	0	75
25	2	3	0	65
26	3	2	0	67
27	2	3	0	64
28	3	3	0	69
29	3	3	0	76
30	3	3	0	63
31	2	3	0	69
32	2	2	0	73
33	3	3	0	78
34	2	3	0	55
35	3	3	0	58
36	3	2	0	69
37	3	3	0	50

Tablo-3. PAC'lu olguların Claudin-1, Claudin-4 ve Gleason Grade değerleri

Vaka	Claudin1 skoru	Claudin4 skoru	Gleason skoru	Yaş
1	3	1	1	57
2	1	1	3	63
3	2	1	2	69
4	1	0	2	58

5	0	1	3	57
6	2	1	2	53
7	1	1	2	60
8	0	2	3	58
9	2	1	3	57
10	1	1	2	59
11	1	0	2	69
12	0	2	2	67
13	0	3	2	57
14	1	1	2	69
15	0	0	3	57
16	1	2	2	77
17	2	2	2	75
18	1	1	3	58
19	1	2	2	69
20	1	3	2	79
21	0	2	3	73
22	1	1	2	69
23	2	1	2	66
24	3	3	2	78
25	2	0	2	57
26	1	3	3	63
27	0	1	3	64
28	1	2	2	65
29	1	2	2	70
30	2	1	2	62
31	1	2	2	75
32	2	3	3	75
33	0	2	2	53
34	1	0	2	73
35	1	1	2	54
36	1	1	3	74
37	0	3	2	75

38	1	1	2	60
39	1	2	2	65
40	2	1	3	62

4.2.İstatistiksel Bulgular:

Her üç gruptaki vakaların yaş ortalaması 66 olup; BPH grubunda (Resim-1) 67,78 (SD±7,56); PİN grubunda 65,27 (Resim-2) (SD±8,54) ve PAC grubunda 65,03 (SD±7,65) olarak belirlendi. Yaş dağılımına bakıldığında gruplar arasında fark saptanmadı. Grupların yaş olarak homojen dağılım gösterdiği izlendi (p=0.252) (Tablo-4).

Tablo-4. Vakaların tanı zamanındaki yaşlarının gruplarına göre dağılımı:

Grup	Vaka Sayısı	Ortalama Yaş	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
BPH	37	67,78	7,56	50,00	79,00
PİN	37	65,27	8,54	50,00	86,00
PCA	40	65,03	7,65	53,00	79,00
Total	114	66,00	7,95	50,00	86,00

P=0,252

Çalışmaya alınan vakaların 40 tanesi prostat adenokarsinomu tanısı almış radikal prostatektomi materyali olup, bunlardan 1 tanesi (%2,5) iyi diferansiye (Resim 3); 12 tanesi (%30) orta derece diferansiye (Resim-4) ve 27 tanesi (%67,5) az diferansiye (Resim 5) tümörlerden oluşmaktadır (Tablo-5).

Tablo-5. Prostat adenokarsinomu grubunun Gleason Grade'ine göre dağılımı:

Gleason Grade	Vaka Sayısı
İyi Diferansiye	1 (%2,5)
Orta diferansiye	12 (%30,0)
Az diferansiye	27 (%67,5)
Toplam	40 (%100)

Claudin-1 boyanma yoğunluğunun gruplara göre dağılımı hesaplandığında, BPH grubu Claudin-1 ile %62,2 oranında 3+ ve %35,1 oranında 2+ boyanma gösterdi (Resim-6). PİN grubu Claudin-1 ile %62,2 oranında 3+ ve %35,1 oranında 2+ boyanma gösterdi. PAC grubu Claudin-1 ile %50.0 oranında 1+ boyanma gösterdi (Resim-7).

Gruplar arasında Claudin-1 ile boyanma şiddeti açısından incelendiğinde BPH ve PİN grubu benzer boyanma özellikleri göstermiştir. Bu yönden bu iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.1$). PCA grubunda ise BPH ve PİN grubuna göre daha düşük boyanma yüzdesi tespit edildi (Resim-8). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$) (Tablo-6).

Tablo-6. Claudin-1'in boyanma yoğunluğunun gruplara göre dağılımı:

Grup	Claudin 1			
	0	1	2	3
BPH	0(%0,0)	1(%2,7)	13(%35,1)	23(%62,2)
PİN	0(%0,0)	1(%2,7)	13(%35,1)	23(%62,2)
PAC	9(%22,5)	20(%50,0)	9(%22,5)	2(%5,0)

P=0,0001

Claudin-4 boyanma yoğunluğunun gruplara göre dağılımı incelendiğinde, BPH grubu Claudin-4 ile %70,3 oranında 3+ ve %27,0 oranında 2+ boyanma göstermiştir (Resim-12). PİN grubu Claudin-4 ile %70,3 oranında 3+ ve %27,0 oranında 2+ boyanma göstermiştir (Resim-11). PCA grubu ise Claudin-4 ile %45 oranında 1+ boyanma, %27,5 oranında 2+ boyanma, %15,0 oranında da 3+ boyanma göstermiştir. BPH ve PİN olgularında PCA'na göre daha yüksek boyanma oranları tespit edilmiştir. Bunun da istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,0001$) (Tablo-7).

Tablo-7. Claud-4'in boyanma yoğunluğunun gruplara göre dağılımı:

Grup	Claudin 4			
	0	1	2	3
BPH	0(%0,0)	1(%2,7)	10(%27,0)	26(%70,3)
PİN	0(%0,0)	1(%2,7)	10(%27,0)	26(%70,3)
PAC	5(%12,5)	18(%45,0)	11(%27,5)	6(%15,0)

P=0,0001

BPH grubunda, Claudin-1 ile 2+ boyanan vakalar Claudin-4 ile %38,5 oranında 2+, %53,8 oranında 3+ boyanma gösterdi. Claudin-1 ile 3+ boyanan vakalar Claudin-4 ile %82,6 oranında 3+, %17,4 oranında 2+ boyanma gösterdi. Claudin-1 ile Claudin-4 arasında pozitif ilişki saptandı ($r=+0,394$, $p=0,016$). Claudin-1 değeri arttıkça ile Claudin-4 değerinin de anlamlı düzeyde arttığı izlendi (Tablo-8).

Tablo-8. BPH grubunda, Claudin-1 ile Claudin-4 arasındaki pozitif ilişki:

BPH grubu		Claudin-4			Toplam
		1	2	3	
Claudin-1	1	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	1(%100)
	2	1(%7,7)	5(%38,5)	7(%53,8)	13(%100)
	3	0(%0,0)	4(%17,4)	19(%82,6)	23(%100)
Toplam		1(%2,7)	10(%27,0)	26(%70,3)	37(%100)

p=0,016

Tablo-9. PİN grubunda Claudin-1 ile Claudin-4 arasında pozitif ilişki:

PİN grubu		Claudin-4			Toplam
		1	2	3	
Claudin-1	1	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	1(%100)
	2	1(%7,7)	5(%38,5)	7(%53,8)	13(%100)
	3	0(%0,0)	4(%17,4)	19(%82,6)	23(%100)
Toplam		1(%2,7)	10(%27,0)	26(%70,3)	37(%100)

p=0,016

PİN grubunda, Claudin-1 ile 2+ boyanan vakalar Claudin-4 ile %53.8 oranında 3+ boyanma; %38.5 oranında 2+ boyanma gösterdi. Claudin-1 ile 3+ boyanan vakalar, Claudin-4 ile %82,6 oranında 3+; %17,4 oranında 2+ boyanma gösterdi. PİN grubunda Claudin-1 ile Claudin-4 arasındaki ilişki; Claudin-1 değeri arttıkça Claudin-4 değerinin de anlamlı düzeyde arttığını gösterdi ($r=+0,394$; $p=0,016$) (Tablo-9).

PCA grubunda, Claudin-1 ile boyanma göstermeyen vakalar (0), Claudin-4 ile boyandığında %11.1 negatif boyanma (0), %22.2 oranında 1+ boyanma, %44.4 oranında 2+ boyanma, %22.2 oranında 3+ boyanma gösterdi. Claudin-1 ile 1+ boyanma gösteren vakalar; Claudin-4 ile %15.0 negatif (0) boyanma, %45.0 oranında 1+ boyanma, %30.0 oranında 2+ boyanma ve %10.2 oranında 3+ boyanma gösterdi. Claudin-1 ile 2+ boyanma gösteren vakalar Claudin-4 ile %11.1 negatif boyanma (0), %66.7 oranında 1+ boyanma, %11.1 oranında 2+ boyanma, %11.1 oranında 3+ boyanma gösterdi. Claudin-1 ile 3+ boyanma gösteren vakalar, Claudin-4 ile %50.0 oranında 1+ ve %50.0 oranında 3+ boyanma gösterdi.

Tablo-10. PCA grubunda, Claudin-1 ile Claudin-4 boyanma oranlarının karşılıklı dağılımı:

PCA grubu		Claudin-4				Toplam
		0	1	2	3	
Claudin-1	0	1(%11,1)	2(%22,2)	4(%44,4)	2(%22,2)	9(%100)
	1	3(%15,0)	9(%45,0)	6(%30,0)	2(%10,2)	20(%100)
	2	1(%11,1)	6(%66,7)	1(%11,1)	1(%11,1)	9(%100)
	3	0(%0,0)	1(%50,0)	0(%0,0)	1(%50,0)	2(%100)
Toplam		5(%12,5)	18(%45,0)	11(%27,5)	6(%15,0)	40(%100)

Claudin-1 ve Claudin-4 boyanmalarının hastalara göre dağılımında Claudin-1 ve Claudin-4 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0,098$; $p=0,548$) (Tablo-10).

