

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

PROSTAT KARSİNOMU HASTALARINDA ERG
EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. NESİBE CESUR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İPEK IŞIK GÖNÜL

ANKARA
TEMMUZ 2014

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	4
1. GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Prostat Bezinin Embryolojisi	7
2.2. Prostat Bezinin Anatomisi ve Fonksiyonu.....	8
2.2.1. Prostat Bezinin Lokalizasyonu	8
2.2.2. Prostat Bezinin Zonal Anatomisi.....	8
2.2.3. Prostat Bezinin Fonksiyonu	10
2.3. Prostat Bezinin Histolojisi	10
2.3.1. Prostat Bezinin Normal Epiteli	11
2.3.2. Pigment.....	13
2.3.3. Luminal Salgılar.....	13
2.3.4. Cowper Bezleri	14
2.3.5. Prostat Bezinin İmmünohistokimyasal Özellikleri.....	15
2.4. Prostat Bezinin Nonneoplastik Hastalıkları	15
2.4.1. Hiperplazi ve Nodüler Hiperplazi.....	18
2.4.2. Atrofi ve Postatrofik Hiperplazi	19
2.4.3. Atipik Adenomatöz Hiperplazi	22
2.5. Prostat Bezinin Neoplastik Hastalıkları.....	22
2.5.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	22
2.5.2. Prostatik Adenokarsinom	28
2.6. Gleason Derecelendirmesi	32
2.7. ERG	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Olguların Seçilmesi	39

3.2.	Boyama Yöntemi	40
3.3.	İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	41
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	42
4.	BULGULAR	42
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇ	54
7.	ÖZET	55
8.	SUMMARY	56
9.	KAYNAKLAR	57
10.	ÖZGEÇMİŞ	65

KISALTMALAR

AMACR:	Alfa metil açıl- koenzim A racemase
CK:	Sitokeratin
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA:	Etilendiamintetraasetikasit
FISH:	Floresan in situ hibridizasyon
H&E:	Hematoksilen ve eosin
HG-PIN:	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
HMWK:	Yüksek molekül ağırlıklı keratin
LG-PIN:	Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
PAH:	Postatrofik hiperplazi
PSA:	Prostat spesifik antijen
PSAP:	Prostat spesifik asit fosfataz
SMA:	Düz kas antijeni
TUR:	Transüretral rezeksiyon

1.GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerde görülen en sık malignitedir. Prostat karsinogenezinde pek çok gen rearanjmanı tanımlanmış olup bunlardan birisi de TMPRSS2- ERG gen füzyonudur.

TMPRSS2- ERG gen füzyonu, prostat kanserlerinde % 50 oranında görülmekte olup prostat kanserlerinde en sık görülen onkojenik gendir (1). ERG geninin yer aldığı bölge 21q22.3 kromozom bölgesidir (1). İlk kez Vanaja ve ark. tarafından lokalize ve metastatik prostat kanserlerinde % 50 oranında ERG onkogen over-ekspresyonu rapor edilmiştir (1). Bundan kısa süre sonra ise Tomlins ve ark. ERG gen over-ekspresyonunun tekrarlayan bir gen aranjmanına bağlı olduğunu göstermişlerdir (1). ETS gen aranjmanı ve TMPRSS2- ERG gen füzyonu; prostat spesifik antijen izleme yöntemlerinin % 50' sini oluşturur (1). ERG füzyonunun görüldüğü diğer genler ise SLC45A3 ve NDRG1 gen rearanjmanlarıdır (1). Bu tip gen füzyonları prostat kanseri prekürsör lezyonlarından HG-PIN' lerde ise % 15 oranında izlenir.

Prostat kök hücrelerinde çok az ya da göz ardı edilebilecek düzeyde androjen reseptör ekspresyonu görülürken; prostat karsinomlarında hücresel popülasyonun büyük kısmını androjene duyarlı luminal epitelyal hücreler oluşturur (2) ve bu nedenle androjen blokaj tedavisi, prostat kanserlerinde bu hücreleri baskılamaya yönelik medikal bir kastrasyon tekniği olarak kullanılmaktadır (2). Ancak androjen tedavisinden fayda görmeyen, androjen duyarsız prostat kanserleri de bulunmaktadır ki, bu tümörlerde bazal hücre

tabakası ve kök hücre gen ekspresyonları görüldüğü bildirilmektedir (3). Bu nedenle TMPRSS2- ERG gen füzyonuna ilişkin çalışmalar prostat kanserinin kökenine yönelik ışık tutacaktır.

Yu ve ark., ERG onkogeninin androjen reseptörünün belirli, gen-spesifik lokusuna bağlanarak androjen reseptör ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (4). TMPRSS2- ERG füzyon proteininin, prostatik erken kök hücrelerde maturasyonu durduracağı ve karsinogenezi başlatacağı düşünülmektedir (4).

Perner ve ark. tarafından benign prostatik bezlerinde, atrofide ya da stromada ERG ekspresyonunun olmadığı raporlanmıştır. Bunun yanında Scheble ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, prostat karsinomu dışındaki 54 farklı tümör tipinde TMPRSS2- ERG füzyon proteini saptanamamıştır (5). Bu sebeplerden dolayı metastatik bir tümör odağında ERG ekspresyonu varlığını göstermenin prostat kökenini göstermede yardımcı olabileceği de düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Bezinin Embryolojisi

Prostat bezi ürogenital sinüsten gelişmekte olup, ilk olarak gelişimin 9-10. haftalarında saptanabilir (6). Bu dönemde embryonik testisten salgılanan testosteron, endodermal tomurcuğun ürogenital sinüs mezenkimi içine doğru büyümesini uyarır (6). Androjen uyarısı altında ürogenital sinüs mezenkimi, ürogenital sinüs epitelinin prostatik duktal morfogenez ve diferansiyasyonuna sebep olur (7). Ayrıca sırası geldiği zaman ürogenital mezenkim, düz kas hücrelerine diferansiye olarak epitelyal duktusların çevresini sarar (7).

Gestasyonun 31-36. haftalarında, prostat bezi içinde küçük sellüler tomurcuklar ve asiner yapılanma izlenmeye başlar, doğum öncesi ise lobüler organizasyon gösteren asinotübüler hücre kümeleri oluşur. Fetal prostat bezinde prostatik duktus ve üretrada skuamöz metaplaziye oldukça sık rastlanırken (7), doğumdan sonra ise bu durum sıklıkla ortadan kalkar.

Doğumdan sonra 10-12 yaşlarına kadar prostat bezi dinlenme dönemine girer. Bu dönemde prostat bezi hacmi artmaz, ancak duktus formasyonu ve solid tomurcuklanmalar şeklinde epitelyal morfogenez devam eder (8). Pubertal dönemde, androjen etkisi sonrası prostat boyutu hızlı bir şekilde büyür. İmmatür prostatik epitel, daha kompleks, dallanan erişkin tipi bazal ve sekretuar hücrelere diferansiye olur. 25-30 yaşları arası prostat hacminde değişiklik olmaz.

50 yaşından sonra ise, benign prostatik hiperplaziye bağlı olarak transizyonel zon genişlemesi sonrası prostat boyutu hızlı bir şekilde artar (9).

2.2.Prostat Bezinin Anatomisi ve Fonksiyonu

2.2.1.Prostat Bezinin Lokalizasyonu

Prostat bezi; prostat, seminal veziküller ve bulboüretal glandları içeren erkek genital organıdır (10). Kadınlardaki eşdeğeri ise distal üretranın posterioruna yerleşmiş olan paraüretal skene bezleridir (10). Bu glandlar da erkek prostat bezine benzer şekilde PSA ve PSAP eksprese ederler (11). Kadınlardaki prostat bezinin fonksiyonu net olarak anlaşılamamakla birlikte nadiren de olsa hiperplazi ve tümör gelişimi bildirilmiştir (10).

Normal bir erişkin erkek prostat bezi konik şekilde olup 5x4x3 boyutlarında ve ortalama 20 gr ağırlığındadır (6). Rektumun önünde, ürogenital diyaframın üstünde yerleşimlidir. Mesane tabanının altında yerleşerek üretrayı sarar (12).

2.2.2.Prostat Bezinin Zonal Anatomisi

Prostat bezi santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere 3 zondan oluşmaktadır (13). Periferik zon prostat hacminin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Ayrıca PIN ve prostatik karsinomun en sık geliştiği bölgede burasıdır. Periferik zon asinusları basit, yuvarlak-oval şekilli olup kollajen ve düz kastan oluşan gevşek bir stromaya sahiptir (13).

Santral zon ise koni şeklinde olup, prostat hacminin yaklaşık %25'ini oluşturur. Santral zon ejakülatuar duktusların çevresini sarıp prostat bezinin tabanını oluşturur. Santral zon asinusları büyük ve kompleks yapıda olup, intraluminal çıkıntılar, papiller yapılanmalar, epitelyal köprüler ve kribriiform glandlar oluşturur. Bu yapılanma PIN'i taklit eder. Epitel/stroma oranı prostat bezinin diğer zonlarına göre yüksektir ve kompakt düz kas hücrelerinden oluşmaktadır (13).

Transizyonel zon ise prostat hacminin yaklaşık %5 ' ini oluşturur ancak BPH gelişmesi durumunda anterior fibromuskuler stroma ile beraber genişlemesi sonrası çok büyük boyutlara ulaşabilir. Transizyonel zon glandları basit, küçük, yuvarlak yapılanma gösterir. Kompakt stroma içeriği ile keskin bir sınır oluşturarak gevşek stromaya sahip periferik zondan keskin sınırlarla ayrılabilir (13).

Santral ve periferik zon sıklıkla birlikte “non-transizyonel zon / dış prostat” olarak isimlendirilir. Transizyonel zon ve anterior fibromuskuler stroma ise beraber “iç prostat” olarak adlandırılır (14).

Periferik zon ve transizyonel zondaki stromal- epitelyal hücrelerin gen ekspresyonları farklılık gösterir. Bu nedenle stromal- epitelyal ilişkiler prostat bezi hastalıklarının zonal dağılımındaki farklılığın sebebi olabilir (13).

2.2.3.Prostat Bezinin Fonksiyonu

Prostat bezi salgısı yaklaşık 3 mL olan ejakulatın 1/3' ünü oluşturur ve içeriğinde PSA (bir serin proteaz ve esteraz), potasyum, çinko, sitrik asit, spermin, aminoasitler ile prostaglandinleri bulundurur (12). Çinko ve serin proteaz içeriğinden dolayı antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (12). PSA ise ejakulatın likefiye olmasını sağlamaktadır.

Prostat bezi vital organlarımız arasında değildir, ancak tümör sebebiyle yapılan radikal prostatektomiler sırasında distal üretral sfinkter hasarı sonrası inkontinans, periprostatik nörovasküler liflerin hasarına bağlı olarak da impotansa neden olarak yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilir (15).

2.3.Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat bezi glandüler ve epitelyal komponentlerden oluşan karma bir organdır. Bu iki farklı komponent tek ve ortak bir kapsül altında makroskopik olarak birbirinden ayırte edilmesi mümkün olmayacak şekilde füzyon yapmış halde bulunmaktadır. Nonglandüler komponent özellikle anterior konveksitede olmak üzere prostat bezinin anteromedialinde yoğunluk göstermektedir. Glandüler komponent ise bir disk şeklinde lateral kanatlarla beraber anteriorda kıvrılarak nonglandüler komponenti kısmen çevrelemektedir (16).

2.3.1.Prostat Bezinin Normal Epiteli

Prostat bezi epiteli ışık mikroskopik olarak üç temel hücre tipinden oluşur: sekretuar hücreler, bazal hücreler, nöroendokrin hücreler (13). Bu hücre gruplarına ek olarak immünohistokimyasal olarak tespit edilebilen intermediyer hücre grubu da bulunmaktadır. CK 5 ve CK 18 ile hepatosit büyüme faktörü reseptörü c-MET'i eksprese ederler (13).

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

Bazal hücreler glandların periferinde, bazal membran üzerine yerleşmiş, ince, basıklaşmış hücre grubu olarak izlenirler (17). Bazal hücreler prostat epitelinde en yüksek proliferatif aktiviteyi gösterirler. Sekretuar hücreler için rezerv hücreler olduğu düşünülmektedir (18). İnfarktüs sonrası skuamöz metaplazi yada sklerozan adenozise bağlı myoepitelyal diferansiyasyon gösterebilirler. EGFR bazal hücrelerde izlenmiş olup, sekretuar hücrelerde tespit edilememiştir. Bu nedenle de bazal hücrelerin epitel proliferasyonunun kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir (19). Bazal hücreler immünohistokimyasal olarak HMWK (34 β -E12 klonu) ile pozitifdir. Bu immünohistokimyasal belirteç bazal hücre tabakası bulundurmayan adenokarsinom vakalarını, bazal tabakası

bulunan benign asiner proliferasyonlarından ayırmada kullanılır. İkinci bir bazal hücre markeri ise nükleer bir protein olan p63' tür. 34β-E12 ve p63' ten oluşan bazal hücre kokteyli, her bir immünohistokimyasal belirtecin tek başına kullanılması ile karşılaştırıldığında, bazal hücrelerin tespiti açısından daha yüksek duyarlılık göstermektedir (20, 21). Ayrıca bazal hücreler sekretuar ve intermediyer hücrelerden farklı olarak p63 gibi CK 5-14 ekspresyonu da yaparlar. Bazal hücreler PSA, PSAP, androjen reseptörü, CK 8-18 ve müsin ya içermezler ya da çok düşük miktarlarda içerirler. Prostat bezi stromasının düz kas liflerinden ileri derecede zengin olması nedeniyle, bazal hücreler myoepitelyal diferansiyasyon göstermezler (13).

Nöroendokrin hücreler prostat epitelinde en nadir rastlanan hücre tipidir. Rutin H&E boyalı kesitlerde genellikle seçilemezler. Ancak eozinofilik granülleri bulunan hücreler nadiren fark edilebilir (22). Prostat bezinde nöroendokrin hücre fonksiyonu kesin olarak anlaşılamamış olup, endokrin- parakrin düzenleyici rolleri ile büyüme ve gelişmede rol aldıkları düşünülmektedir. Androjen baskılayıcı tedaviler, nöroendokrin hücrelerin sayısında ve dağılımında değişikliğe neden olmamaktadır (23). İmmünohistokimyasal olarak PSA ve androjen reseptörlerini birlikte eksprese etmeleri nedeniyle prostatik nöroendokrin ve epitelyal hücrelerin temel hücresi olduğunu düşündürmektedir. Formalin ile tespit olmuş prostat bezindeki nöroendokrin hücrelerin en iyi immünohistokimyasal belirteci, serotonin ve kromogranindir (22, 24).

2.3.2.Pigment

Lipofuskin ve melanin benzeri bir pigmentten oluşan sitoplazmik pigmentler, prostatik sekretuar epitel sitoplazmasında nadiren görülmektedir (25). Lipofuskin, prostat epitelinin endojen hücresel yan ürünlerinden oluşmaktadır (14). Lipofuskin granülleri H&E boyamada altın sarısı- kahverengi izlenirken histokimyasal olarak D-PAS, Masson- Fontana, Kongo kırmızısı ve Oil-red-O boyaları ile izlenebilir. Benzer bir pigment seminal veziküller, ejakülatuar duktus epiteli, HG-PIN ve adenokarsinomda da izlenebilir. Bu nedenle iğne biyopsi örneklerinde adenokarsinoma komşu olan seminal veziküllerde tümör invazyonu açısından ayrımının yapılması önem taşır.

Normal ya da hiperplastik prostat epiteli ve stroması da melanin benzeri bir pigment içerebilir (13).

2.3.3.Luminal Salgılar

Benign prostat asinusları intraluminal olarak müsin, dejenere epitel hücreleri, kristaloidler, proteinöz debri, corpora amylacea, kalkül yada spermatozoa içerebilir (26, 27). Aynı zamanda neoplastik asinoslarda da nötral müsin-histokimyasal olarak D-PAS ile tespit edilir- ve asidik müsin-histokimyasal olarak Alcian blue PAS, pH 2,5 ile tespit edilir- izlenebilir (28). Bunun yanı sıra asidik müsin prostat kanserleri için spesifik değildir; müsinöz

metaplazi, sklerozan adenozis, atipik adenomatöz hiperplazi ve HG-PIN gibi nonneoplastik yada prekanseröz lezyonlarda da izlenebilir.

Benign prostat asinuslarında % 78' in üzerinde corpora amilacea içeren luminal sekresyonlar bulunabilir. Ancak adenokarsinom içeren prostat iğne biyopsilerinde bu oran % 0.4' ün altındadır (27). Corpora amilacea, epitel hücresi deskuamasyonu ve dejenerasyonunun bir göstergesi olup sülfatlanmış glikozaminoglikanlardır. Sıklıkla yuvarlak şekilli, pembe- mor- turuncu renkli ve konsantrik laminasyonlar şeklinde izlenir (29).

Prostatik kalküllere malign asinuslarda nadiren rastlanır. İlginç olarak iğne biyopsilerde stromal mikrokalsifikasyonlara % 3 oranında rastlanır ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (30).

2.3.4.Cowper Bezleri

Küçük, uniform, sıkıca paketlenmiş asinustan oluşan üretral bezlerdir. Apikal müsinöz sitoplazmalı, bazalde lokalize küçük nükleuslu, belli belirsiz nükleollü, sitolojik olarak benign hücrelerle döşelidir. Özellikle iğne biyopsilerinde, adenokarsinomla ayırıcı tanıya girer. Histokimyasal olarak müsin, immünohistokimyasal olarak SMA pozitif olup PSA ve PSAP negatiftir (31).

2.3.5.Prostat Bezinin İmmünohistokimyasal Özellikleri

Prostat bezi patolojisindeki en önemli immünohistokimyasal belirteçler; PSA, PSAP, α -metil açıl koenzim A redüktaz (AMACR), HMWK (34 β E12) ve p63' tür (32).

Prostat Spesifik Antijen (PSA): Yüksek dereceli prostat karsinomunu ürotelyal karsinom, kolon karsinomu, granüloamatöz prostatit ve lenfomadan ayırmada oldukça yardımcıdır (33). Ayrıca metastatik adenokarsinom olgularında primer prostat kökenini göstermede de oldukça faydalıdır. Ancak pek çok ekstraprostatik dokuda PSA ekspresyonu izlenebilmektedir. Urakal kalıntıları, nötrofiller, anal kanal bezleri, mesanede cystitis cystica ve glandülaris gibi durumlarda PSA ekspresyonu görülebilir. Bunun yanı sıra matür teratom, kadınlarda periüretral bez karsinomları, mesane villöz adenomu, penisin Paget hastalığı, erkeklerde tükürük bezi adenokarsinomları olmak üzere az sayıda prostat dışı tümörde de PSA ekspresyonu görülebilir (34). Normal ve hiperplastik prostat epitelinde sekretuar hücrelerin apikal sitoplazmalarında uniform PSA pozitifliği görülürken, adenokarsinom olgularında diferansiyasyonun azalmasıyla birlikte PSA ekspresyon şiddeti de azalmaktadır (20, 35).

Prostat spesifik asit fosfataz (prostatik asit fosfataz/ PSAP/PAP): Normal ve hiperplastik prostat bezinde sekretuar hücrelerde apikal sitoplazmik PSAP ekspresyonu izlenmektedir. PSA ile beraber kullanıldığında prostat karsinomunun tespitinde daha kıymetlidir (36). İyi diferansiye prostat karsinomlarında daha uniform ve kuvvetli ekspresyon edilirken az diferansiye karsinomlarında daha zayıf

eksprese olmaktadır. Serum PAP düzeyi, karaciğer, kemik, böbrek ve kan hücreleri gibi pek çok prostat dışı doku ile çapraz reaksiyon gösterdiğinden, klinik olarak kullanımı kısıtlıdır.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA): PSMA, benign ve malign prostat epiteli için yüksek derecede spesifik olan membran bağımlı bir antijendir. Kuvvetli sitoplazmik epitelyal immünreaktivite gösterir (37). İmmünreaktivite gösteren hücre sayısı benign prostat epitelinden, HG-PIN ve prostatik adenokarsinoma doğru artış gösterir. Karsinomlarda tümör derecesi ve evresi arttıkça ekspresyon şiddeti de artış göstermektedir. En kuvvetli ve yüksek PSMA immünreaktivitesi Gleason patern 4 ya da 5 tümörlerde izlenmiştir (38).

α -Metilaçil- koenzim A-racemase (P504S, AMACR): AMACR, dallı zincirli yağ asitlerinin β oksidasyonunda görevli bir enzimdir. Prostat karsinomunu da içinde bulunduran pek çok karsinomda pozitifdir (39). Son yapılan çalışmalar göstermiş ki prostat kanserlerinde % 97-100 oranında uniform ve kuvvetli pozitifdir. İğne biyopsilerinde ise % 80-100 oranında pozitiflik görülmüştür. Nadir olan morfolojik tümör varyantlarında (atrofik, köpüksü bez, psödohiperplastik, gibi) ise daha heterojen ve zayıf şiddette boyanma göstermektedir. HG-PIN olgularının büyük bir kısmında, atipik adenomatöz hiperplazi olgularının % 10-15' inde, nadiren de benign glandlarda ve seminal vezikül epitelinde pozitifliği bildirilmiştir (39). Nefrojenik metaplazi ise tümör taklitçisi olup AMACR pozitifliği göstermesi nedeniyle ayırıcı tanı açısından önem kazanmaktadır (40). AMACR, prostat adenokarsinomu için % 97 duyarlılık ve % 92 özgüllüğe sahiptir (Negatif ve pozitif prediktif değeri % 95) (40).

AMACR; immünohistokimyasal olarak prostatik adenokarsinomlarda benign prostatik dokuya göre belirgin olarak daha yüksek oranda eksprese olmaktadır (13).

Keratin 34 β -E12 (Keratin 903, Yüksek molekül ağırlıklı keratin; HMWK): Bazal hücreler için spesifik anti-keratin 34 β E-12, prostat bezinin normal bazal hücrelerinin hepsini boyamaktadır. Stromal ve sekretuar hücrelerde boyanma görülmez (13). HG-PIN olgularının % 56' sında, daha çok da tümöre komşu alanlarda bazal hücre tabakasında dağılma görülebilir. Bu nedenle iğne biyopsilerinde invaziv karsinom ve PIN ayrımının yapılabilmesi zorlaşmaktadır. Aynı zamanda inflamasyon, atipik adenomatöz hiperplazi ve post-atrofik hiperplazi gibi non-neoplastik durumlarda da bazal tabakada dağılma görülebilmektedir (41). Prostat karsinomu hücreleri HMWK negatiftir.

p63: p63 nükleer bir protein olup tanı koymada oldukça faydalı bir bazal hücre belirteçidir. HMWK' ya göre prostat materyallerinde bazal hücre tabakasının tespitinde, çok az da olsa, duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir (42). P63 ve HMWK' dan oluşan bazal hücre kokteyli kullanılması ise bazal hücre tespitinde duyarlılığı artırmaktadır (43). Bazal hücreler yanı sıra, solunum yolu mukozası epiteli, meme ve bronşlardaki myoepitel hücreleri, plasental sitotrofoblastik hücreler, akciğerin skuamöz hücreli karsinomu gibi pek çok neoplastik ve non-neoplastik durumlarda da p63 ekspresyonu görülmektedir (21).

İnsan Glandüler Kallikrein' i (hK2): İnsan kallikrein ailesi, 3 üyeden oluşmaktadır: hK1, hK2 ve hK3 (44). PSA ve hK2' nin m-RNA' sı prostatik epitelde lokalize olup, androjenler tarafından kontrol edilir (45). Karsinom hücrelerinde PIN'e göre, PIN' de ise benign epitele göre daha yüksek ve kuvvetli eksprese olmaktadır. En kuvvetli ekspresyon Gleason grade 4 (GG4) vakalarda görülmekte olup, tümör derecesi azaldıkça daha heterojen ve zayıf şiddette ekspresyon izlenmektedir (46).

2.4.Prostat Bezinin Non-neoplastik Hastalıkları:

2.4.1.Hiperplazi ve nodüler hiperplazi:

Prostat bezinin büyümesi, nodüler hiperplazi ya da benign prostatik hiperplazi (BPH) olarak bilinmektedir. Transizyonel zon ve periüretral alanın epitelyal ve/yada fibromusküler dokusunun büyümesi ile karakterlidir. Obstrüksiyon sonrası musküler sfinkterik fonksiyon ve buna bağlı olarak da idrar akışı bozulmaktadır. Sonuçta idrar kaçırma, idrara başlamada güçlük, sık idrara çıkma, mesaneyi tam boşaltamama gibi alt üriner sistem semptomlarına neden olmaktadır (47).

Nodüler hiperplazi 3 patolojik değişikliği içermektedir: (a) nodül formasyonu, (b) transizyonel zon ve periüretral dokunun diffüz genişlemesi ve (c) nodüllerin genişlemesi (48). 70 yaş altı erkeklerde BPH histopatolojisi genellikle diffüz genişleme şeklinde olup, 70 yaşın üzerindeki hastalarda genişlemiş ve

çevresindeki prostat dokusuna bası yapan nodül formasyonu şeklinde görülmektedir (49).

Makroskopik olarak nodüler hiperplazi, çeşitli boyutlardaki, kesit yüzleri kirli sarı- pembe renkli olan nodüllerden oluşmaktadır. Nodüler hiperplazi sıklıkla transizyonel zonda yerleşmekte olup, nadiren mesane boynunda periüretral dokuda da gelişebilir (13). Mesane boynunda yerleşen nodül şeklinde olduğunda, mesane lümeni içine protrüde olarak “orta lob hiperplazisi” olarak isimlendirilir.

Mikroskopik olarak nodüler hiperplazi farklı oranlarda epitel ve stromadan oluşur. En sık görülen şekli adenomyofibromatöz nodüller şeklindeki formudur. BPH’ da normal prostat bezine göre epitelyal alanlar, luminal alanlar daha fazla iken asinus sayısı bakımından benzerdir (50). İğne biyopsilerinde transizyonel zon nadiren örneklenmektedir.

Nodüler hiperplazi bir tümör öncülü değildir. Ancak her ikisinin gelişiminde de androjenler etkili olup, her ikisi de androjen baskılayıcı tedaviden fayda sağlamaktadır. Nodüler hiperplazi nedeniyle transüreteral rezeksiyon yapılan hastaların % 10’ unda rastlantısal olarak kanser saptanmaktadır (13).

2.4.2. Atrofi ve postatrofik hiperplazi:

Atrofi, hiperkromatik nükleuslu basıklaşmış epiteli bulunan küçük, şekli bozulmuş glandlar ve stromal fibrozisten oluşan, mikroskopik olarak sık izlenen bir bulgudur (51). Sıklıkla idiyopatik olup, yaşla beraber görülme sıklığı

artmaktadır. Işık mikroskopik olarak sitoplazmik bazofili ve asiner yapının bozulmasından dolayı küçük büyütmede adenokarsinom ile karıştırılabilir. Sitoplazmik daralma ve nükleer hiperkromazi nedeniyle nükleus/ sitoplazma oranı artmıştır. Atrofi odaklarında AMACR ekspresyonu % 31 oranında tespit edilmiştir. Bu nedenle atrofiyi, atrofik patern prostatik adenokarsinomdan ayırmada AMACR yetersiz kalmaktadır. Atrofi, proliferatif intermediyer hücrelerden oluşmaktadır (52).

Atrofik prostatik asinus kümelerinin, proliferatif epitel değişiklikleri “post-atrofik hiperplazi- PAH” olarak adlandırılır (48). Post-atrofik hiperplazi, asiner atrofinin en uç noktası olup adenokarsinoma çok benzer bir görünüme sahiptir. Bu nedenle özellikle iğne biyopsilerinde karsinom ve post-atrofik hiperplazi ayrımının yapılabilmesi hastayı gereksiz radikal prostatektomiden koruyacaktır (53).

PAH, mikroskopik olarak lobüler sınırlara sahip 5-15 küçük sıkışık asinustan oluşmaktadır. Küçük asinuslar kübik sekretuar hücre tabakası ile döşeli olup, komşusundaki benign epitel hücre nükleuslarına göre orta derecede genişlemiş ve nükleus/ sitoplazma oranı artmıştır. Hücre nükleusları, granüler kromatin paternine sahip olup, sıklıkla küçük bazofilik nükleol bulundurabilir. Hücre sitoplazmaları, bazofilik, granüler ya da şeffaf izlenebilir. Lüминаl müsin sıklıkla mevcuttur. Corpora amylacea % 75 oranında izlenirken, luminal kristalloidler nadir olarak izlenir (13).

PAH' lerde düz kas atrofisinden, yoğun skleroza kadar değişen stromal değişiklikler görülebilir. Karakteristik lobüler patern, intakt ya da fragmente bazal hücre tabakası, orta derecede büyümüş nükleol, komşu asiner atrofi alanında izlenen stromal fibrozis varlığı ile post-atrofik hiperplaziye karsinomdan ayırmak mümkündür (Tablo 1).