Claudin-1 ile Gleason skoru arasında negatif ilişkili bulunmuştur ($r=-0,319$; $p=0,045$). Gleason skoru arttıkça Claudin-1 değerinin azaldığı tespit edildi. Claudin-4 ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Resim-13,14,15) (Tablo-11).

Tablo-11. PCA grubunda Claudin-1 ile Claudin-4 arasındaki ilişki:

	Claudin-1	Claudin-4	Gleason
Claudin-1	1	-0,098	R= -0,319; p=0,045
Claudin-4	-0,098	1	+0,003
Gleason	r= -0,319; p=0,045	+0,003	1

TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık görülen malign tümördür (5). Kanserden ölümlerin ikinci en sık nedenidir (17,62,68).

Yapılan çalışmalardan derlenen sonuçlara göre prostat karsinomunun prognozunda etkili faktörler üç kategoride toplanabilir:

Birinci kategori; PSA, histolojik grade (Gleason skoru), TNM evresi, cerrahi sınır durumunun dahil olduğu klinik için kullanışlı, prognostik değeri kanıtlanmış faktörlerdir (69,70-73).

İkinci kategori; tümör hacmi, histolojik tip, DNA ploidi gibi üzerinde çok çalışılmış istatistiksel olarak anlamlı faktörler.

Üçüncü kategori; perinöral invazyon, nöroendokrin diferansiasyon, mikro damar yoğunluğu, ploidi dışında kalan nükleer özellikler, proliferasyon belirteçleri ile onkogenler ve tümör süpresör genleri gibi bir grup moleküler markerlardır (26,74-76).

Prostat karsinomunun birinci kategoride yer alan prognostik faktörlerinin rezidü tümör, tümör nüksü ve uzak metastaz ile yakın bağlantısı vardır (17,77).

PİN ilk kez 1969 yılında tanımlanmış olup fenotipik, biyokimyasal ve genetik olarak kanserle aynı değişiklikleri içermektedir. Bu özelliği ile karsinogeneizde invazyonun gerçekleşmediği başlangıç evresi olarak kabul edilmektedir ve prostat karsinomu gibi yüksek prevalans sergilemektedir. PİN yalnızca mikroskopik olarak tespit edilebildiğinden gerçek prevalansı halen kesin olarak bilinmemektedir (17,78,79). Düşük ve yüksek dereceli olarak iki alt gruba ayrılır ve klinik olarak önemli olan yüksek dereceli PİN'dir. İlk biyopsisinde yüksek dereceli PİN tanısı almış olguların ikinci biyopsilerinde PCA riski PİN olmayanlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunmuştur (%51-100). Prostatın duktus, duktulus ve asinuslarında anormal proliferasyonla karakterize olan PİN'in hem PCA hem de diğer benign lezyonlar ile tanı güçlüğü yaratacak tarzda benzerlikler gösterebilmektedir.

Karsinomların histolojik derecesi (grade) anlamlı bir prognostik faktördür ve glandüler epitelin diferansiasyon derecesine ve hücrel polariteye bağlıdır. Yüksek dereceli karsinomların invazyon gücü, iyi diferansiye karsinomlardan daha yüksektir. Tüm invaziv tümörlerde olduğu gibi prostat kanseri hücrelerinde de genellikle sıkı bağlantıların yapısında ve işlevinde düzensizlikler mevcuttur. Hücrel adezyon ve polariteyi belirleyen ana

faktörlerden olan sıkı bağlantıların tümör progresyonunda yer alması bu moleküllerin önemini, hücre içi sinyal iletimini ve hücre iskeletini etkileyen çevresel uyaranların bir alıcısı olarak öne çıkarır (80,81).

Claudinler epitel ve endotel hücre membranında bulunan transmembran proteinleridir. Yaklaşık olarak 24 alt tipi olan claudin ailesinin dokudaki kombinasyonları, sıkı bağlantının gücünü ve seçiciliğini belirlemektedir (82,83). Bu yönüyle claudinler kanser hücrelerinin yaşamlarını sürdürmeleri ve invazyonları için gerekli gibi görünmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda birçok kanserde farklı claudin ekspresyonları ve bunların klinik parametrelerle korelasyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda Claudin-1 ekspresyonu kolon kanserinde, Claudin-18 mide kanserinde, Claudin-10 hepatoselüler karsinomda prognostik değere sahip olduğu öne sürülmektedir. Resnick ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümördeki Claudin-1 ekspresyon kaybının evre 2 hastalarda rekürrens ve kötü prognozun kuvvetli bir göstergesi olduğunu ileri sürmektedir. Benzer şekilde Konecny ve arkadaşları ise Claudin-3 ve Claudin-4 ekspresyon artışının endometriyal karsinomlar da agresif davranışın güçlü bir kanıtı olduğunu göstermişlerdir (83-86).

Hewitt ve arkadaşları claudinlerin kritik görevlerine delil olarak, mutasyonları sonucu ortaya çıkan, neonatal sklerozan kolanjit (Claudin-1), sendromik olmayan resesif sağırılık (Claudin-14) ve ailesel hipomagnezemi (Claudin-16) gibi hastalıkları işaret etmişlerdir. (83). Özellikle Claudin-1, Claudin-3, Claudin-4, Claudin-5, Claudin-7, Claudin-10 ve Claudin-16'nın ekspresyonu değişik kanserlerde farklılık göstermektedir. Bu proteinlerin tipik olarak sıkı bağlantılarını kaybeden kanserlerde yüksek ekspresyona uğraması beklenmeyen bir sonuçtur. Ancak sıkı bağlantı oluşumu dışında farklı roller ile ilgili de olabilir (83).

Krajeewska ve arkadaşları da, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyon kaybının prostat kanserinde hücre-hücre bağlantısının düşmesi, tümör hücre disosiasyonu ve invazyon bulgularının diğer hücre adhezyon molekülleri E-cadherin ve CD44'e benzer bulgular verdiğini göstermiştir (62).

Swisshelm ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Claudin-1 ve Claudin-7 PAC'larında, benign glandlarla karşılaştırıldığında azalmış ekspresyon gösterip agresif tümör davranışı ile ilişki göstermektedir. Tersine Claudin-3 ve Claudin-4 PAC'larında eksprese olmaya devam eder ve prognostik değişkenlerle ters ilişki gösterir (58).

Sheehan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prostat adenokarsinomunda Claudin-1 ve Claudin-7'nin kaybı ile Claudin-3 ve Claudin-4'ün güçlü ekspresyonu prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (43,63).

Ayrıca aynı çalışmada Claudin-1, Claudin-4 ve Claudin-5 ekspresyonunun iyi diferansiye PCA ile de ilişkili olduğu ortaya konmuştur. claudinlerin total olarak ekspresyonunda azalma düşük Gleason skoru ile ilişkili olup her ikisi de kötü prognoz ile birliktedir. Veriler claudinlerin tümör hücre yapısını ve Gleason skorunu etkileyerek prostat karsinomunun biyolojik davranışı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (63).

Yong-Lian Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Claudin-1'in ekspresyonu iyi-orta diferansiye gastrik karsinomlarda en yüksek, az diferansiye karsinomlarda düşük düzeyde tespit etmişler. Mide kanserinin invazyon sürecinde claudin ekspresyonunun up-regülasyonu ve transformasyonu tümörün biyolojik davranış değişikliğini de beraberinde getirdiği sonucuna ulaşmışlardır. İnvaziv mide kanserinde Claudin-1'in yüksek ekspresyonu diferansiasyon derecesi, invazivlik ve metastaz ile pozitif ilişkilidir. Claudin-1, kolon ve meme karsinomlarında down-regülasyon gösterir. Evre II kolon karsinomlarında Claudin-1 ekspresyonu zayıf prognoz ile ilişkilidir. Ancak başka bir çalışmada kolon karsinomlarında Claudin-1 ekspresyonunun upregüle olduğu gösterilmiştir (80). Az da olsa genelden farklı sonuçlar veren çalışmaların olması claudinlerin geniş bir aile olması, farklı dokularda değişik görevler üstlenmeleri ya da yapılan çalışmalarda olgu sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaptığımız çalışmada prostat adenokarsinomu tanısı almış 40 olguda, Claudin-1 ve Claudin-4 immünohistokimyasal boyamalarının hastalara göre dağılımında Claudin-1 ve Claudin-4 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r = -0,098$; $p = 0,548$). Claudin-4 ile Gleason skoru arasında da anlamlı ilişki yoktu. Claudin-1 ile Gleason skoru karşılaştırıldığında negatif ilişkili bulunmuştur ($r = 0,319$; $p = 0,045$). Sonuç olarak Claudin-1 ekspresyonu BPH ve PİN ile karşılaştırıldığında yüksek dereceli tümörlerde azalmış olarak tespit edildi.

PİN grubunda Claudin-1 ile Claudin-4 arasında; Claudin-1 değeri arttıkça Claudin-4 değerinin de anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik ($r = +0,394$; $p = 0,016$).