Tablo 1: Postatrofik hiperplazi ve düşük gradeli prostatik adenokarsinomun karşılaştırılması

	Post-atrofik hiperplazi	Düşük dereceli adenokarsinom
Küçük büyütmede yapılanma	Sıklıkla santral büyük dilate asinus içeren lobüler küçük asiner proliferasyon	Lobüler ya da düzgün sınırlı
Asinus sınırları	İrregüler, 'atrofik'	Yuvarlak, düzgün sınırlı
Işık mikroskopik olarak bazal hücre tabakası	Sıklıkla intakt, nadiren tespit edilemez	Yok
İmmünohistokimyasal olarak HMWK	İntakt ya da parçalanmış	Yok
Stromal değişiklikler	Yoğun periasiner sklerozis ile beraber düz kas atrofisi	Stromal değişiklikler +/-
Sitoloji		
Nükleus	Orta derecede genişleme	Genişlemiş
Nükleol	Sıklıkla yok	Sıklıkla mevcut
Sitoplazma	Bazofilik	Sıklıkla soluk
Bazofilik münin	Nadir	Bulunabilir
Kristalloidler	Nadir	Bulunabilir
Komşu asinus	Sıklıkla atrofik	Değişken

2.4.3. Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH; atipik hiperplazi, adenozis):

Karsinom ile ayırıcı tanıya giren, “küçük asinusların lokalize proliferasyonu”dur (54). Transüretral rezeksiyonlarda % 20, 20- 40 yaş arası erkek otopsilerinde ise % 24 oranında rastlanmaktadır (55). Prostatta en sık apeks, transizyonel zon ve periüretral alanda yerleşir ancak herhangi bir lokalizasyonda bulunabilir (56). Belli belirsiz nükleol varlığı, fragmente bazal hücre tabakası ve kristaloid içerebilmesi nedeniyle iyi diferansiye adenokarsinomdan ayrılmalıdır. Tipik olarak küçük ve daha büyük kompleks glandlardan oluşan sıkıca paketlenmiş düzgün sınırlı nodüllerdir. Luminal hücre nükleusları tipik olarak küçük boyuttadır (12).

2.5 Prostat Bezinin Neoplastik Hastalıkları

2.5.1 Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)

Prostatik duktus, duktül ve asinusları döşeyen epitelin pre-invaziv proliferasyonunun son noktasıdır. PIN, karsinogenezdeki en erken basamaktır (57). 1965’ te McNeal prostatik epiteldeki proliferatif değişikliklerin pre-malign bir duruma sebep olabileceğini belirtmiştir. Bundan yaklaşık 30 yıl sonra, 1986’ da, McNeal ve Bostwick ilk kez “intraduktal displazi” yi tanımlayarak üç dereceye ayırmışlardır (58). 1987’ de Bostwick ve Brawer ise displazi kavramından “prostatik intraepitelyal neoplazi- PIN” terminolojisine geçişi önermişlerdir (59). 1989’ da “The American Cancer Society and National Cancer Institute” sponsorluğunda prostatın preneoplastik lezyonları konulu konferansta konsensus kararı ile resmi olarak yayınlanmış ve PIN terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır

(60). Aynı konferansta PIN sınıflaması 2 derece şeklinde ayrılmıştır. Düşük dereceli PIN (LG-PIN/ PIN-1) ve yüksek dereceli PIN (HG-PIN/ PIN-2 ve PIN-3).

HG-PIN tanısında araştırmacılar arası uyum, iyiden mükemmele yakın düzeyde değişkenlik gösterirken LG-PIN için aynı durum söz konusu değildir (61). LG-PIN' in tümöre eşlik etmemesi, tümör gelişimi için öncül olmaması nedeniyle LG-PIN klinik olarak önemini kaybetmiş olup bu terminoloji patologlar tarafından günlük pratikte kullanılmamaktadır (62). HG-PIN; iğne biyopsileri, transüretal rezeksiyonlar ve radikal prostatektomilerde raporlanması gereken bir lezyondur (62). Transüretal rezeksiyon materyallerinde tüm doku incelenmelidir. Sıklıkla seri kesitlere ihtiyaç kalmamaktadır. Ancak iğne biyopsilerinde PIN içeren şüpheli odaklar derin yerleşimli olmaları nedeniyle vakaların yaklaşık % 50' sinde tespit edilememektedir.

Hasta yaşı ile birlikte PIN yaygınlığı ve derecesi artış göstermektedir (63). İleri yaş erkek hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında PIN ve prostatik karsinom birlikteliğinin hasta yaşı ilerledikçe artış gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda karsinom görülme yaşının ortalamaya göre en az 5 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir (64). Benzer bir çalışmada ise 3. dekad erkeklerde % 9, 4. dekad erkeklerde ise % 22 sıklıkta PIN varlığı bildirilmiş olup hastalarda karsinom gelişiminin ortalamaya göre en az 10 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir (65). Genç hastalardaki PIN odaklarının sıklıkla düşük gradeli olduğu bildirilmiştir. Artan yaşla birlikte HG-PIN görülme sıklığının ve hacminin artış gösterdiği bildirilmiştir (66). PIN varlığı ırksal dağılım açısından da çok

farklılıklar göstermektedir. Afrika kökenli Amerikan erkeklerde en yüksek düzeyde izlenirken Japon ve Asya kökenli erkeklerde en düşük düzeyde görülmektedir (67). İğne biyopsisinde alınan 6 örnekten 1 tanesinde HG-PIN tespit edilen bir hastada 3 yıl içinde tekrar edilen biyopsisinde karsinom yakalama riski % 50' dir (68).

HG-PIN ve prostat kanseri benzer genetik değişiklikler içermektedir (17, 69). Ortak izlenen genetik değişiklikler arasında 8p22, 12pter-p12, 10q11.2 heterozigote kayıpları, kromozom 7, 8, 10, 12, 8p24 kazanımları bulunmaktadır (70, 71).

PIN tanı kriterleri: PIN, prostatik duktus, duktül ve asinusların hücresel proliferasyonunda kabul edilen prekanseröz son noktadır. 1989' daki konsensus kararı ile daha önceleri intraduktal displazi, büyük asiner atipik hiperplazi, malign değişiklikler gösteren hiperplazi, belirgin atipi, duktoasiner displazi terminolojisinin yerine PIN kullanılmaya başlanmıştır. Konsensus grubu kararı ile PIN; LG-PIN (PIN-1) ve HG-PIN (PIN-2 ve PIN-3) olmak üzere 2 dereceye ayrılmıştır (60).

LG-PIN ve HG-PIN tanısal kriterleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

LG-PIN, hiperkromatik nükleuslu, küçük nükleol bulundurabilen prostat epitel hücrelerinin intraduktal- intraasiner proliferasyonudur. HG-PIN' de izlenen tufted, mikropapiller, kribriform ve basık (yassı) gibi büyüme paternlerini gösterebilir (72). Bazal hücre tabakası korunmuştur. Kromatin paterni sıklıkla normal olup HG-PIN' den ayıran en önemli özelliktir. LG-PIN' i reaktif atipi ve

benign epitelden ayırmanın güç olması nedeniyle bazı patologlar LG-PIN' in raporlanmaması gerektiğini savunmaktadır .

Tablo 2: Prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) tanı kriterleri

Özellikler	<i>LG-PIN</i>	<i>HG-PIN</i>
Yapılanma	Epitelyal hücre tabakasında kalabalıklaşma, tabakalanma ve düzensiz dizilim	Daha çok kalabalıklaşma ve tabakalanma
Sitoloji		
Nükleus	Birbirinden belirgin boyut farkı gösteren irileşmiş	Şekil ve boyutları birbirinden farklı, irileşmiş
Kromatin	Normal	Kümelenme, yoğunluk artışı
Nükleol	Nadiren mevcut	İnvaziv karsinoma benzer şekilde irileşmiş, bazen çok sayıda
Bazal hücre tabakası	Bütünlüğü bozulmamış	Bazen kısmi parçalanma
Bazal membran	Bütünlüğü bozulmamış	Bütünlüğü bozulmamış

HG-PIN ise periferik zondan gelişen, karsinomla benzer fenotip ve genetik özellikler içeren prostatik intraepitelyal proliferasyondur. 4 ana morfolojik patern sergilemektedir: *tufting*, *mikropapiller*, *kribriform* ve *basık (yassı)* (72). Tufting patern en sık izlenen morfolojik paterndir. Aynı gland içinde tufting patern ortalama % 97 oranında diğer paternlerle bir arada bulunmaktadır. Klinik olarak morfolojik paternler arasında karsinom birlikteliği açısından fark gösterilememiştir (13). Taşlı yüzük hücreli, küçük hücreli nöroendokrin, müsinöz,

mikrovakuoler (köpüksü bez), inverted patern ve skuamöz diferansiyasyon gösteren PIN olmak üzere birçok nadir paterni de tanımlanmıştır (73).

Sitolojik düzeyde HG-PIN nükleusları uniform olarak genişlemiş ya da nadiren dejeneratif değişikliklere bağlı olarak küçülmüş ve hiperkromatik olabilir (*önceki sınıflamada PIN-2*). Nükleus boyut artışı nedeniyle nükleus/ sitoplazma oranı artmıştır. Sıklıkla karsinoma benzer şekilde ekzantrik nükleol içerir. *Nükleolde belirginleşme, nükleus ve nükleolde irileşme, kaba kromatin varlığı* HG-PIN tanısı için en önemli sitolojik bulgulardır. Luminal yüzeyde apokrin sekresyon içeren sitoplazmik tomurcuklanmalar görülebilir. Bazal membran bütünlüğünde kısmen bozulmalar izlenebilir. Bu nedenle HG-PIN ile invaziv bir karsinomun intraduktal yayılımının ayırtedilebilmesi büyük önem kazanmaktadır. Orta ve büyük büyütmede çevredeki benign asinus epiteline göre belirgin kalabalıklaşma ve düzensiz görünüm sergilemektedir.

PIN ve intraluminal kristaloid beraberliğinde, invaziv karsinom yakalama ihtimaline yönelik tekrar biyopsi alınması endikasyonu, tek başına PIN varlığından çok daha kuvvetlidir (74).

Benign prostat epitelinde proliferasyon bazal tabakada sınırlı iken kolon ve diğer organların preinvaziv lezyonlarına benzer şekilde PIN' de proliferatif aktivite luminal yüzeydedir.

Prostat karsinomu içeren bir prostat bezinde ortalama PIN hacmi 1.2- 1.32 mL' dir. Tümörün patolojik evresi, Gleason derecesi, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon oranı arttıkça PIN yoğunluğu da artar (63).

PIN ayırıcı tanısında lobüler atrofi, post-atrofik hiperplazi, atipili bazal hücre hiperplazisi, radyasyon ilişkili metaplastik değişiklikler, infarkt ve prostatit gibi non-neoplastik prostat lezyonları ile prostat karsinomu varyantları bulunmaktadır (75).

PIN'in ayırıcı tanısı Tablo 3' te özetlenmiştir.

Tablo 3: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)- Ayırıcı Tanı

Normal anatomik dokular ve embryolojik artıklar <i>Seminal vezikül ve ejakülatuar duktus</i> <i>Cowper bezi</i> <i>Paraganglionik dokular</i> <i>Mezonefrik artıklar</i> <i>Üretral ektopik prostat dokusu</i>
Hiperplazi <i>Benign epitelyal hiperplazi</i> <i>Kribriiform hiperplazi</i>
Atipik bazal hücre hiperplazisi
Post-atrofik hiperplazi
Basit lobüler atrofi
Sklerozan adenozis
Metaplazi ve reaktif değişiklikler
Ürotelyal metaplazi
İnfarkt ilişkili atipi
İnflamasyon ilişkili atipi
Radyasyon ilişkili atipi
Prostatik üretranın nefrojenik adenomu
Karsinom <i>Asiner adenokarsinom</i> <i>Ürotelyal displazi ve karsinom</i> <i>Duktal karsinom</i>

Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical Pathology. St.Louis: Mosby/Elsevier; 2008.

2.5.2.Prostatik adenokarsinom:

Prostat kanseri, dünyadaki 6.sık kanser türü olup, erkeklerde 3.sıklıkta görülür. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 5.6' sını oluşturmakta olup, düşük fatalite oranına sahiptir.

Aile hikayesi, yüksek androjen ve dihidrotestosteron düzeyi, siyah ırk, ileri yaş, oksidatif stres, fiziksel inaktivite ve obezite, sigara ve alkol kullanımı, geçirilmiş vazektomi, sosyoekonomik düzey, viral enfeksiyonlar (H.simpleks Tip 2 ve Sitomegalovirüs) gibi endojen ve ekzojen olmak üzere pekçok risk faktörü tanımlanmıştır (13).

Prostat kanserinin bulgu ve semptomları nonspesifiktir. Çoğu prostat kanseri asemptomatik olup, dijital rektal muayene sırasında tespit edilir (76). Benign prostat hiperplazisine benzer şekilde üretral obstrüksiyona bağlı olarak alt üriner sistem şikayetlerine sebep olabilir.

Prostat kanserlerinin % 95' i asiner adenokarsinomdur (13). DSÖ 2004 sınıflamasına göre glandüler neoplaziler asiner adenokarsinom, duktal adenokarsinom, iğsi hücre diferansiyasyonu gösteren adenokarsinom olarak alt tiplere ayrılır.

Adenokarsinomlar histolojik olarak benign prostat bezinden ayırtedilebilmesi çok zor olan iyi diferansiye gland oluşturan karsinomlarından, prostat kökenini göstermenin zor olduğu az diferansiye tiplerine kadar geniş bir yelpaze göstermektedir (76). Neredeyse bazal hücre tabakası içermeyen tek bir hücre grubundan oluşmaktadır. Bazal hücre varlığının ışık mikroskopik olarak

değerlendirilmesi uygun değildir. Çünkü ışık mikroskopik olarak malign olduğundan emin olduğumuz glandlarda bile bazal hücre benzeri fibroblastik hücreler görülebilir (76). Prostat kanseri tanısı, nükleer, sitoplazmik, yapısal ve intraluminal özelliklere dayanmaktadır. Karsinom öncüsü olan PIN ve prostat karsinomu taklitçi lezyonlarında da benzer özellikler izlenebilir. Ancak, *perinöral invazyon*, *glomerülasyon* ve *müsinöz fibroplazi* tümöre özgün özelliklerdir (77, 78).