Benign prostat hiperplazisi grubunda Claudin-1 ile Claudin-4 arasında pozitif ilişki görüldü ($r = +0,394$; $p = 0,016$). Claudin-1 değeri arttıkça ile Claudin-4 değerinin de anlamlı düzeyde arttığı izlendi. PİN'lerde Claudin-1 ve Claudin-4 boyanması BPH ile benzer özelliklerde tespit edildi.

Benzer bulgular Claudin-4 boyanma oranları için de elde edilmiştir. BPH ve PİN olguları, PAC'na göre anlamlı olarak ($p = 0,0001$) daha yüksek oranda Claudin-4 ile pozitif boyanma göstermiştir. Diğer yandan Gleason grade'i ile Claudin-4 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Fakat Gleason grade ile Claudin-4 arasında ($r = +0,003$) pozitif

korelasyon olabileceğini değerlendirdik. Daha fazla sayıda vaka ile yapılabilecek bir çalışma ile Gleason grade ile Claudin-4 ilişkisi tekrar değerlendirilebilir.

Sonuç olarak Claudin-1 ve Claudin-4'ün prostat iğne biyopsilerinde patoloğu zorlayan benign-malign ayırımında yardımcı olabilecek potansiyele sahip olduğu kanısına vardık.

Kanser biyolojisinde claudin ailesinin rolü hakkındaki bilgilerimiz henüz başlangıç aşamasındadır. Claudinlerin özel işlevleri tanıda olduğu kadar yeni tedaviler için de umut vermektedir (58).

CPE yeni ve olası bir tedavi ajanı olarak ilgi uyandırmaktadır. Preklinik alışmalar CPE'nin Claudin-3 ve Claudin-4 eksprese eden tümörlerde etkili olabileceğini söylemektedir. Ne yazıkki değişik claudinlerin farklı kanser ve doku tiplerindeki ekspresyon şekli henüz tam olarak bilinmemektedir. şu ana kadar sınırlı sayıda claudin için çok az kanser üzerinde araştırma yapılmıştır (83). Normal veya neoplastik mide hücreleri yüksek seviyede Claudin-18 eksprese ederken diğer dokular bu proteini eksprese etmez. Bu sınırlanmış özellik ile Claudin-18, mide kanseri tedavisinde faydalı bir hedef olabilir (83). Benzer olarak, Shin-ichiro Karaki ve arkadaşları Claudin-4'ün nörofilament pozitif sumukozal ve myenterik pleksus enterik nöronlarının her ikisinde de pozitif boyandığını göstermişlerdir (87). Claudinlerin dokuya ve belli tümörlere özgü ekspresyon gösteren üyeleri kanser tedavisinde spesifik tedavi yöntemleri geliştirilmesine yardımcı olabilir. Benzer olarak prostat adenokarsinomunda bizim icelediğimiz tanıya yardımcı immünohistokimyasal kullanım alanına ek olarak alternatif tedavi yaklaşımları için claudinler düşünölebilir.

Morin'in belirttiği gibi sıkı bağlantı bütönlüğünün bozulması tümör hücrelerinin yaşaması ve gelişmesi için önemli olan besin maddeleri ve diğer faktörlerin difüzyonuna izin verdiği için önemli olabilir. Ek olarak azalmış polarite ve diferansiasyon metastatik fenotip için önemli olabilir. Son olarak kanserde işlevsel sıkı bağlantıların yıkımı büyümenin kontrolünde rol sahibi olabilir. Buna örnek olarak Drosophilla'larda birçok tümör süpresör gen mutasyonu hücre polaritesi kaybı ve epitelde yüksek proliferasyona neden olur. Benzer şekilde memeli hücreleri de büyümenin kontrolü için sitoarkitektural ipuçlarına gereksinim duyuluyor olabilir (56).

SONUÇLAR

- 1- Bu çalışmadaki amaç toplumda sık görülen prostat adenokarsinomlarının tanısı sırasında karşılaşılan ve benign-malign ayırımında zorluk çıkaran olgularda sıkı bağlantı proteinleri Claudin-1 ve Claudin-4'ün immünohistokimyasal boyanmalarının ayırıcı tanıdaki değerini saptamaktır.
- 2- Prostat adenokarsinomu olguları Claudin-1 ile diğer iki gruptan (BPH ve PİN) anlamlı olarak ($p=0,0001$) daha düşük derecede boyanma gösterdi. Claudin-1 ile BPH ve PİN grupları arasında fark gözlenmedi, prostat adenokarsinomunun benign prostat dokusundan ve PİN'den ayırımında Claudin-1'in yardımcı olabilecek potansiyele sahip olduğu görüldü.
- 3- Claudin-4 ile BPH ve PİN grubundaki olgular anlamlı olarak ($p=0,0001$) PAC grubundaki olgulardan daha yüksek boyanma gösterdi. Ayrıca Claudin-1 ve Claudin-4'ün BPH ve PİN grubunda aralarında pozitif ilişki (sırasıyla $p=0,0016$; $r=+0,394$ ve $p=0,0016$; $r=+0,394$) saptanması, benign ve premalign prostat lezyonlarının prostat adenokarsinomundan ayırımında Claudin-4'ün de Claudin-1 gibi ancak daha çok benign dokularda tanıya yardımcı olabileceğini gösterdi.
- 4- PAC grubunda Claudin-1 boyanma yoğunluğu Gleason derecesi arasında anlamlı oranda ($p=0,045$; $r=-0,319$) negatif ilişki bulundu. Claudin-1 ile Gleason derecesi arasında tespit edilen negatif ilişki, claudinlerin prostat kanserinin histolojik gelişim paternini düzenlediği (belirlediği) böylelikle tümörün biyolojik davranışı üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.
- 5- Claudin-1 ile BPH ve PİN grupları arasında boyanma yoğunluğunda anlamlı bir fark bulunmadığından ($p>0,1$), Claudin-1'in BPH ile PİN ayırımında yardımının olamayacağını değerlendirdik. Yine Claudin-4 ile BPH ve PİN gruplarının arasında boyanma yoğunluğu açısından anlamlı bir fark saptanmadığından, Claudin-4 de BPH ve PİN ayırımında yardımcı olamamıştır.
- 6- PAC grubunda Claudin-4'ün Gleason derecesi ile arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmaması, Claudin-4'ün prostat adenokarsinomunun davranışının değerlendirilmesinde yeri olmadığını gösterdi.

ÖZET

Prostatın Benign, Premalign ve Malign Lezyonlarında Claudin-1 ve Claudin-4 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi:

Anahtar kelimeler: Claudin-1, Claudin-4, Prostat adenokarsinomu, Benign Prostat Hiperplazisi, Prostat intraepitelial neoplazi

Amaç: Prostat kansinimleri erkeklerde en sık görülen malignitedir. Yaşam süresinin uzaması ve yardımcı tanı yöntemleri ile prostat adenokarsinomlarının sıklığı artmıştır. Çalışmamız da prostatın benign, premalign ve malign lezyonlarında Claudin-1 ve Claudin-4'ün İHK'sal boyanma özellikler araştırıldı.

Yöntem: Ocak 2005 ile Mart 2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı'nda tanı verilen vakalardan 40 prostat adenokarsinomu, 37 benign prostat hiperplazisi ve 37 prostatik intraepitelial neoplazi vakası çalışma kapsamında değerlendirildi. 40 adeno kansinom vakasından 1 tanesi (%2,5) iyi diferansiye; 12 tanesi (%30) orta derece diferansiye ve 27 tanesi (%67,5) az diferansiye idi. Olgular gleason dereceleme sistemine göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil üç grup arasında yaş olarak fark yoktu. Claudin-1 boyanma yoğunluğunun gruplara göre dağılımı hesaplandığında, PCA grubunda Claudin-1 ile negatif veya düşük derecede boyanma gösteren olgular yüksekken; yüksek derecede boyanma gösterenler düşük orandaydı. Claudin-4 boyanma yoğunluğu, BPH ve PİN olgularında PCA'na göre istatistik olarak daha yüksek boyanma oranları tespit edildi. BPH grubunda, Claudin-1 ile Claudin-4 arasında pozitif ilişki gözlemlendi. PİN grubunda, Claudin-1 ile Claudin-4 arasında pozitif ilişki gözlemlendi. PCA grubunda, Claudin-1 ile Claudin-4 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Buna karşın Claudin-1 ile Gleason skoru negatif ilişkili bulunmuştur. Yani Gleason değeri arttıkça Claudin-1 değeri azalmaktadır. Bundan dolayı Claudin-1 PAC'unun histolojik özelliklerini ve biyolojik davranışını düzenleyebileceği görüldü.

Sonuçlar: Claudin-1 ve Claudin-4'ün prostat iğne biyopsilerinde patoloğu zorlayan benign-malign ayrımında yardımcı olabilecek potansiyele sahip olduğu kanısına vardık.

SUMMARY

Evaluation of Claudin-1 and Claudin-4 Immunoreactivity at Benign, Premalign and Malign Lesions of Prostate

Key Words: Claudin-1, Claudin-4, Prostate adenocarcinoma, Benign prostate hyperplasia, Prostatic intraepithelial neoplasia

Introduction: Prostate carcinoma is the most common cancer of males. It's second major cause of male death after lung carcinoma. In this study, prognostic and histological properties of prostate carcinoma were investigated by using immunohistochemical markers Claudin-1, Claudin-4.