Yapısal özellikler; Benign prostat glandları sıklıkla periferik zon (79) içinde yayılmış, düzgün sınırlı nodüller şeklindedir. Gland formasyonu oluşturan prostatik adenokarsinomda ise benign prostat dokusuna göre çok daha kalabalık bir yapılanma izlenir. Adenokarsinom glandları prostat bezi içinde gelişigüzel dağılmıştır. Büyük benign glandlar arasına girmiş küçük glandlar ve düz kas bantları ile birbirinden ayrılmış glandlar invazyon göstergesidir. Glandüler diferansiyasyon sonrası görülen kribriform yapılanmalar, kaynaşmış glandların oluşması ya da zayıf biçimlenmiş glandların görülmesi benign glandlardan ayırımında çok kıymetlidir (76). Tümör hücreleri solid tabakalar, hücre kordonları oluşturabilir. Aynı zamanda undiferansiye karsinomlarda olduğu gibi izole hücre infiltrasyonu oluşturabilir. Bu yapılanma paternleri prostat karsinomunun derecelendirilmesinde kullanılan anahtar noktalardır.

Nükleer özellikler; Prostat karsinomu hücrelerinin nükleusları benign prostat epitel hücresi nükleuslarına benzer şekilde atipisiz olabileceği gibi ağır derecede atipi de gösterebilir. Tipik olarak nükleer atipi yapısal diferansiyasyon

derecesi ile korelasyon göstermektedir. Çevre benign epitelle karşılaştırıldığında, neoplastik epitelde belirgin nükleer değişiklik farkedilecektir. Nükleer irileşme, nükleol belirginliği, hiperkromazi neoplastik epitelde görülmektedir. Glandüler diferansiyasyonunu kaybeden tümörlerde bile, hücreden hücreye nükleus boyutu ve şekli çok az değişkenlik göstermektedir. Nadiren dissemine son dönem tümörlerde ileri derecede nükleer pleomorfizm görülebilir. Düşük dereceli tümörlerde mitoz nadir iken, yüksek dereceli tümörlerde daha sık izlenmektedir.

Sitoplazmik özellikler; Prostatik adenokarsinom glandları ondülasyon ya da sitoplazmik dalgalanma içermezler. Luminal keskin sınırları bulunmaktadır. Buna karşılık benzer boyuttaki bir benign glandda luminal yüzey düzensiz olup karmaşık bir görünüm sergilemektedir. Apikal tomurcuklanmalar hem benign hem de malign glandlarda görülebildiği için ayırıcı yardımcı olmamaktadır. Düşük dereceli prostat karsinomlarında sitoplazma soluk- şeffaf ve benign glanda benzemesi nedeniyle çok belirgin değildir. Neoplastik glandlar amfofilik sitoplazma içerebilir ki, bu özellik malignite tanısı için kullanışlı bir kriterdir. Tipik olarak prostat karsinomu sitoplazmasında lipofuskin kaybı görülmektedir.

Intraluminal özellikler; Özellikle düşük dereceli karsinomlarda yüksek dereceli karsinoma göre daha çok izlenen bir diğer bulgu ise prostatik kristaloidlerdir (80). Yoğun eozinofilik olarak izlenen kristaloidler dikdörtgen, üçgen, altıgen ve çomak benzeri olmak üzere çok farklı geometrik şekillerde görülebilir. Kristaloidler karsinom için tanısal olmamakla birlikte benign glandlara göre karsinomda daha sık izlenmektedir. Hem karsinom ayırıcı tanısında

bulunan hem de kristalloidlerin yoğun olarak bulunduğu lezyonlardan birisi adenozis (atipik adenomatöz hiperplazi) tir. Buna karşılık konsantrik lamellar tabakalanmalar şeklinde izlenen, yuvarlak- oval şekilli corpora amylacea sıklıkla benign glandlarda izlenmektedir, prostat karsinomunda nadir olarak rastlanabilir (80).

Maligniteye spesifik özellikler; Yukarıda saydığımız tüm özellikler benign glandlarda da görülmesine karşın şu üç özellik maligniteye spesifiktir: *perinöral invazyon*, *müsinöz fibroplazi* ve *glomerülasyon* (77). Benign glandlar tarafından oluşturulan perinöral çentiklenme (indentasyon) ise perinöral invazyon ile karıştırılmaması gereken bir özelliktir. Perinöral çentiklenmede, sinir kılıfının bir kenarından ilişkili benign gland formasyonu izlenmektedir. *Perinöral invazyonda* ise sinir demetini neredeyse çepeçevre saran malign glandlar bulunmaktadır (81). *Müsinöz fibroplazi* (kollajenöz mikronodüller), fibroblastların gevşek fibröz doku içine doğru gelişmesidir. İntraluminal müsin organizasyonunu yansıtır. *Glomerülasyon* ise glomerüle benzer şekilde bir ucundan gland içine tutunmuş kribriform paterndeki glandüler yapılanmayı göstermektedir.

Stromal özellikler; Prostatik adenokarsinom stromal inflamatuvar cevaba neden olmamaktadır. Aynı zamanda prostatik asiner adenokarsinomlar dezmozplastik ya da müsinöz stroma cevabını kaybetmişlerdir.

2.6.Gleason Derecelendirmesi:

Prostat kanserlerinin derecelendirmesinde günümüze kadar pek çok derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Derecelendirmede yalnızca glandüler diferansiyasyon varlığının mı, yoksa glandüler diferansiyasyon ve nükleer atipinin beraber mi değerlendirileceği konusunda anlaşmazlık bulunmaktaydı. Danold F. Gleason 1966 yılında tümör morfolojisine dayanan Gleason derecelendirme sistemini önermiştir. 1993’ te İsveç’ te yapılan DSÖ konsensus konferansı sonrası da Gleason derecelendirme sisteminin kullanımı önerilmiştir (82). Gleason derecelendirme sistemi glandüler yapılanmayı temel almaktadır, nükleer atipi değerlendirilmemektedir (83). Nükleer atipi değerlendirilmesinin yalnızca glandüler diferansiyasyonun değerlendirilmesine göre üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Gleason derecelendirme sistemi, diferansiyasyonun azalmasına göre 5 histolojik patern ya da grade tanımlamaktadır. Patern 1-3’ te tüm glandlarda luminal diferansiyasyon ile epitelyal polarite korunmuştur. Patern 4’ te normal polaritede parsiyel kayıp bulunmaktadır. Patern 5’ te ise seyrek luminal diferansiyasyonla birlikte polaritede tama yakın kayıp izlenir. Prostat kanserleri morfolojik heterojenite gösterir ve sıklıkla birden çok histolojik paterni bir arada sergilerler. Tümörde izlenen birinci ve ikinci en sık paternler toplanarak Gleason skorunu (GS) oluşturmaktadır. Gleason skor 2 ve 3 tümörler nadirdir, çünkü Gleason patern 1 tümörler seyrek izlenmektedir. Gleason patern 2 tümörler de sıklıkla patern 3 tümörlerle bir arada izlendiği için Gleason skor 4 tümörler de az sayıda raporlanmaktadır. Gleason skor 2-4 tümörlere transizyonel zonu örnekleyen TUR materyallerinde rastlanabilir. İğne biyopsilerinde ise Gleason

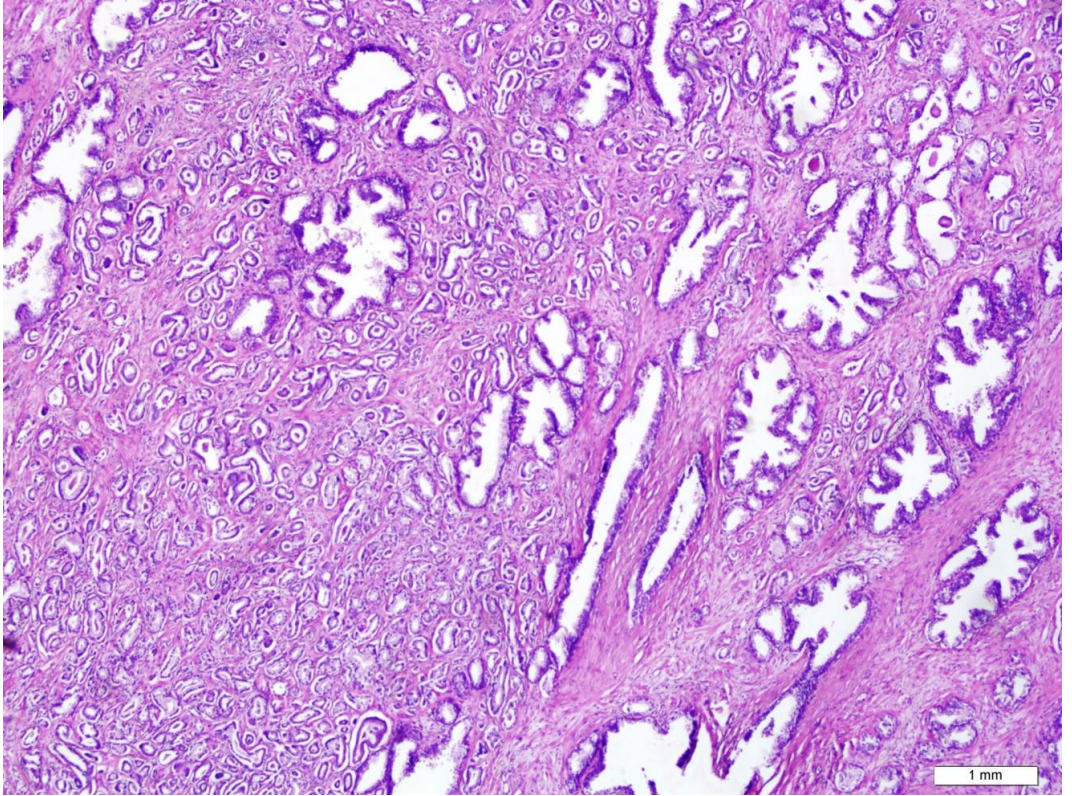
skor 2-4' ün raporlanması önerilmemektedir (84). Gleason skor 6 ve 7 ise en sık izlenen skorlardır.

Gleason derecelendirme sistemi 2004' te DSÖ tarafından yapılan ve devamında 2005' te ISUP tarafından düzenlenen konsensus konferansı kararı ile güncel haline ulaşmış bulunmaktadır (76).

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

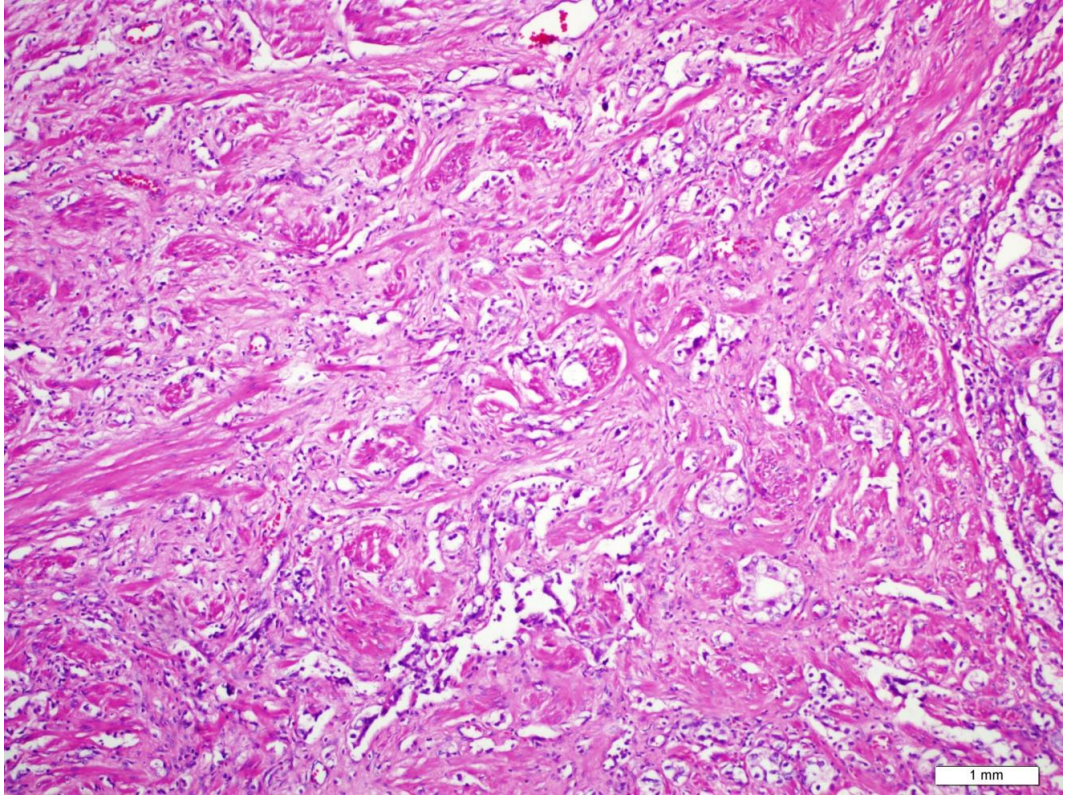
Gleason patern 2: Glandlar Gleason patern 1' deki kadar uniform şekil ve boyutta değildir, ancak Gleason patern 3' teki kadar da varyasyon göstermezler. Glandlar Gleason patern 3 glandlarına göre daha büyüktür. Tümör nodülleri yuvarlak veya oval şekilli olup, çevre benign prostat bezinde minimal infiltrasyon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

Gleason patern 3: En sık izlenen paterndir. Birbirinden ayrık, oldukça küçük boyutta ve çevre benign prostat dokusunda belirgin infiltrasyon oluşturan şekil ve boyutları değişken olarak izlenen glandlardan oluşmaktadır (Resim 1). Her bir gland açık bir lümen içerir ve stroma ile çevrelenir. Küçük boyutta glandlar Gleason patern 3 için oldukça tanımsaldır. Ancak büyük ve irregüler glandlar da izlenebilir. Kribriform patern 3' ün kribriform tip HG-PIN' den ayrımı oldukça zordur.