Methods: Our study objects are selected from the archive of Pathology Department of University of Düzce from January 2005 to March 2009. We investigated 40 prostate carcinoma, 37 benign prostate hyperplasia and 37 prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate adenocarcinoma cases were classified according to Gleason grade, where 1 of them (%2,5) was well differentiated, 12 of them (%30) moderately differentiated and 27 of them were poorly differentiated.

Results: Age distribution of groups wasn't differ from each other. Differentiation of Claudin-1 expression grade between groups; at PAC group showed generally negative or weak expression. At the PAC group high Claudin-1 expression was proportionally low. Claudin-4 expression density was statistically high at BPH and PIN groups. In BPH group, Claudin-1 and Claudin-4 expressions were positively correlated. Similarly, in PIN group Claudin-1 and Claudin-4 found again positively correlated. But in PCA group, we did not find any statistical correlation between Claudin-1 and Claudin-4. However, negative correlation was found between Claudin-1 and Gleason grade in PCA group. By meaning, high Gleason grades associated with low Claudin-1 expression. We also found that, Claudin-1 expression in benign prostate lesions stronger than prostate adenocarcinoma. So that, Claudin-1 may modulate the histologic features of prostate carcinomas.

Conclusion: As a result we conclude that, Claudin-1 and Claudin-4 can be useful for diagnosis, which is difficult to distinguish benign-malign lesions of prostate needle biopsies.

KAYNAKLAR

- 1- Morgan Roupret, Vincent Hupertan, David R. Yates, James W.F. Catto, Ishtiaq Rehman, MarkMeuth, Sylvie Ricci, Roger Lacave, Geraldine Cancel-Tassin, Alexandre de laTaille, François Rozet, Molecular Detection of Localized Prostate Cancer Using Quantitative Methylation-Specific PCR on Urinary Cells Obtained Following Prostate Massage, Xavier Cathelineau, Guy Vallancien, Freddie C. Hamdy, and Olivier Cussenot, Clin Cancer Res; 13(6)March 15, 2007
- 2- Dr Aycim Şen, Prostat adenokarsinomunda MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 ekspresyonlarının prognostik faktörler ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, 2007
- 3- Wingo PA, Landis S, Ries LA. An adjustment to the 1997 estimate of new prostate cancer cases. CA Cancer J Clin 1997;47: 239±242.3. Fidler IJ. Cancer metastasis. Br Med Bull 1991;47:157±177
- 4- A.M. Joshua, A. Evans, T. Van der Kwast, M. Zielenska, A.K. Meeker, A. Chinnaiyan, J.A. Squire, Prostatic preneoplasia and beyond, Biochimica et Biophysica Acta 1785, 156-181, 2008
- 5- John R Srigley, Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma, Modern Pathology 17, 328-348, 2004
- 6- Joseph D. Kronz, Mark A. Silberman, William C. Allsbrook, Jr., Jonathan I. Epstein, A Web-Based Tutorial Improves Practicing Pathologists' Gleason Grading of Images of Prostate Carcinoma Specimens Obtained by Needle Biopsy, Validation of a New Medical Education Paradigm, American Cancer Society, Vol 89, 8, 1818-1823, 2000
- 7- RWG Watson, JA Schalken, Future opportunities for the diagnosis and treatment of prostate cancer Prostate Cancer and Prostatic Diseases 7, S8–S13, 2007
- 8- P Patel, D Ashdown, N James, Is gene therapy the answer for prostate cancer?, Prostate Cancer and Prostatic Diseases ,7, S14–S19, 2004
- 9- T. W. Sadler Langman's Medikal Embriyoloji Altıncı Baskı Palme Yayıncılık 1993
- 10- Anatomi, İç Organlar (Splanchnologia) Kaplan Arıncı, Alaittin Elhan, Ankara 1994
- 11- Urological Pathology, William M. Murphy, W.B. Saunders Company 1997

- 12- Tongli Xia, Will R. Blackburn, William A. Gardner, Fetal Prostate Growth and Development, *Pediatric Pathology*, 10:52 7-537, 1990
- 13- Ozan Anatomi, Prof Dr Hasan Ozan, Nobel Tıp Kitabevi Ankara 2004
- 14- Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji Dokuzuncu Baskı, Yüce Nobel Tıp 1996
- 15- Robin's Temel Patoloji, Kumar, Cotran, Robbins, Altıncı Türkçe Baskı 2000
- 16- R Shabsigh, ED Crawford, A Nehra and KM Slawin, Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review, *International Journal of Impotence Research* 21, 9–23, 2009
- 17- Ümran Yıldırım, Prostatın Benign, Premalign ve Malign Lezyonlarında; Proliferatif Aktivite, Anjiyogenezis, Baza Membran ve Apoptozis'in İmmünohistokimyasal ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi Erzurum 2003
- 18- Haiyan Long, Colin D. Crean, Wei-Hua Lee, O. William Cummings, and Theodore G. Gabig, Expression of *Clostridium Perfringens* Enterotoxin Receptors Claudin-3 and Claudin-4 in Prostate Cancer Epithelium; *Cancer Research* 61, 7878–7881, November 1, 2001
- 19- Bostwick DG, Prospective Origins of Prostate Carcinoma: Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypic Adenomatose Hiperplasia. *Cancer*.1996; 78:330-336.
- 20- Bostwick DG, Srigley JR: Premalignant Lesions: Pathology of The Prostate, Bostwick DG 1990, Churchill Livingstone, New York sf:37.
- 21- Bostwick DG, Brawer MK: Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer, *Cancer*, 58:788 1987.
- 22- Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Shultz DS: Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human Pathol.* 24:298 1993
- 23- Mc Neal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Feiha FS, Stanley TA: Paterns of progression ni prostate cancer, *Lancet*:60, 1986.
- 24- David G Bostwick and Junqi Qian, High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, *Modern Pathology*, 17, 360-379, 2004
- 25- Debra L Zynger1 and Ximing Yang, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia of the Prostate: The Precursor Lesion of Prostate Cancer, *Int J Clin Exp Pathol* 2, 327-338, 2009
- 26- Pathology & Genetics Tumors of the Urinary System and Genital Organs, WHO 2004
- 27- Jonathan I Epstein, Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy, *Modern Pathology* 17, 307-315,2004
- 28- Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: A Premalignant Lesion. *Human Pathol.* 1992; 23:242-248.

- 29- Montironi R, Schulman CC. Precursors of Prostatic Cancer. Progression and Chemoprevention, Eur Urol. 1996;30:133-137
- 30- Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high grade prostatic neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol 1997;28:143-148.
- 31- Bahram R. Oliai, Hillel Kahane, and Jonathan I. Epstein, Can Basal Cells Be Seen in Adenocarcinoma of the Prostate? An Immunohistochemical Study Using High Molecular Weight Cytokeratin (Clone 34_E12) Antibody, The American Journal of Surgical Pathology 26(9); 1151-1160, 2002
- 32- Galluzzi CM, Loda M. Molecular events in the early Phases of Prostate Carcinogenesis. Eur Urol 1996;30:167-176.
- 33- G Godoy and SS Taneja, Contemporary clinical management of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 11, 20–31, 2008
- 34- Lars Egevad¹, William C Allsbrook Jr² and Jonathan I Epstein, Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists Modern Pathology, 19; 180-185, 2006
- 35- Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and Racial Distribution of Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Eur Urol 1996;30:138-144.
- 36- Bankhoof H. Role of the Basal Cells in Premalignant Changes of the Human Prostate: A Stemcell Concept for the Development of prostate Cancer. Eur Urol. 1996;30:201-205.
- 37- Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, Maskem J, Humphrey P, Theodorus H, Van Der Kwast: Atypical Adenomatous Hyperplasia of the prostate. Hum Pathol;24:819-832.
- 38- Petersen RO: Prostate and Seminal Vesicle: Urologic Pathology, 2. baskı, 1992, JB Lipincott Company, Philadelphia, 575.
- 39- Montironi R, Bostwick DG, Bankhoof H, Cockett ATK, Helpap B, Troncoso P, Waters D. Origins of Prostate Cancer. 1996;78:362-365.
- 40- Walsh PC. (1984). Human benign prostatic hyperplasia: Etiological considerations Prog. Clin Bio Res 145:1-25.
- 41- Tomoyuki Shirai,² Shoji Fukushima, Etsuo Ikawa, Yoshiaki Tagawa, and Nobuyuki Ito Induction of Prostate Carcinoma in Situ at High Incidence in F344 Rats by a Combination of 3,2'-Dimethyl-4-aminobiphenyl and Ethinyl Estradiol, Cancer Research, 46, 6423-6426, 1986
- 42- Benjamin A. Spencer, Michael Steinberg, Jennifer Malin, John Adams, and Mark S. Litwin, Quality-of-Care Indicators for Early-Stage Prostate Cancer, Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 10: pp 1928-1936, 2003