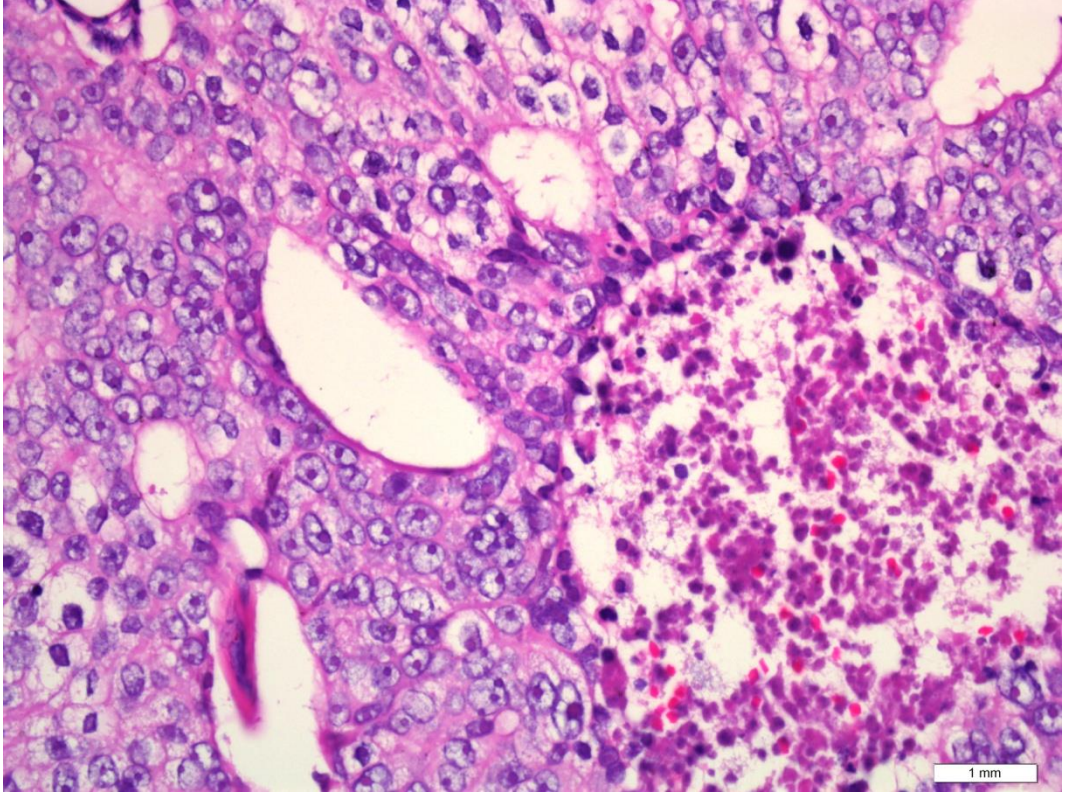
Resim 1: Gleason patern 3: Herbir gland açık lümen içermekte ve stroma ile çevrili görünümde (H&E, 40x)

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



Resim 2: Gleason patern 4: Santral lümenlerini kaybetmiş, çok küçük çaplı, çevresinde az miktarda stroma içeren glandlar (H&E, 40x)

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



Resim 3: Gleason patern 5: Santralinde komedonekroz bulunan kribriform paterndeki tümör hücreleri (H&E, 400x)

2.7 ERG:

Prostat kanserlerinde görülen en sık genetik olay, gen füzyonlarıdır (85-87). İlk kez 2003 yılında Vanaja ve ark. tarafından prostata sınırlı ve metastatik prostat kanserlerinde ERG onkogen overekspresyonu % 50 oranında rapor edilmiştir (88). TMPRSS2- ERG gen füzyonu; kromozom 21q22.3' te lokalize

ERG onkogeni (ETS ilişkili gen- eritroblastosis virüs E26 onkogen homolog) ve androjen regülasyonunda görevli bir transmembran proteaz geni promoteri olan TMPRSS2 arasındaki gen füzyonu olup ERG ilişkili gen füzyonlarının yaklaşık % 90' ını oluşturmaktadır (89). ERG ilişkili diğer 5' ucu gen füzyonları ise SLC45A3, NDRG1, HerV- K22q11.23 gen rearanjmanlarıdır (1). ERG geni dışında ETS füzyon ailesi üyelerinden – ETV1, - ETV4, - ETV5, ELK4 ile de füzyonlar bildirilmiştir (90).

Prostat kanserlerinde en sık izlenen genetik rearanjman olup prostat kanseri hastalarında farklı oranlarda varlığı bildirilmiştir. TMPRSS2 gen füzyonu; batı popülasyonunda % 85 oranında izlenirken (85-87), Kore hastalarında % 20.9, Japon hastalardan oluşan popülasyonda % 28 oranında (91, 92), Alman ve Portekizlilerde % 50, İsveçli hastalarda % 15, Kanadalı hastalarda % 36 oranında (93-95) gösterilmiştir. Toplumlar arasındaki genetik farklılığın, TMPRSS2 gen füzyonu görülme sıklıklarındaki değişikliğe sebep olduğu düşünülmektedir.

TMPRSS2- ERG gen füzyonu, prostat karsinomunda ortalama % 50 oranında, HG-PIN olgularında ise yaklaşık % 20 oranında bildirilmiştir (89). Yapılan bir çalışmada, prostat iğne biyopsilerinde tümöre komşu olan ya da tümörle karışık halde bulunan benign prostat glandlarında da ERG pozitifliği gösterilmiştir (96). Bu nedenle prostat biyopsisinde tümör tespit edilemeyen ancak benign prostat glandlarında immünohistokimyasal olarak ERG pozitifliği görülen hastaların tekrar biyopsiye yönlendirilmesi açısından da faydası olabilir.

ERG onkoproteini, immünhistokimyasal olarak anti-ERG antikoru (EPR3864 ve 9FY CPDR klonları) kullanılarak tespit edilebilmekte olup, prostat karsinomu tanısında özgüllüğü yüksektir. Aynı zamanda ERG pozitif prostat tümörlerinin yüksek Gleason skoru ile birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir (1, 97, 98). TMRSS2- ERG gen füzyonu, FISH ya da RT-PCR yöntemleri ile de tespit edilebilmektedir (99).

Park ve ark. immünhistokimyasal olarak monoklonal anti-ERG antikoru kullanarak ERG ekspresyonunun ERG gen reanjmanı ile prostat karsinomlarını tespitinde % 96 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (1). Chaux (99) ve Falzarano (98) da benzer tipteki çalışmaları sonucunda immünhistokimyasal olarak ERG ekspresyonu ile ERG gen füzyon varlığının korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Farklı çalışmalardaki ERG ekspresyon oranları Tablo 4’ te sunulmaktadır.

Tablo 4: Prostat karsinomu olgularında immünhistokimyasal olarak ERG ekspresyonunun duyarlılık ve özgüllük oranları

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Chaux ve ark. (99)	96	99
Falzarano ve ark. (98)	96	99
Park ve ark. (1)	96	95.7

TMRSS2- ERG füzyon proteini bulunduran prostat kanserlerinin kötü klinik gidişle seyredeceği (93), ileri klinik evre hastalar olduğu (100-102) pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda da kötü klinik gidiş

bildirilmemiştir. Geniş popülasyonları temel alan çalışmalarla bu durumun aydınlanacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada 2003-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan ve prostat karsinomu nedeniyle radikal prostatektomi yapılan, androjen tedavisi almamış olan hastalardaki ERG ekspresyonunun değerlendirilmesi ve ERG ekspresyonunun, hastalara ait klinikopatolojik parametrelerle (hasta yaşı, PSA düzeyleri, PSA dansitesi, maksimum tümör çapı, Gleason derecesi) korelasyonunun incelenmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçilmesi:

Bu çalışmada, Ankara- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde 2003- 2008 yılları arasında, prostat karsinomu nedeniyle radikal prostatektomi olan olgular arasından randomize seçilen olgular dahil edildi. TUR yapılmış olgular, sadece iğne biyopsileri olan olgular ve androjen tedavisi alan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Prostatektomi materyallerinde, karsinom (Gleason grade 3, 4, 5), HG- PIN, LG- PIN odakları ışık mikroskopik olarak belirlendi. Bu alanların tanısal doğrulukları bir üropatolog tarafından doğrulandı.

Seçilen parafin bloklardan yapılan 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler immünhistokimyasal boyama amaçlı pozitif şarjlı lamalar üzerine alındı.

136 adet parafin bloktan hazırlanan kesitte 1 adet GS 5, 58 adet GS 6, 42 adet GS 7, 17 adet GS 8, 17 adet GS 9, 1 adet GS 10 olmak üzere toplam 136 prostatik adenokarsinom olgusu incelendi. Olgulardan 22 tanesi parafin blok kesitlerinde eş zamanlı olarak HG-PIN içermekteydi. Nonneoplastik prostat bezine de kesitlerde yer verilerek boyanma oranları değerlendirildi.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde 28.04.2014 tarihinde 237 numaralı kararı ile yerel etik kurulu onayı alındı.

3.2 Boyama yöntemi:

1. Formalinle tespit olan prostat dokularından 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlanarak pozitif şarjlı lamalar üzerine alındı.

2. BenchMark XT otomatize imünohistokimyasal boyama cihazı (Ventana Medikal Sistem Inc, Tuscon, AZ) kullanıldı.

3. pH 8.0- 8.5 tris- EDTA (etilendiamintetraasetik asit) tamponu içinde 95° C' de 8 dakika, 100° C' de 4 dakika, daha sonra oda sıcaklığında 8 dakika bekletildi.

4. Primer antikorda kullanıma hazır ERG (VENTANA, Anti- ERG antibody (EPR3864 klonu), Rabbit monoklonal) kullanılarak oda sıcaklığında 40 dakika bekletildi.

5. Kromojen olarak peroxidase- based detection kit (iView Universal DAB Detection Kit, Ventana, Tuscon, AZ) kullanılarak oda sıcaklığında 32 dk bekletildi.

6. Hematoksilen I, 8 dakika uygulanarak karşıt boyama ile zemin boyaması yapıldı.

7. Bluing reagent (VENTANA) 4 dakika uygulanarak zemin boyama sonrası oluşan mor rengin daha mavimsi olması sağlandı.

8. Su bazlı kapatıcı ile kapatıldı.

3.3. İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi:

Nükleer boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. İç kontrol olarak belirlenen damar endotelinin nükleer boyanma şiddetine göre belirlenen parafin bloklardaki tümör ve tümör dışı lezyonların boyanma şiddetleri 0 (negatif), 1+ (zayıf şiddette pozitiflik), 2+ (orta şiddette pozitiflik), 3+ (kuvvetli şiddette pozitiflik) dereceleri verilerek semikantitatif değerlendirme yapıldı (Resim 4-7). Aynı odaktaki hücrelerin % 10' undan fazlasında diğer hücrelere göre boyanma şiddeti farklılık gösteriyor ise heterojen boyanma olarak kabul edildi. Her bir vaka için boyanma şiddetlerinin oranları yüzde (%) olarak belirtildi, baskın boyanma yüzdesine sahip boyanma şiddetleri Gleason skorlamasına (GS) benzer şekilde primer ve sekonder boyanma paternleri ile boyanma dereceleri verildi (örn; 2+3, 0+0,...). Toplam boyanma skoru “0, 1 ve 2” olan olgular, “**düşük dereceli boyanma**”, “3, 4 ve 5” olan olgular ise “**yüksek dereceli boyanma**” olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel değerlendirme:

Verilerin analizi “SPSS for Windows v.15.0” paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, yüzde olarak gösterildi. İstatistiksel değerlendirmede yaş, tümör hacmi, PSA değerleri için ortalama, ortanca ve standart deviasyon değerleri verildi. ERG boyanma derecesi ve tümör gleason skorları arasında Mann- Whitney U testi uygulandı. Gleason skoru, HG-PIN ve perinöral invazyon değerlendirilmesinde Fisher’ s Ki- Kare testi kullanıldı, frekanslar verilerek yüzde olarak sunuldu. ERG boyanma skorları düşük derece ve yüksek derece olarak iki grup halinde değerlendirildi. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Vasküler endotelde kuvvetli nükleer pozitiflik izlendi. Lenfositlerde ise daha hafif ve orta derecede boyanma tespit edildi. Vasküler endotel hücrelerindeki kuvvetli boyanma sebebiyle kollabe olmuş vasküler kanallara ait endotelin küçük ya da içsi nükleusları ile neoplastik ya da nonneoplastik prostat glandlarının ayrılması gerekliliği göz önünde bulunduruldu. Ancak incelenen 136 vakanın hiçbirinde nonneoplastik prostat bezinde boyanma görülmedi.

136 prostat adenokarsinomu hastasında ortalama yaş 64,13 (49- 81), ortalama tümör hacmi 4,6210 cc (0.15- 31.0), ortalama PSA değeri 9,89 ng/dl (0.80- 100) olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların yaş, tümör hacmi ve PSA değerlerinin genel dağılımı

	n	Alt değer	Üst değer	Ortalama	Std. sapma
Yaş	136	49	81	64.13	6.032
Tümör hacmi	136	0.15	31.0	4.6210	5.58943
PSA	136	0.80	100.0	9.8981	11.27285

ERG boyanma skoru **düşük (derece 1)** ve **yüksek (derece 2)** olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaş, tümör hacmi ve PSA değerleri ayrı ayrı değerlendirilerek Tablo 6’ da gösterilmiştir.