- 43- Gregory M. Sheehan, Bhaskar V.S. Kallakury, Christine E. Sheehan, Hugh A.G. Fisher, Ronald P. Kaufman, Jeffery S. Ross, Loss of claudins-1 and -7 and expression of claudins-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas, *Human Pathology*, 38, 564-569, 2007
- 44- S. Lilly Zheng, Jielin Sun, Fredrik Wiklund, Shelly Smith, Pär Stattin, Ge Li, Hans-Olov Adami, Fang-Chi Hsu, Yi Zhu, Katarina Bälter, A. Karim Kader, Aubrey R. Turner, Wennuan Liu, Eugene R. Bleecker, Deborah A. Meyers, David Duggan, John D. Carpten, Bao-Li Chang, William B. Isaacs, Jianfeng Xu, and Henrik Grönberg, Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer, *The New England Journal of Medicine*, 358;9 910-919, 2008
- 45- Xiaoju Wang, Jianjun Yu, Arun Sreekumar, Sooryanarayana Varambally, Ronglai Shen, Donald Giacherio, Autoantibody Signatures in Prostate Cancer, *The New England Journal of Medicine*, 353:1224-1235, 2005
- 46- Nigel Borley, Mark R. Feneley, Prostate cancer: diagnosis and staging, *Asian Journal of Andrology* 11: 74-80. 2009
- 47- Mukesh G. Harisinghani, Jelle Barentsz, Peter F. Hahn, Willem M. Deserno, Shahin Tabatabaei, Christine Hulsbergen van de Kaa, Jean de la Rosette and Ralph Weissleder, Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 348 no.25, 2491-2500, June 19, 2003
- 48- James D Christian, Tita C Lamm, John F Morrow, David G Bostwick, Corpora Amylacea in Adenocarcinoma of the Prostate: Incidence and Histology within Needle Core Biopsies, *Modern Pathology*, 18, 36–39 2005
- 49- Makoto Ohori, Michael Kattan, Peter T Scardino and Thomas M Wheeler, Radical Prostatectomy for Carcinoma of the Prostate, *Modern Pathology* 17, 349-359, 2004
- 50- Tarek A. Bismar, James S. Lewis, Robin T. Vollmer, and Peter A. Humphrey, Multiple Measures of Carcinoma Extent Versus Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy Tissue in Prediction of Pathologic Stage in a Screening Population, *The American Journal of Surgical Pathology* 27(4): 432-440, 2003
- 51- Lori E Eichelberger, Michael O Koch, John N Eble, Thomas M Ulbright, Beth E Juliar and Liang Cheng, Maximum Tumor Diameter is an Independent Predictor of Prostate-Specific Antigen Recurrence in Prostate Cancer, *Modern Pathology*, 18,886-890, 2005
- 52- Gladell P. Paner, Daniel J. Luthringer, Mahul B. Amin, Best Practice in Diagnostic Immunohistochemistry Prostate Carcinoma and Its Mimics in Needle Core Biopsies, *Arch Pathol Lab Med*, Vol 132, 1388-1396, 2008

- 53- Banu DOĞAN GÜN, Sibel Bektaş, Burak Bahadır, Aydın Mungan, Şükrü Oğuz Özdamar, Prostat Adenokarsinomlarında İğne Biyopsileri ve Radikal Prostatektomi Materyallerinin Gleason Skoru ve Modifiye Gleason Skoru Açısından Karşılaştırılması, Türk Patoloji Dergisi; 23(1):21-26, 2007
- 54- Jonathan Melamed, Milton W. Datta, Jules J. Berman, Jan Orenstein, Rajiv Dhir, Cooperative Prostate Cancer Tissue Resource (CPCTR) Histomannual, Ver 2,5, June 2007
- 55- Temel Histoloji, L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Roberto O. Kelley; çev ed: Prof Dr Yener Aytekin, Barış Kitabevi, 1993
- 56- J. Morin, Claudin Proteins in Human Cancer: Promising New Targets for Diagnosis and Therapy Partice, Cancer Res 2005;65: (21). November 1,2005
- 57- Xi-Song Ke, Yi Qu., Naomi Goldfinger, Kari Rostad, Randi Hovland, Lars A. Akslen, Varda Rotter, Anne Margrete Øyan, Karl-Henning Kalland, Epithelial to Mesenchymal Transition of a Primary Prostate Cell Line with Switches of Cell Adhesion Modules but without Malignant Transformation, Plos One, vol. 3 Issue 10, e3368, 2008
- 58- Karen Swisshelm, Robert Macek, Manfred Kubbies, Role of Claudins in tumorigenesis, Advanced Drug Delivery Reviwes 57, 919-928, 2005
- 59- Patrick Michl, Claudia Barth, Malte Buchholz, Markus M. Lerch, Monika Rolke, Karl-Heinz Holzmann, Andre Menke, Heiko Fensterer, Klaudia Giehl, Matthias Lohr, Gerhard Leder, Takeshi Iwamura, Guido Adler, and Thomas M. Gres, Claudin-4 Expression Decreases Invasiveness and Metastatic Potential of Pancreatic Cancer, Cancer Research 63, 6265–6271, October 1, 2003
- 60- Rachana Agarwal, Theresa D’Souza, and Patrice J. Morin, Claudin-3 and Claudin-4 Expression in Ovarian Epithelial Cells Enhances Invasion and Is Associated with Increased Matrix Metalloproteinase-2 Activity, Cancer Res 2005; 65: (16). August 15, 2005
- 61- Shahrokh F. Shariat, Moshe Shalev, Andres Menesses-Diaz, Isaac Yi Kim, Michael W. Kattan, Thomas M. Wheeler, and Kevin M. Slawin, Preoperative Plasma Levels of Transforming Growth Factor Beta1 (TGF-b1) Strongly Predict Progression in Patients Undergoing Radical Prostatectomy, Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 11: pp 2856-2864,2001
- 62- Maryla Krajewska, Allen H. Olson, Dan Mercola, John C. Reed, and Stan Krajewski, Claudin-1 Immunohistochemistry for Distinguishing Malignant From benign Epithelial Lesions of Prostate, The Prostate 67:907-910, 2007

- 63- P. Vare, I. Loikkanen, P. Hirvikoski, M.H. Vaarala, Y. Soini, Low claudin Expression is Associated with High Gleason Grade in Prostate adenocarcinoma, *Oncology Reports* 19: 25-31, 2008
- 64- Kazumasa Morita, Mikio Furuse, Kazushi Fujimoto, Shoichiro Tsukita, Claudin Multigene Family Encoding Four-transmembrane Domain Protein Components of Tight Junction Strands, *Cell Biology*, Vol. 96, pp. 511–516, January 1999
- 65- Yukihiro Higashi, Shohachi Suzuki, Takanori Sakaguchi, Toshio Nakamura, Satoshi Baba, Hans-Christian Reinecker, Satoshi Nakamura, Hiroyuki Konno, Loss of Claudin-1 Expression Correlates with Malignancy of Hepatocellular Carcinoma, *Journal of Surgical Research* 139, 68–76, 2007
- 66- Long-Cheng Li, Steven T. Okino, Rajvir Dahiya, DNA Methylation in Prostate Cancer, *Biochimica et Biophysica Acta* 1704 87– 102, 2004
- 67- D'Souza T, Agarwal R, Morin PJ. Phosphorylation of Claudin-3 at threonine 192 by pka Regulates Tight Junction Barrier Function in Ovarian Cancer cells. *J Biol Chem*;280:26233–40. 2005
- 68- Cotran RS, Kumar V, Robins SL, 1989, Male Genital System, In *Pathologic Basis of Disease* 4th Edition. Saunders Company, Philadelphia 1099-1126
- 69- Robert W. Veltri, Manisha Chaudhari, M. Craig Miller, Edward C. Poole, Gerard J. O'Dowd, and Alan W. Partin, Comparison of Logistic Regression and Neural Net Modeling for Prediction of Prostate Cancer Pathologic Stage; *Clinical Chemistry* 48:10 1828–1834, 2002
- 70- L. Egevad, T. Granfors, L. Karlberg, A. Bergh and P. Stattin, Prognostic Value of the Gleason Score in Prostate Cancer, *BJU International* 89, 538–542, 2002
- 71- Yen-Chuan Ou, Jung-Ta Chen, Chen-Li Cheng, Hao-Chung Ho and Chi-Rei Yang, Radical Prostatectomy for Prostate Cancer Patients with Prostatespecific Antigen <20 ng/ml, *Jpn J Clin Oncol* 33(11) 574-579, 2003
- 72- *Journal of Clinical Oncology* The Official Journal of the American Society of Clinical Oncology Vol 18, No 6 March 2000
- 73- Daniel F. Hayes, Robert C. Bast, Christopher E. Desch, Herbert, Fritsche, Jr., Nancy E. Kemeny, J. Milburn Jessup, Gershon Y. Locker, John S. Macdonald, Robert G. Mennel, Larry Norton, Peter Ravdin, Sheila Taube, Rodger J. Winn, Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Markers; *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 88, No. 20, October 16, 1996

- 74- Lawrence True, Ilsa Coleman, Sarah Hawley, Ching-Ying Huang, David Gifford, Roger Coleman, Tomasz M. Beer, Edward Gelmann, Milton Datta, Elahe Mostaghel, Beatrice Knudsen, Paul Lange, Robert Vessella, Daniel Lin, Leroy Hood, and Peter S. Nelson, A Molecular Correlate to the Gleason Grading System for Prostate Adenocarcinoma, PNAS _ vol. 103 no. 29, 10991–10996, July 18, 2006
- 75- Peter A Humphrey, Gleason Grading and Prognostic Factors in Carcinoma of the Prostate, Modern Pathology 17,292-306, 2004
- 76- P Sutcliffe, S Hummel, E Simpson, T Young, A Rees,1 A Wilkinson, F Hamdy, N Clarke and J Staffurth, Use of Classical and Novel Biomarkers as Prognostic Risk Factors for Localised Prostate Cancer: A Systematic Review, January 2009, Health Technology Assessment NIHR HTA Programme
- 77- Taylor CR, InvWeinstein RS, Graham AR, Anderson RE, Cotron RS, Jaret C et al. The Current Role of Immunohistochemistry in Diagnostic Pathology, Advances in Pathology and Laboratory Medicine.1994.Mosby-Year Book Inc. St. Luis.59-115.
- 78- Michael J. Haut, Joseph F. Harryhill, Jeffrey Rosenstock, Michael J. Warhol, Richard Vitt, Progressing Prostate Carcinoma, The Oncologist, 6:183-196, 2001
- 79- Tomoyuki Shirai, Masashi Sano, Seiko Tamano, Satoru Takahashi, Masao Hirose, Mitsuru Futakuchi, The Prostate: A Target for Carcinogemcityof 2-Amino-1-methyl6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) Derived from Cooked Foods, Cancer Research, 57:195-198, 1997
- 80- Yong-Lian Wu, Sheng Zhang, Guo-Rong Wang, Yu-Peng Chen, World Expression Transformation of Claudin-1 in the Process of Gastric Adenocarcinoma Invasion, J Gastroenterol; 14(31): 4943-4948, 2008
- 81- W.A.Schulz, M.Burchardt and M.V.Cronauer, Molecular Biology of Prostate Cancer, Moleculer Human Reproduction Vol.9, No.8 pp.437-448, 2003
- 82- Naoyuki Sakai, Hideki Chiba, Hiroki Fujita,Yushi Akashi, Makoto Osanai, Takashi Kojima, Norimasa Sawada, Expression Patterns of Claudin Family of Tight-junction Proteins in the Mouse Prostate, Histochem Cell Biol, 127:457–462, 2007
- 83- Kyle J Hewitt, Rachana Agarwal and Patrice J Morin, The Claudin Gene Family: Expression in Normal and Neoplastic tissues, BMC Cancer 6:186, 2006
- 84- Gottfried E. Konecny, Andrea Mariani1, Gary A. Keeney, Boris Winterhoff1, Bijoy Thomas, Darren Riehle, Linda Murphy, Christina Neuper, Monica Jones, Sean C. Dowdy, He-Jing Wang, Patrice J. Morin, and Karl C Podratz, Claudin-3 and Claudin-4 Expression in

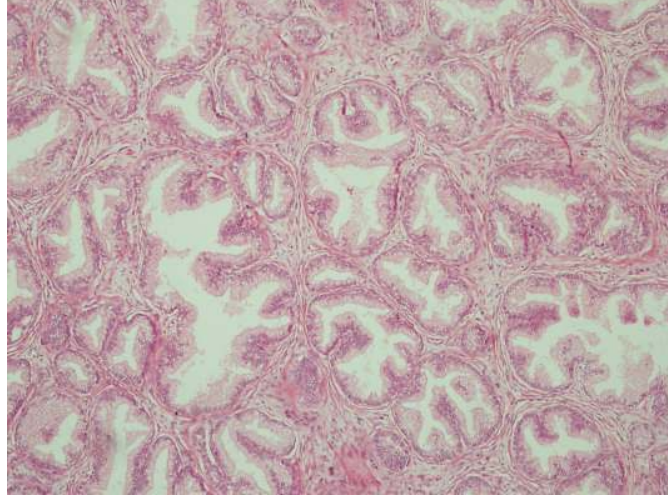
Serous Papillary, Clear Cell, and Endometrioid Endometrial Cancer, *Gynecol Oncol.* May ; 109(2): 263–269, 2008

85- Murray B Resnick, Tamako Konkin, Justin Routhier, Edmond Sabo, Victor E Pricolo, Claudin-1 is A Strong Prognostic Indicator in Stage II Colonic Cancer: A Tissue Microarray Study; *Modern Pathology*, 18, 511–518, 2005

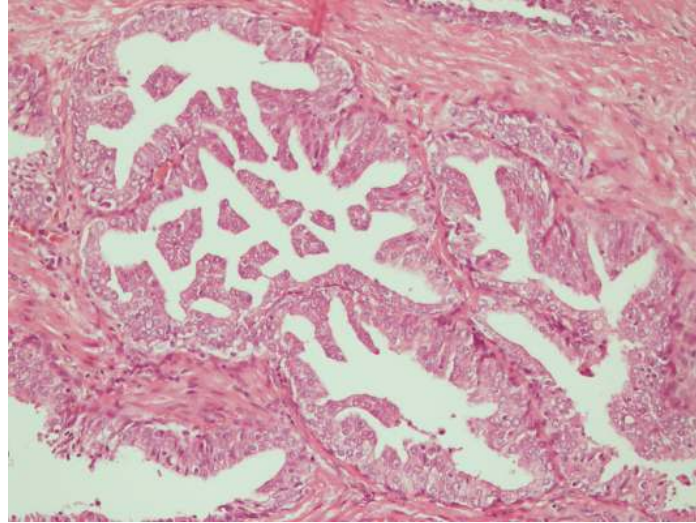
86- Masood A. Khan, Alan W. Partin, Management of High-Risk Populations with Locally Advanced Prostate Cancer, *The Oncologist* 8:259-269, 2003

87- Shin-ichiro Karaki, Izumi Kaji, Yasuko Otomo, Hideaki Tazoe, Atsukazu Kuwahara, The Tight Junction Component Protein, Claudin-4, Is Expressed By Enteric Neurons In The Rat Distal Colon, *Neuroscience Letters* 428 (2007) 88–92

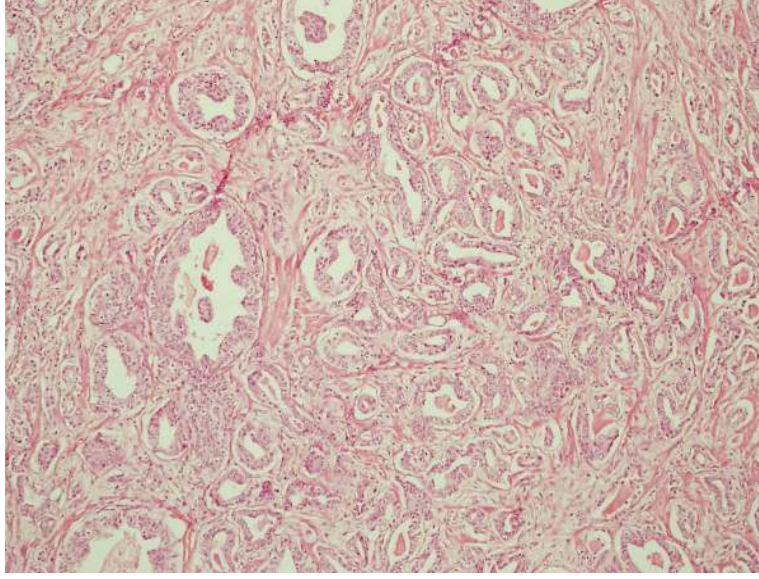
RESİMLER



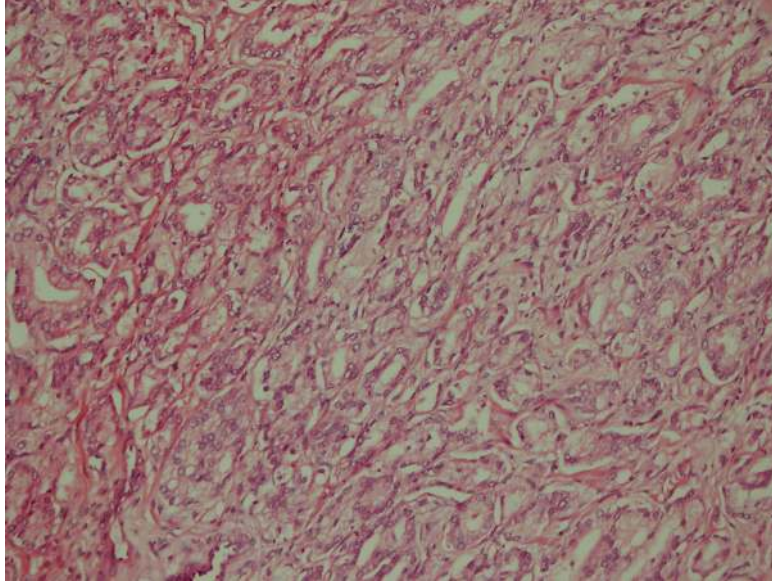
Resim-1: BPH olgusunu histopatolojik görünümü (HE,X10)