Tablo 6. ERG İmmünohistokimyasal boyanma derecesinin yaş, tümör hacmi ve PSA değerlerine göre dağılım özellikleri

	ERG Boyanma Derecesi	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	% 95 Ortalama için güven aralığı		En Düşük	En Yüksek
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Yaş	Düşük	63,54	64,00	6,224	61,70	65,39	52	81
	Yüksek	64,06	64,00	5,797	62,65	65,47	49	76
Tümör hacmi	Düşük	5,3680	2,7050	6,26335	3,5081	7,2280	0,17	30
	Yüksek	3,2794	1,64	4,38037	2,2109	4,3479	0,15	26
PSA	Düşük	12,6283	7,60	16,18160	7,8229	17,4336	3,30	100
	Yüksek	8,0237	6,69	5,32488	6,7249	9,3226	0,80	34

ERG ekspresyon derecesi ile hasta yaşı ve PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p: 0,573 ve 0,149). Ancak tümör hacmi ile ERG ekspresyonu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır

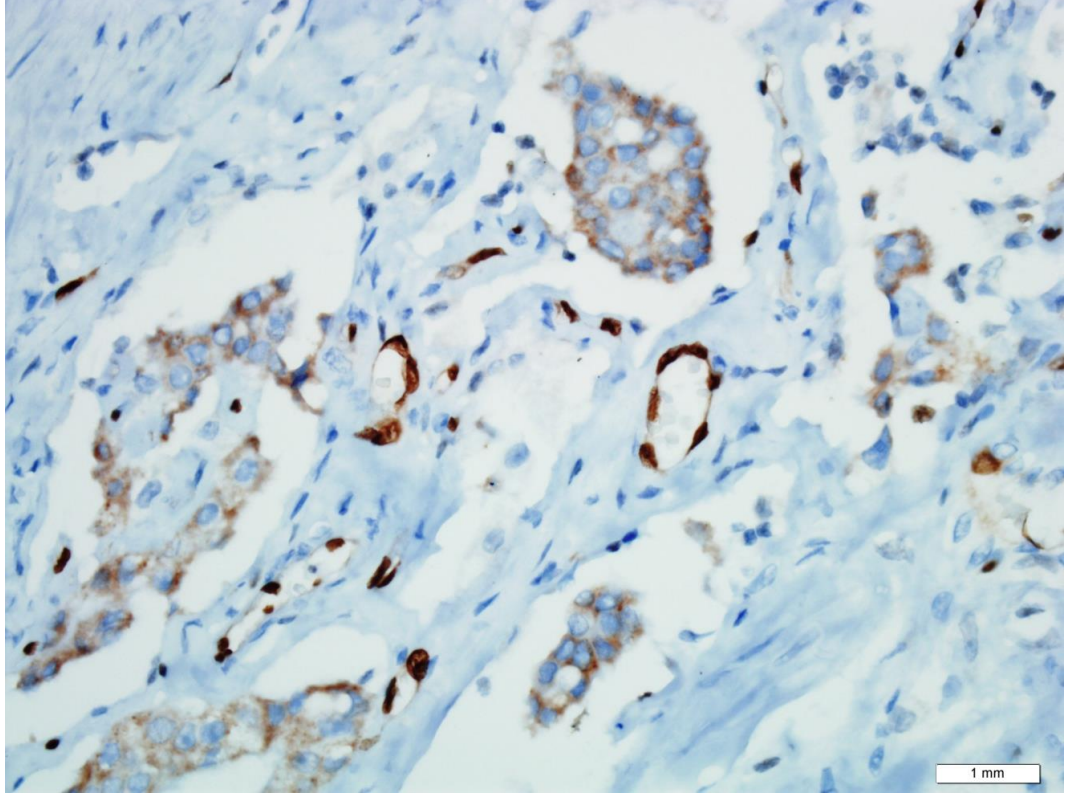
(p: 0,016). Tümör hacminin değerlendirilmesinde 0,15- 30 cc arasında geniş bir dağılım aralığının bulunması nedeniyle ortalama yerine ortanca değer esas alınmıştır. ERG boyanma derecesi 1 olan tümörlerde ortanca tümör hacmi 2,7050 iken ERG boyanma derecesi 2 olan tümörlerde ortanca tümör hacmi 1,64 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7. ERG İmmünohistokimyasal boyanmanın Gleason skorlarına göre dağılımı

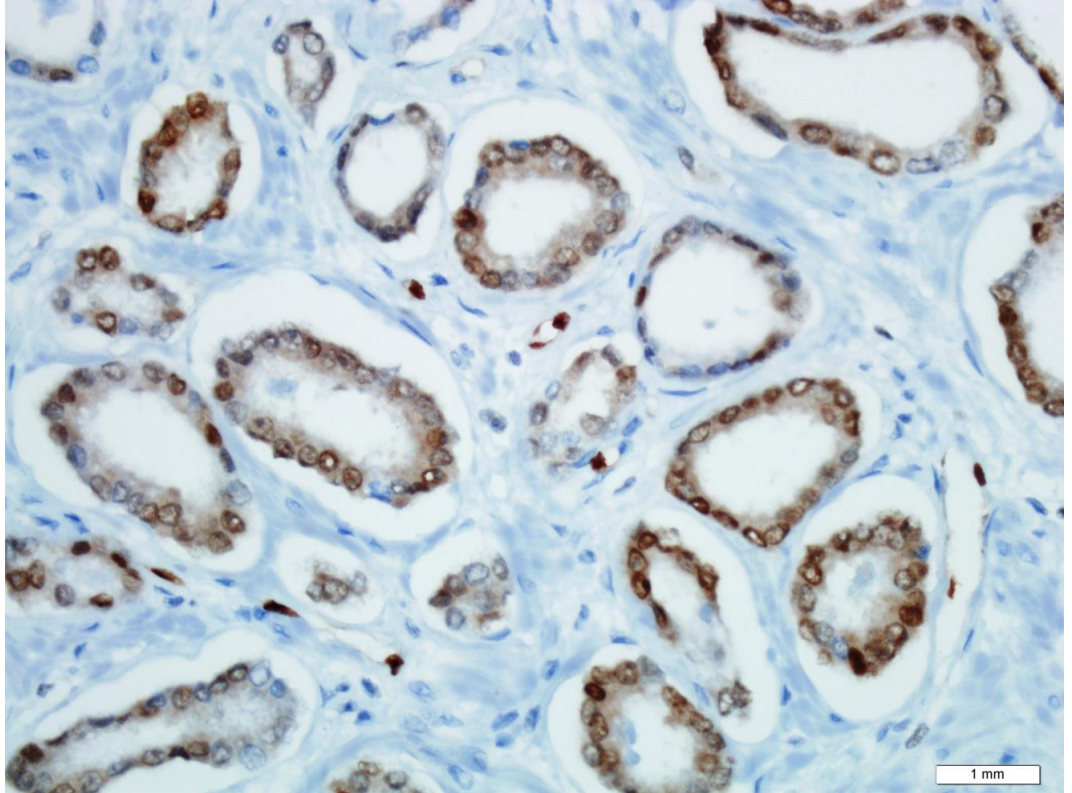
		Gleason skoru						Toplam
		5	6	7	8	9	10	
ERG Boyanma Derecesi	Düşük n(%)	1(1,6)	32(36,1)	15(24,6)	11(18,0)	11(18,0)	1(1,6)	61(100)
	Yüksek n(%)	0(0)	36(48,0)	27(36,0)	6(8,0)	6(8,0)	0(0)	75(100)
Toplam	n(%)	1(0,7)	58(42,6)	42(30,9)	17(12,5)	17(12,5)	1(0,7)	136(100)

Tümörün Gleason skoruna göre ERG ekspresyon oranlarına bakıldığında; boyanma yüzdesi en yüksek olan düşük ve yüksek derecedeki ERG boyanma skoru değerlerine GS 6 tümörlerde rastlanmaktadır (Tablo 7). GS 6 tümörlerdeki ERG ekspresyonunun boyanma derecesi, 32 olguda düşük, 36 olguda yüksek dereceli; GS 7 tümörlerde ise 15 olguda düşük, 27 olguda yüksek dereceli olarak tespit edilmiştir. Olguların %42,6' sı GS 6 tümörlerden oluşmakta olup, bunu hem sıklık hem de ERG boyanma derecesi yönünden GS 7 tümörler takip etmektedir (Tablo 7). ERG ekspresyon oranları ile GS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p: 0,047).

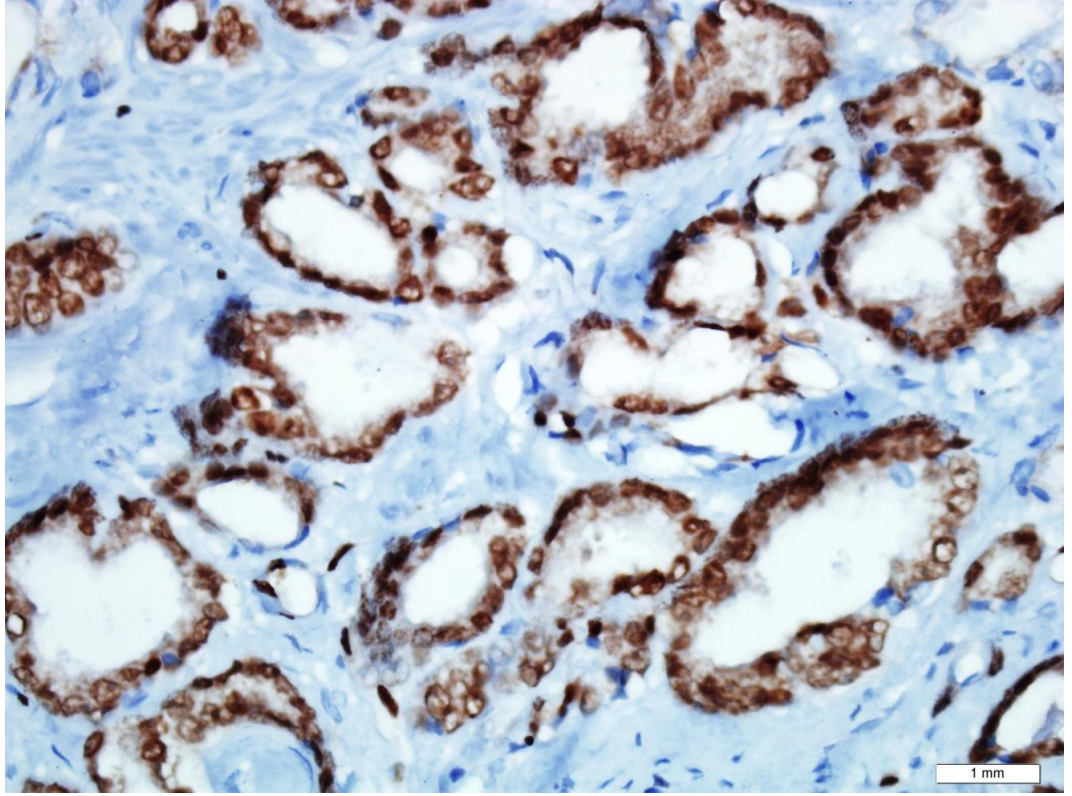
GS 5 ve GS 10 olan iki adet adenokarsinom olgusu mevcut olup, her ikisinde de ERG ile boyanma izlenmemiş ve düşük dereceli ERG ekspresyonu alt grubunda değerlendirilmiştir.



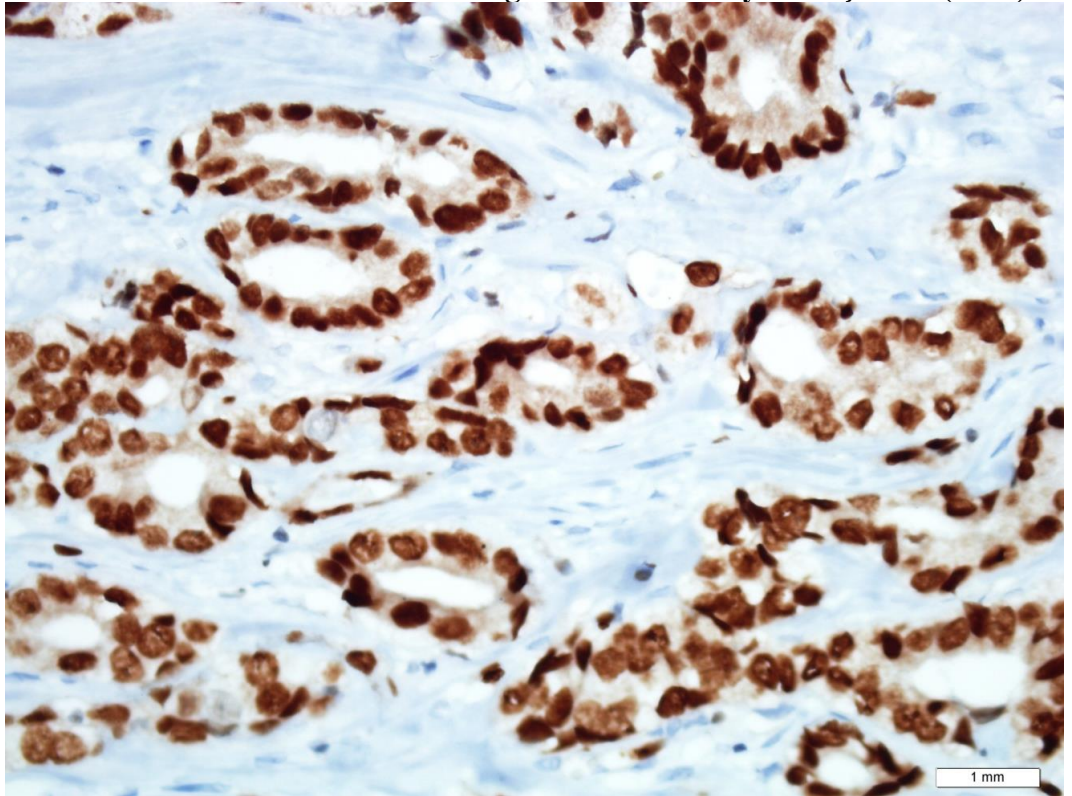
**Resim 4: GS 6 adenokarsinom odağında ERG ekspresyonu negatifliği
(Boyama skoru: 0, 400x)**



Resim 5: GS 7 adenokarsinom odağında 1+ ERG boyanma şiddeti (400x)



Resim 6: GS 6 adenokarsinom odağında 2+ ERG boyanma şiddeti (400x)



Resim 7: GS 6 adenokarsinom odağında 3+ ERG boyanma şiddeti (400x)

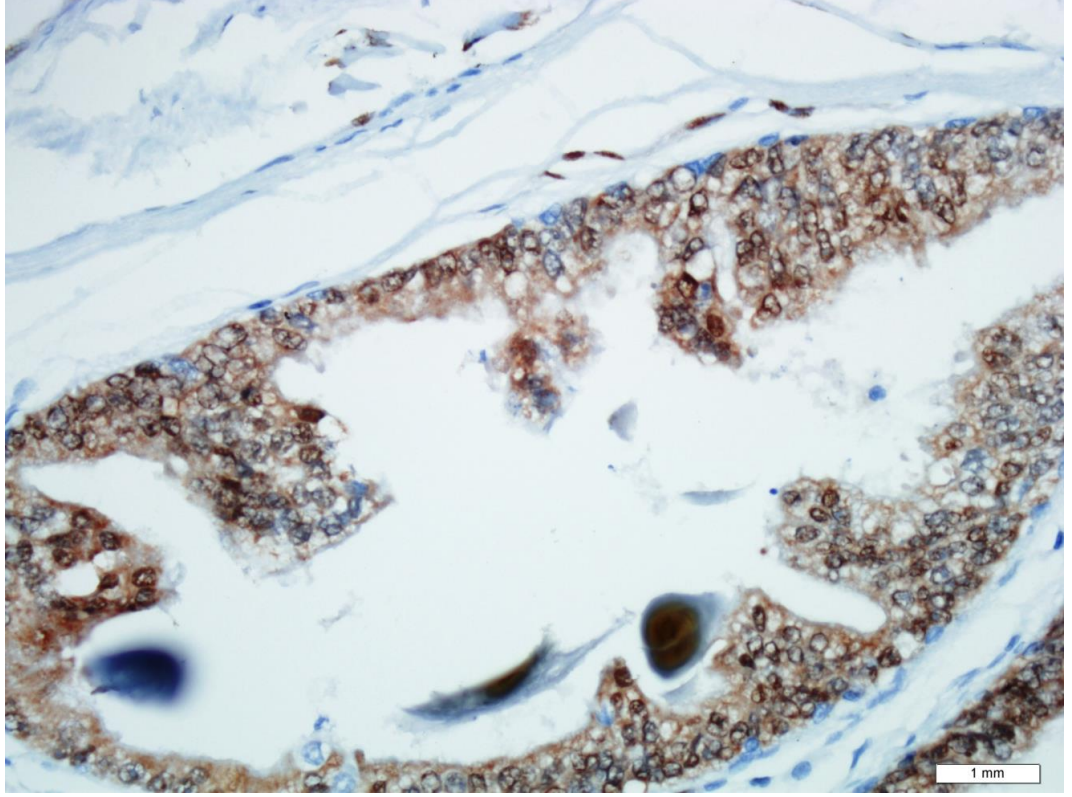
Tablo 8. ERG İmmünohistokimyasal boyanmasının perinöral invazyon varlığına göre dağılımı

		PNI		Toplam
		Yok	Var	
ERG Boyanma Derecesi	Düşük n (%)	34 (55,7)	27 (44,3)	61 (100)
	Yüksek n (%)	43 (57,3)	32 (42,7)	75 (100)
Toplam	n (%)	77 (56,6)	59 (43,4)	136 (100)

Vakaların % 43.4' ünde (n: 59) perinöral invazyon izlenmiş olup ERG ekspresyonu ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p: 0,864) (Tablo 8).

Tablo 9. ERG İmmünohistokimyasal boyanmasının HG-PIN varlığına göre dağılımı

		HG-PIN		Toplam
		Yok	Var	
ERG Boyanma Derecesi	Düşük n (%)	48 (78,7)	13 (21,3)	61 (100)
	Yüksek n (%)	66 (88)	9 (12)	75 (100)
Toplam	n (%)	114 (83,8)	22 (16,2)	136 (100)



Resim 8: HG-PIN odağında 1+ ERG boyanma şiddeti (400x)

Olguların % 16.2' sinde (n: 22) HG-PIN odağı izlenmiş olup tümördeki ERG ekspresyonu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır (p. 0,165) (Tablo 9). Ancak olgularda eş zamanlı olarak izlenen, tümörle karışık ya da tümöre komşu olan 22 adet HG- PIN odağının 2 tanesinde 2+ şiddette, 5 tanesinde ise 1+ şiddette (Resim 8) olmak üzere toplam 7 HG-PIN alanında ERG ekspresyonu görülmüştür (Boyanma sıklığı % 31.81). Sonuç olarak her 3 HG-PIN alanından 1 tanesinde boyanma mevcuttur.

5. TARTIŞMA

Tümör ilişkili moleküler değişiklikler, lösemiler, lenfomalar, sarkomlar ve bazı epitelyal tümörlerde oldukça faydalı özgül tanısal ve prognostik belirteçler olarak kullanılabilmektedir (98, 103). Bu moleküler değişiklikleri saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip pek çok teknik kullanılmaktadır. Bu kullanılan teknik yöntemler arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri en sık kullanılanlardır. Ancak yüksek maliyet ve eğitimli teknik personel ihtiyacından dolayı günlük pratikte klinik laboratuvar rutin testleri arasında kullanılamamaktadır. Hastalığa özel olan protein ürünleri, bazı genetik alterasyonlar şeklinde tümöre özel belirteçler olarak kullanılabilmektedir. Akut myeloid lösemi ve pek çok lenfoma gibi hematolojik malignitenin tanısal alt tiplendirmesinde, bu genetik değişiklikler sonrası kodlanan protein antikorların tespiti faydalı araçlar olarak kullanılmaktadır.

İmmünohistokimya ise moleküler tekniklerle karşılaştırıldığında rutin laboratuvar işleyiş sırasında daha basit uygulanabilir ve düşük maliyetli olan tanısal yöntemlerdendir. Ancak moleküler değişikliklerin tespitinde immünohistokimyasal testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin standart kriterlerle belirtilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Androjen reseptörü ilişkili gen olan TMPRSS2 ve ETS transkripsiyon faktörü arasında füzyona sebep olan rekürren kromozomal rearanjmanlara prostat karsinomu nedeniyle radikal prostatektomi olan hastaların yaklaşık yarısında rastlanmaktadır (95, 104). V- ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog

(avian) (ERG) ise en sık füzyon partneri olup füzyonu bulunduran olgularda 5' ucunda translokasyon ya da delesyon içermektedir.

FISH ile tespit edilebilen TMPRSS2- ERG füzyonu, prostat kanseri için oldukça yüksek özgüllüğe sahiptir. ERG rearanjmanı bulunan olgularda tümör dışı prostat dokusunda FISH aracılığıyla tespit edilebilen sinyal paternleri bildirilmemiştir. Scheble ve ark. yaptığı bir çalışmada prostat dışı 54 farklı tümör tipinin hiçbirinde ERG rearanjmanına özgül FISH sinyal paterni tespit edilmemiştir (5). Bu genetik değişim, yeniden düzenlenmiş olan ERG geninde overekspresyonla sonuçlanmaktadır (104, 105). TMPRSS2- ERG füzyonu sonrası oluşan ürünler, hayali- şimerik bir proteinden ziyade çevrilmemiş- okunmamış ? sekanslar sonrası oluşan truncated ? ERG protein ürünleridir (104, 106).

ERG rearanjmanı sonrası oluşan protein ürünlerin prostat tümörögenezindeki rolünü araştıran çalışmalarda tartışmalı sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmaların bir kısmı farelerde ERG overekspresyonunun prostat hücrelerinde neoplastik fenotipe, prostatik intraepitelyal neoplazi gelişimine sebep olduğunu gösterirken bir kısmı da buna sebep olmadığını göstermektedir (106-108).

Yakın zamanlı yapılan iki çalışmada iki farklı monoklonal antikorun füzyon ürünlerinin immünohistokimyasal tespitinde faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Furusato ve ark. çalışmalarında fare anti- ERG monoklonal antikorunu kullanmış, prostat kanserini benign prostat glandlarından ayırmada oldukça yüksek özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir (109). Ayrıca ERG immünohistokimyası, FISH yöntemi ve dallanmış zincir DNA sinyal

amplifikasyonu yöntemleri ile tespit edilen füzyon transkriptlerinin mRNA düzeyleri ile ERG rearanjmanı arasında uyum olduğu gösterilmiştir (105). Diğer çalışma ise Park ve ark. tarafından yürütülmüş olup en sık görülen gen füzyon ürünlerinin C-terminal ucuna yönelik bizim de çalışmamızda kullandığımız tavşan- anti- ERG monoklonal antikoru kullanılmıştır. FISH yöntemi ile tespit edilen ERG rearanjmanı ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (1). Falzarano SM ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise yine klinik olarak prostata sınırlı kanser nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 271 hastada tavşan anti- ERG monoklonal antikoru kullanılarak immünhistokimyasal olarak ERG protein ekspresyonu % 96 oranında duyarlılık ve % 99 oranında özgüllükte bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda ise radikal prostatektomi yapılan 136 hastada immünhistokimyasal olarak ERG protein ekspresyonu % 100 oranında duyarlılık, % 73.11 oranında özgüllükte tespit edilmiş bulunmaktadır.

ERG rearanjmanı sonrası oluşan truncated protein ürünlerin varlığının tespit edilmesinden sonra özellikle immünhistokimyasal yöntemlerle overekspresyonun tespitinin, prostat tümörü gelişimi ve progresyonuna ışık tutacağı düşünülmektedir (106).

Prostat karsinomu ve öncü lezyonu olan HG- PIN; telomer kısalması (110), RAR β 2 hipermetilasyonu (111), allelik imbalanslar ve c-myc amplifikasyonu (112) ve p16 overekspresyonu (113) olmak üzere pek çok benzer moleküler anomaliyi ortak olarak taşımaktadır. TMPRSS2- ERG gen füzyonu ise, prostat karsinomunda ortalama % 50 oranında, HG-PIN olgularında ise yaklaşık % 20 oranında bildirilmiştir (89). TMPRSS2- ERG gen füzyonu bulunan prostat

karsinomu hastalarında klinik olarak tümör evresinin ileri olduğu, tümöre bağlı ölüm ve uzak organ metastazı oranlarının yüksek olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (100-102, 104, 114). İlk kez HG- PIN tanısı alan hastalarda takipte uygulanan protokoller merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. HG- PIN tanısı sonrası takiplerde ikinci biyopsi 3-6 ay (115), 6- 12 ay (116) ya da 3 yıl sonra (117) yapılmaktadır. Uygulanan en agresif takip protokolü ise ilk 2 yılda 3- 6 ayda bir, sonrasında ise yaşam boyu yılda 1 kez olmak üzere biyopsi alınmasıdır (118). Bu nedenle TMPRSS2- ERG gen füzyonu tespit edilen HG- PIN hastalarında da takip ve tedavi yaklaşımının değişmesine sebep olabilecektir.

Çalışmamızda nonneoplastik prostat bezi alanlarında ERG ile boyanma olmamasına rağmen tümöre komşu ya da tümör ile karışık halde bulunan 22 adet HG-PIN odağının 7 tanesinde ERG ekspresyonu tespit edilmiş bulunmaktadır (HG-PIN boyanma sıklığı % 31.81). Bu bulgu özellikle iğne biyopsilerde tümörü bulunmayan ancak ERG (+) HG-PIN odağı bulunan hastalarda tümör habercisi olması ve takip biyopsi süresinin kısaltılması yönünden yardımcı olabilecektir.

6. SONUÇ

1. ERG neoplastik ve pre- neoplastik prostat dokusunda eksprese edilmektedir.
2. ERG' nin neoplastik prostat dokusunda boyanma sıklığı % 63.23' tür.
3. Düşük dereceli ERG boyanması olan prostat karsinomu hastalarında yüksek dereceli ERG boyanması olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda tümör hacmi yüksek saptanmıştır.
4. GS 6 ve GS 7 olan prostat karsinomlarında en yüksek ERG ekspresyon oranları tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.
5. Her 3 HG-PIN odağınının 1 tanesinde boyanma görülmüştür (Boyanma sıklığı % 31.81).
6. Non- neoplastik prostat bezinde ERG ekspresyonu izlenmemiştir.

7. ÖZET

Prostat kanserlerinde görülen en sık genetik olay gen füzyonlarıdır. İlk kez 2003 yılında Vanaja ve ark. tarafından prostata sınırlı ve metastatik prostat kanserlerinde ERG onkogen overekspresyonu % 50 oranında rapor edilmiştir. TMPRSS2- ERG gen füzyonu; kromozom 21q22.3' te lokalize ERG onkogeni (ETS ilişkili gen- eritroblastosis virüs E26 onkogen homolog) ve androjen regülasyonunda görevli bir transmembran proteaz geni promoteri olan TMPRSS2 arasındaki gen füzyonu olup ERG ilişkili gen füzyonlarının yaklaşık % 90' ını oluşturmaktadır. Literatürde ERG ile ilişkili genetik ve immünohistokimyasal profilin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Biz araştırmamızda ERG ekspresyonunu, 136 olguda, immünohistokimyasal olarak, GG 3, 4, 5 prostat adenokarsinomlar, bu adenokarsinom odaklarına komşu ya da karışık halde bulunan HG-PIN alanları ve non- neoplastik prostat dokusunda değerlendirdik. Çalışmamızda prostatik adenokarsinom alanında boyanma yaygınlığı % 63.23 olup en yüksek boyanma oranına GS 6 ve bunu takiben de GS 7 tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı tespit ettik. HG-PIN odağında boyanma sıklığı % 31.81 izlenmiştir. Hiçbir non- neoplastik prostat bezi alanında boyanma görülmemiştir.

Sonuç olarak ERG' nin malign, premalign ve benign prostat dokularını birbirinden ayırmada, iğne biyopsilerde tümörü saptanamayan hastalarda tümör habercisi olabilmesi yönünden faydalı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: ERG, immünohistokimya, prostat

8. SUMMARY

Gene fusions are the most genetic alterations in prostate cancers. In 2003, Vanaja et al. first reported the over-expression of the oncogene ERG at the transcript level in 50 % of clinically localized and metastatic prostate cancer samples. TMPRSS2-ERG gene fusion is the most common ERG-related gene fusion (%90) and is between ERG oncogene- localised at chromosome 21q22.3- and androgen-regulated TMPRSS2 gene.

In this study, we evaluated expression of ERG in 136 prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy. We graded the tumors according to the update Gleason grading system and noted the presence of HG-PIN. Staining extensity of ERG in prostatic adenocarcinoma and HG-PIN was 63.23 % and 31.81 consecutively. The highest staining extensity was present in GS 6 and GS 7 prostatic adenocarcinomas. Non-neoplastic prostatic tissue did not exhibit ERG expression at the protein expression level.

In conclusion, ERG expression can be used for seperating non-neoplastic, preneoplastic and neoplastic prostatic lesions. At tumour negative needle biopsies, ERG positivity may be the sign for the presence of a tumour in a given patient.

Key words: ERG, immunohistochemistry, prostate

9.KAYNAKLAR

1. Park K, Tomlins SA, Mudaliar KM, Chiu YL, Esgueva R, Mehra R, et al. Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia*. 2010;12(7):590-8.
2. Tu SM, Lin SH. Prostate cancer stem cells. *Clinical genitourinary cancer*. 2012;10(2):69-76.
3. Bui M, Reiter RE. Stem cell genes in androgen-independent prostate cancer. *Cancer metastasis reviews*. 1998;17(4):391-9.
4. Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer cell*. 2010;17(5):443-54.
5. Scheble VJ, Braun M, Beroukheim R, Mermel CH, Ruiz C, Wilbertz T, et al. ERG rearrangement is specific to prostate cancer and does not occur in any other common tumor. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23(8):1061-7.
6. McNeal JE. Prostate. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997.
7. Cunha GR, Hayward SW, Dahiya R, Foster BA. Smooth muscle-epithelial interactions in normal and neoplastic prostatic development. *Acta anatomica*. 1996;155(1):63-72.
8. Timms BG, Lee CW, Aumuller G, Seitz J. Instructive induction of prostate growth and differentiation by a defined urogenital sinus mesenchyme. *Microscopy research and technique*. 1995;30(4):319-32.
9. SJ B, DS C, PC W, LL. E. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474-9.
10. Sesterhenn IA, Davis CJ, Mostofi FK. Benign prostate, prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma in female patients. *Modern Pathol*. 1998;11(1):95a-a.
11. Kamoshida S, Tsutsumi Y. Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anal gland. *Human pathology*. 1990;21(11):1108-11.
12. Humphrey PA. *Prostate Pathology*. Chicago: ASCP Press; 2003.
13. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical Pathology*. St.Louis: Mosby/Elsevier; 2008.
14. Bostwick DG, Dundore P. *Biopsy pathology of the prostate*. London: Chapman & Hall; 1997. p. 1-26.
15. Huri E. Novel anatomical identification of nerve-sparing radical prostatectomy: fascial-sparing radical prostatectomy. *Prostate international*. 2014;2(1):1-7.
16. Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Stamey TA. Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer. *Urology*. 1995;46(1):65-70.
17. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate*. 1996;29(2):117-34.