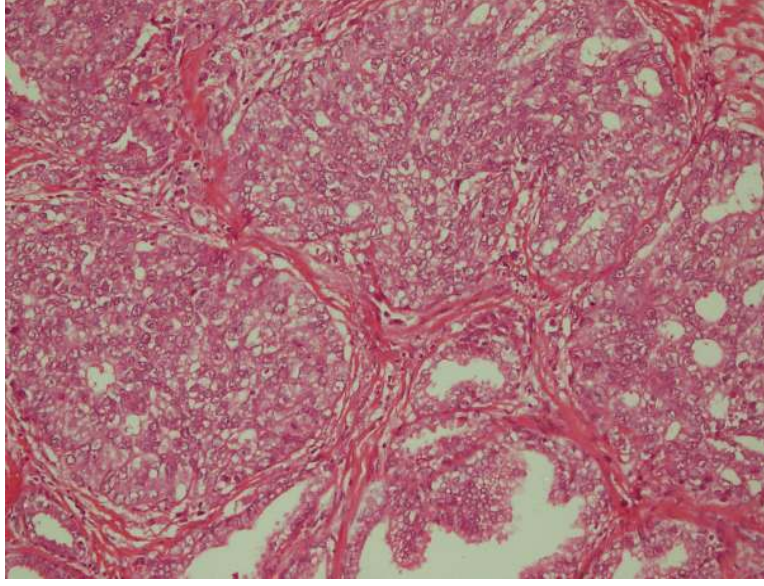
Resim-2: Yüksek dereceli papiller tip PİN olgusu (HE,X20)



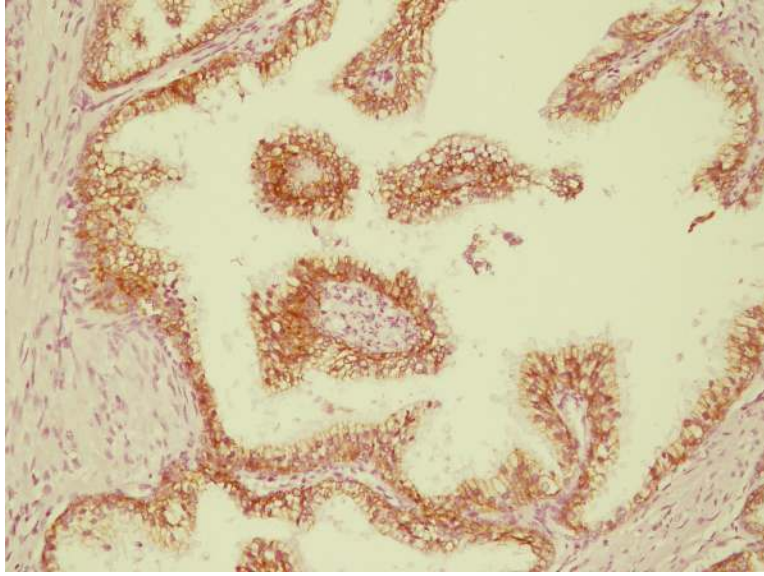
Resim-3: İyi diferansiye prostat adenokarsinomu, Gleason patern 3+3 (HE,X20)



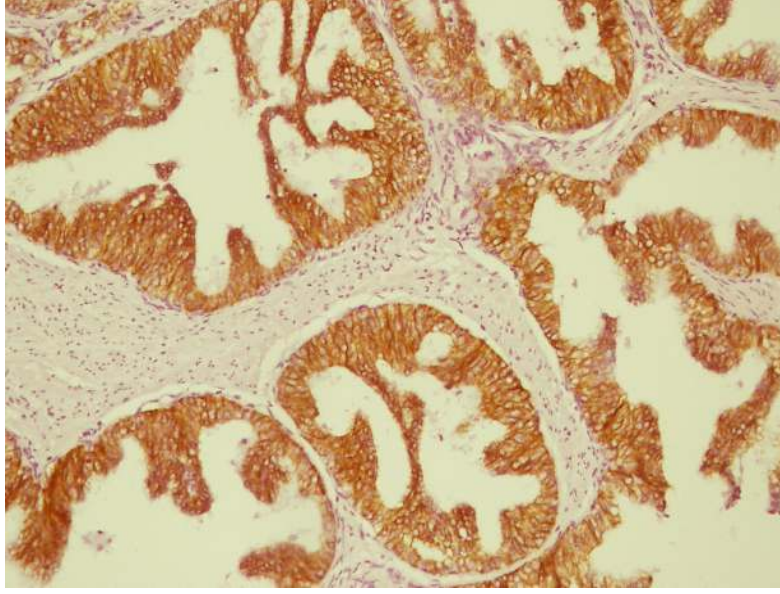
Resim-4: Orta derece diferansiye prostat adenokarsomu, Gleason patern 4+3 (HE,X20)



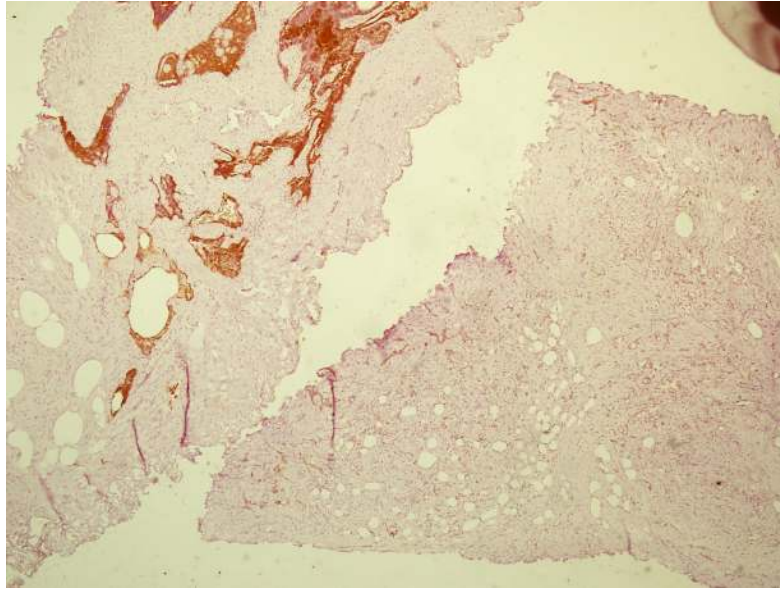
Resim-5: Düşük derece diferansiye prostat adenokarsinomu, Gleason patern 5+5 (HE,X20)



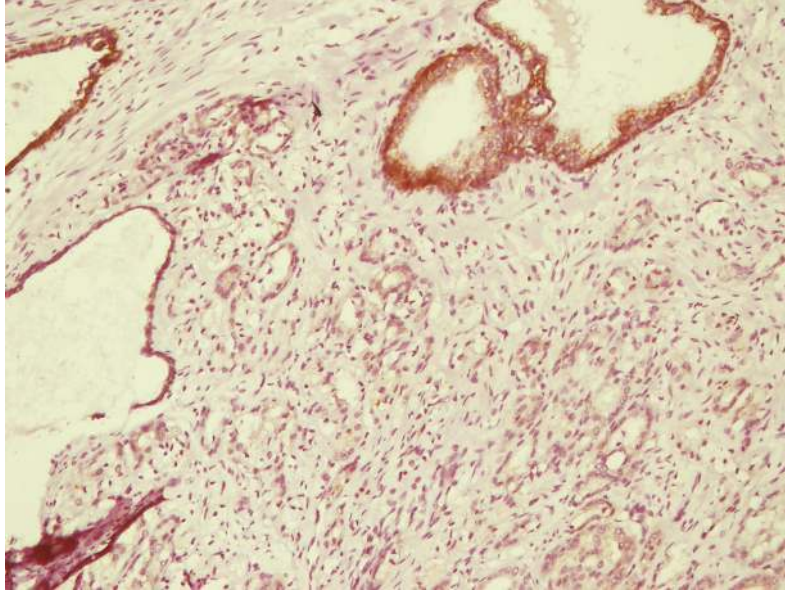
Resim-6: BPH olgusunda Claudin-1 immunreaktivitesi (X40)



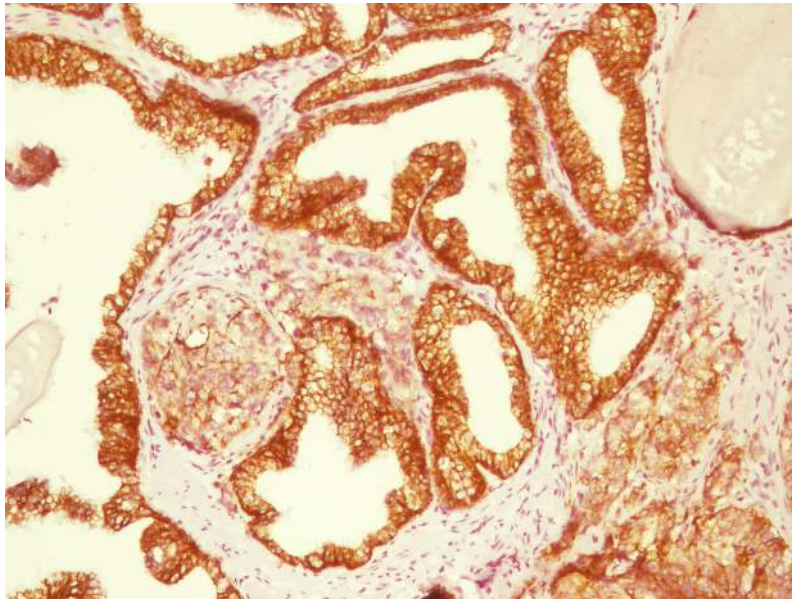
Resim-7: PIN olgusunda Claudin-1 boyanması (X20)



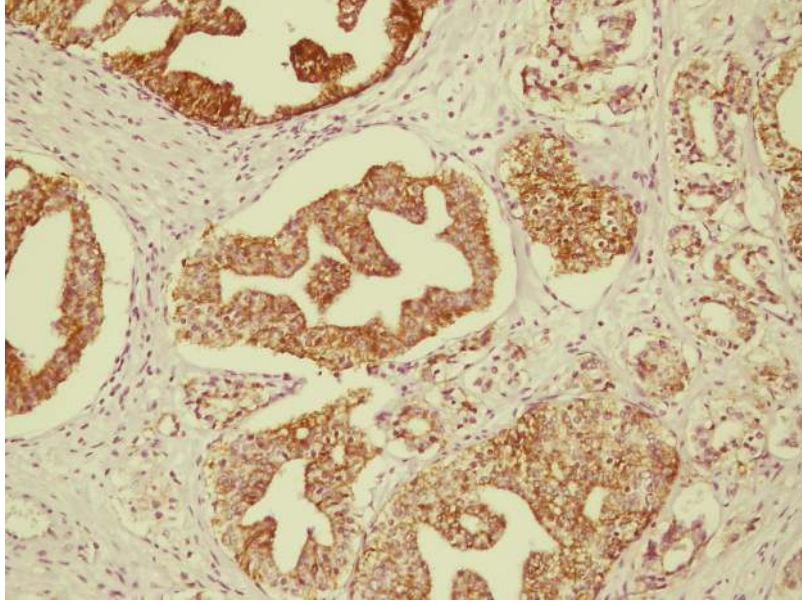
Resim-8: İyi diferansiye prostat adenokarsinomunda Claudin-1 boyanması (X10)



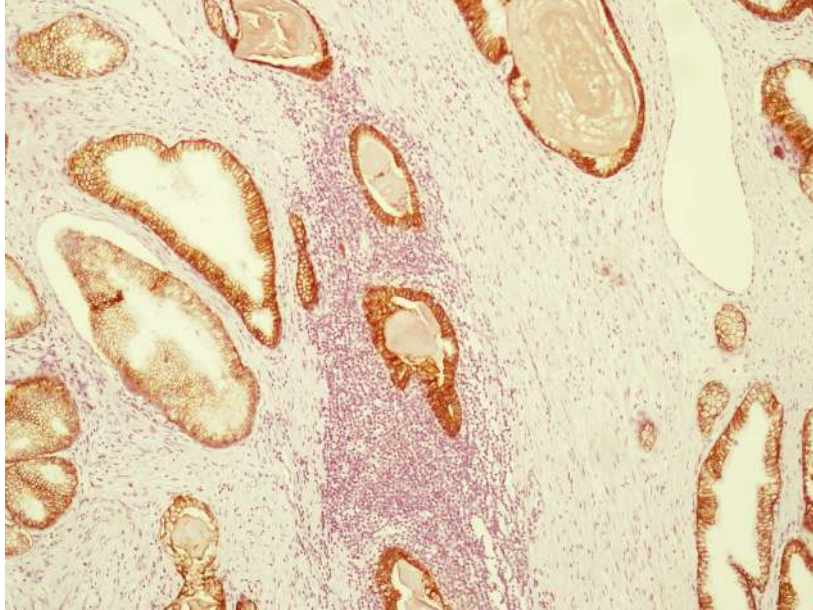
Resim-9: Orta derece diferansiye prostat adenokarsinomunda Claudin-1 boyanması (X20)



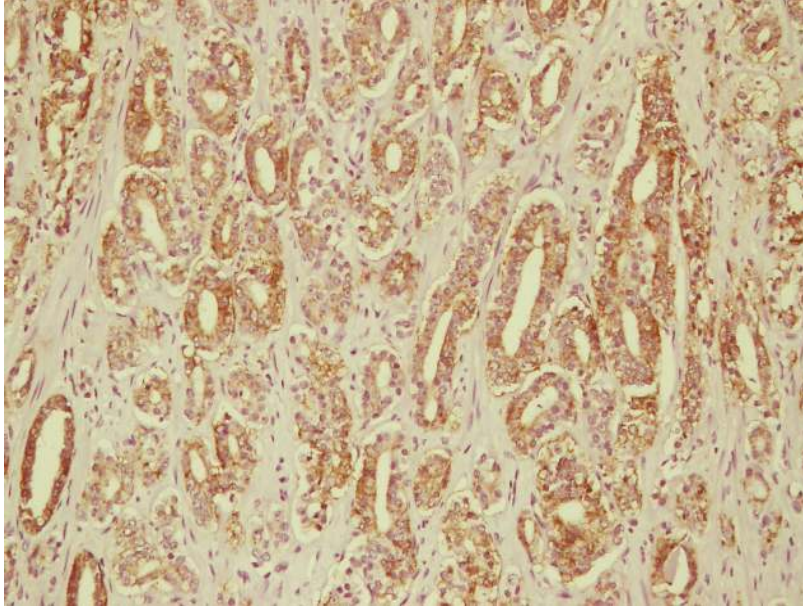
Resim-10: Az diferansiye prostat adenokarsinomunda Claudin-1 boyanması (X20)



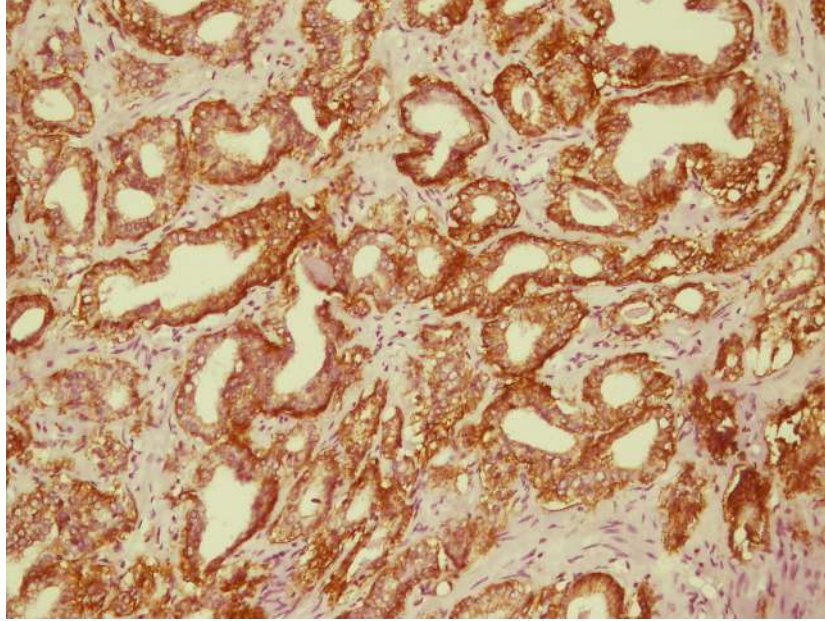
Resim-11: Claudin-4 ile kuvvetli boyanma gösteren PIN glandların arasında iyi derecede boyanan iyi diferansiye prostat karsinomu (X20)



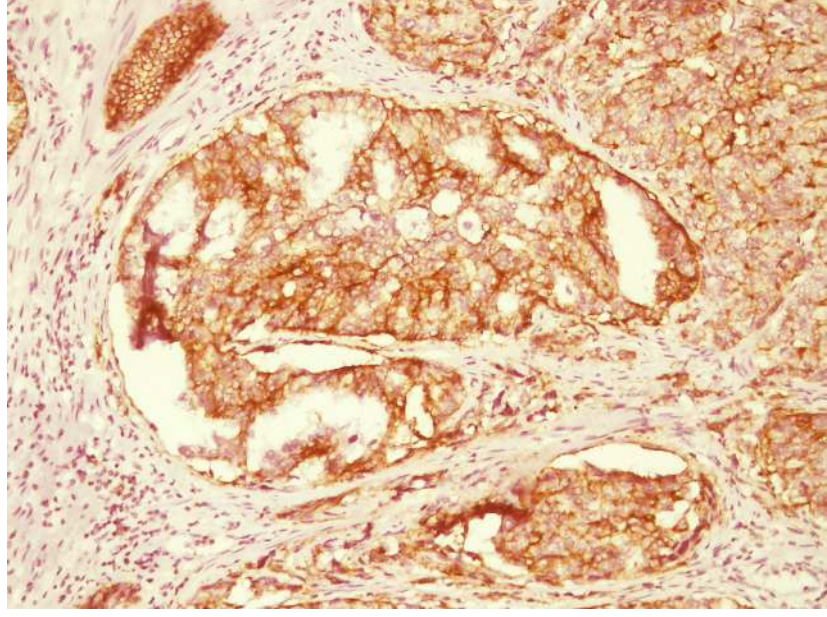
Resim-12: Claudin-4 ile kuvvetli boyanma gösteren BPH glandları (X20)



Resim-13: İyi diferansiye prostat adenokarsinomunda Claudin-4 boyanması (X20)



Resim-14: Orta derece diferansiye tümörde Claudin-4 boyanması (x20)



Resim-15: Az diferansiye tümörde Claudin-4 boyanması (X40)

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Samsun'da doğdum. İlköğrenimimi Samsun Atatürk İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Samsun Atatürk Ortaokulu ve Samsun Ondokuzmayıs Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Ankara Merkez 4 nolu Sağlık Ocağı'nda beş yıl görev yaptım. Şubat 2005'te Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Aaabilimdalı'nda asistanlık hayatıma başladım. Halen asistalık görevim devam etmektedir.