18. Signoretti S, Loda M. Defining cell lineages in the prostate epithelium. *Cell cycle*. 2006;5(2):138-41.
19. Karaivanov M, Todorova K, Kuzmanov A, Hayrabedyan S. Quantitative immunohistochemical detection of the molecular expression patterns in proliferative inflammatory atrophy. *Journal of molecular histology*. 2007;38(1):1-11.
20. Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Seminars in diagnostic pathology*. 2005;22(1):88-104.
21. Sung MT, Jiang Z, Montironi R, MacLennan GT, Mazzucchelli R, Cheng L. Alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S)/34betaE12/p63 triple cocktail stain in prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy. *Human pathology*. 2007;38(2):332-41.
22. Yuan TC, Veeramani S, Lin FF, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocrine-related cancer*. 2006;13(1):151-67.
23. Arikian AG, Cordon-Cardo C, Fair WR, Reuter VE. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer*. 1993;71(12):3952-65.
24. Abrahamsson PA, Alumets J, Wadstrom LB, Falkmer S, Grimelius L. Peptide hormones, serotonin, and other cell differentiation markers in benign hyperplasia and in carcinoma of the prostate. *Progress in clinical and biological research*. 1987;243A:489-502.
25. Amin MB, Bostwick DG. Pigment in prostatic epithelium and adenocarcinoma: a potential source of diagnostic confusion with seminal vesicular epithelium. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1996;9(7):791-5.
26. Cohen RJ, McNeal JE, Redmond SL, Meehan K, Thomas R, Wilce M, et al. Luminal contents of benign and malignant prostatic glands: correspondence to altered secretory mechanisms. *Human pathology*. 2000;31(1):94-100.
27. Christian JD, Lamm TC, Morrow JF, Bostwick DG. Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: incidence and histology within needle core biopsies. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(1):36-9.
28. Mathur SK, Gupta S, Marwah N, Narula A, Singh S, Arora B. Significance of mucin stain in differentiating benign and malignant lesions of prostate. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2003;46(4):593-5.
29. Morales E, Polo LA, Pastor LM, Santamaria L, Calvo A, Zuasti A, et al. Characterization of corpora amylacea glycoconjugates in normal and hyperplastic glands of human prostate. *Journal of molecular histology*. 2005;36(4):235-42.
30. Muezzinoglu B, Gurbuz Y. Stromal microcalcification in prostate. *The Malaysian journal of pathology*. 2001;23(1):31-3.
31. Saboorian MH, Huffman H, Ashfaq R, Ayala AG, Ro JY. Distinguishing Cowper's glands from neoplastic and pseudoneoplastic lesions of prostate: immunohistochemical and ultrastructural studies. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(9):1069-74.
32. Varma M, Berney DM, Jasani B, Rhodes A. Technical variations in prostatic immunohistochemistry: need for standardisation and stringent quality assurance in PSA and PSAP immunostaining. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(7):687-90.
33. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *American journal of clinical pathology*. 1994;102(4 Suppl 1):S31-7.

34. Olsson AY, Bjartell A, Lilja H, Lundwall A. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. *Int J Cancer*. 2005;113(2):290-7.
35. Hameed O, Sublett J, Humphrey PA. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(5):579-87.
36. Varma M, Jasani B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature. *Histopathology*. 2005;47(1):1-16.
37. Birtle AJ, Freeman A, Masters JR, Payne HA, Harland SJ, Registry BSoOC. Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of <10 ng/mL. *Bju Int*. 2005;96(3):303-7.
38. Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, Garcia J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histology and histopathology*. 2004;19(3):715-8.
39. Wu CL, Yang XJ, Tretiakova M, Patton KT, Halpern EF, Woda BA, et al. Analysis of alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S) expression in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human pathology*. 2004;35(8):1008-13.
40. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Iczkowski KA, Chu PG, Tretiakova MS, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology*. 2004;45(3):218-25.
41. Molinie V, Herve JM, Lugagne PM, Lebreton T, Botto H. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl coenzyme A racemase (p504s) cocktail in ambiguous lesions of the prostate upon needle biopsy. *Bju Int*. 2006;97(5):1109-15.
42. Weinstein MH, Signoretti S, Loda M. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2002;15(12):1302-8.
43. Zhou M, Shah R, Shen R, Rubin MA. Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(3):365-71.
44. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Developmental biology*. 2003;253(2):165-74.
45. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, Darte C, Tindall DJ, Young CY, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology*. 1999;54(5):839-45.
46. Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Noldus J, Erbersdobler A, et al. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum from patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2269-73.
47. Wasserman NF. Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification. *Radiologic clinics of North America*. 2006;44(5):689-710, viii.
48. Cheville JC, Bostwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(9):1068-76.
49. Aoki Y, Arai Y, Maeda H, Okubo K, Shinohara K. Racial differences in cellular composition of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2001;49(4):243-50.

50. Babinski MA, Chagas MA, Costa WS, Sampaio FJ. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate. *Bju Int.* 2003;92(6):592-6.
51. Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1998;11(1):47-54.
52. Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology.* 2003;62(5 Suppl 1):11-20.
53. Amin MB, Tamboli P, Varma M, Srigley JR. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *The American journal of surgical pathology.* 1999;23(8):925-31.
54. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *The Urologic clinics of North America.* 2003;30(2):181-207.
55. Brawn PN, Speights VO, Contin JU, Bayardo RJ, Kuhl DL. Atypical hyperplasia in prostates of 20 to 40 year old men. *Journal of clinical pathology.* 1989;42(4):383-6.
56. Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. *The American journal of surgical pathology.* 1995;19(5):506-18.
57. Bostwick DG. Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer.* 1996;78(2):330-6.
58. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Human pathology.* 1986;17(1):64-71.
59. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer.* 1987;59(4):788-94.
60. Drago JR, Mostofi FK, Lee F. Introductory remarks and workshop summary. *Urology* 1989;34:2-3.
61. Egevad L, Allsbrook WC, Jr., Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. *Human pathology.* 2006;37(3):292-7.
62. Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2006;19(2):180-5.
63. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Human pathology.* 1997;28(2):143-8.
64. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *European urology.* 2005;48(5):739-44.
65. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):379-85.
66. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate.* 2006;66(12):1319-28.
67. Fujita MQ, Shin M, Yasunaga Y, Sekii K, Itatani H, Tsujimura T, et al. Incidence of prostatic intra-epithelial neoplasia in Osaka, Japan. *Int J Cancer.* 1997;73(6):808-11.
68. International consultation on prostatic intraepithelial neoplasia and pathologic staging of prostatic carcinoma. Rochester, Minnesota, November 3-4, 1995. *Cancer.* 1996;78(2):320-81.

69. Ge K, Minhas F, Duhadaway J, Mao NC, Wilson D, Buccafusca R, et al. Loss of heterozygosity and tumor suppressor activity of Bin1 in prostate carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;86(2):155-61.
70. Yildiz-Sezer S, Verdorfer I, Schafer G, Rogatsch H, Bartsch G, Mikuz G. Assessment of aberrations on chromosome 8 in prostatic atrophy. *Bju Int*. 2006;98(1):184-8.
71. Hughes S, Yoshimoto M, Beheshti B, Houlston RS, Squire JA, Evans A. The use of whole genome amplification to study chromosomal changes in prostate cancer: insights into genome-wide signature of preneoplasia associated with cancer progression. *BMC genomics*. 2006;7:65.
72. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human pathology*. 1993;24(3):298-310.
73. Melissari M, Lopez Beltran A, Mazzucchelli R, Froio E, Bostwick DG, Montironi R. High grade prostatic intraepithelial neoplasia with squamous differentiation. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(4):437-9.
74. Svatek RS, Karam JA, Rogers TE, Shulman MJ, Margulis V, Benaim EA. Intraluminal crystalloids are highly associated with prostatic adenocarcinoma on concurrent biopsy specimens. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2007;10(3):279-82.
75. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Reviews in urology*. 2004;6(4):171-9.
76. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: World Health Organization of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon, 2004*. 160-201 p.
77. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(8):918-24.
78. Epstein JI. Diagnosis of limited adenocarcinoma of the prostate. *Histopathology*. 2012;60(1):28-40.
79. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol*. 1988;139(1):61-5.
80. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright J, Jr., Mackay B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer*. 1986;57(12):2397-407.
81. McIntire TL, Franzini DA. The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. *J Urol*. 1986;135(3):507-9.
82. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, et al., editors. *Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer Stockholm, Sweden 12-13 May, 1993*.
83. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports Part 1*. 1966;50(3):125-8.
84. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, et al. Staging and reporting of prostate cancer--sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer*. 1996;78(2):366-8.
85. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(7):497-511.

86. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *European urology*. 2009;56(2):275-86.
87. Kimura T, Furusato B, Miki J, Yamamoto T, Hayashi N, Takahashi H, et al. Expression of ERG oncoprotein is associated with a less aggressive tumor phenotype in Japanese prostate cancer patients. *Pathology international*. 2012;62(11):742-8.
88. Vanaja DK, Cheville JC, Iturria SJ, Young CY. Transcriptional silencing of zinc finger protein 185 identified by expression profiling is associated with prostate cancer progression. *Cancer research*. 2003;63(14):3877-82.
89. Shah RB, Tadros Y, Brummell B, Zhou M. The diagnostic use of ERG in resolving an "atypical glands suspicious for cancer" diagnosis in prostate biopsies beyond that provided by basal cell and alpha-methylacyl-CoA-racemase markers. *Human pathology*. 2013;44(5):786-94.
90. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(27):3659-68.
91. Lee K, Chae JY, Kwak C, Ku JH, Moon KC. TMPRSS2-ERG gene fusion and clinicopathologic characteristics of Korean prostate cancer patients. *Urology*. 2010;76(5):1268 e7-13.
92. Furusato B, van Leenders GJ, Trapman J, Kimura T, Egawa S, Takahashi H, et al. Immunohistochemical ETS-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: diagnostic use in Japanese prostate cancer patients. *Pathology international*. 2011;61(7):409-14.
93. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andren O, Schmidt F, Setlur SR, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26(31):4596-9.
94. Perner S, Demichelis F, Beroukhir R, Schmidt FH, Mosquera JM, Setlur S, et al. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer research*. 2006;66(17):8337-41.
95. Mehra R, Tomlins SA, Shen R, Nadeem O, Wang L, Wei JT, et al. Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2007;20(5):538-44.
96. Yaskiv O, Zhang X, Simmerman K, Daly T, He H, Falzarano S, et al. The utility of ERG/P63 double immunohistochemical staining in the diagnosis of limited cancer in prostate needle biopsies. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(7):1062-8.
97. van Leenders GJ, Boormans JL, Vissers CJ, Hoogland AM, Bressers AA, Furusato B, et al. Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(8):1128-38.
98. Falzarano SM, Zhou M, Carver P, Tsuzuki T, Simmerman K, He H, et al. ERG gene rearrangement status in prostate cancer detected by immunohistochemistry. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2011;459(4):441-7.
99. Chaux A, Albadine R, Toubaji A, Hicks J, Meeker A, Platz EA, et al. Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(7):1014-20.
100. Mosquera JM, Perner S, Genega EM, Sanda M, Hofer MD, Mertz KD, et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia

- and potential clinical implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(11):3380-5.
101. Mehra R, Han B, Tomlins SA, Wang L, Menon A, Wasco MJ, et al. Heterogeneity of TMPRSS2 gene rearrangements in multifocal prostate adenocarcinoma: molecular evidence for an independent group of diseases. *Cancer research*. 2007;67(17):7991-5.
 102. Furusato B, Gao CL, Ravindranath L, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Mapping of TMPRSS2-ERG fusions in the context of multi-focal prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2008;21(2):67-75.
 103. Rabbitts TH, Stocks MR. Chromosomal translocation products engender new intracellular therapeutic technologies. *Nature medicine*. 2003;9(4):383-6.
 104. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310(5748):644-8.
 105. Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furusato B, Sun C, Chen Y, et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene*. 2005;24(23):3847-52.
 106. Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, Cao X, Yu J, Helgeson BE, et al. Role of the TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia*. 2008;10(2):177-88.
 107. Klezovitch O, Risk M, Coleman I, Lucas JM, Null M, True LD, et al. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(6):2105-10.
 108. Carver BS, Tran J, Gopalan A, Chen Z, Shaikh S, Carracedo A, et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nature genetics*. 2009;41(5):619-24.
 109. Furusato B, Tan SH, Young D, Dobi A, Sun C, Mohamed AA, et al. ERG oncoprotein expression in prostate cancer: clonal progression of ERG-positive tumor cells and potential for ERG-based stratification. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010;13(3):228-37.
 110. Meeker AK, Hicks JL, Platz EA, March GE, Bennett CJ, Delannoy MJ, et al. Telomere shortening is an early somatic DNA alteration in human prostate tumorigenesis. *Cancer research*. 2002;62(22):6405-9.
 111. Jeronimo C, Henrique R, Hoque MO, Ribeiro FR, Oliveira J, Fonseca D, et al. Quantitative RARBeta2 hypermethylation: a promising prostate cancer marker. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(12 Pt 1):4010-4.
 112. Bostwick DG, Shan A, Qian J, Darson M, Maihle NJ, Jenkins RB, et al. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;83(9):1995-2002.
 113. Henshall SM, Quinn DI, Lee CS, Head DR, Golovsky D, Brenner PC, et al. Overexpression of the cell cycle inhibitor p16INK4A in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia predicts early relapse in prostate cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(3):544-50.
 114. Barry M, Perner S, Demichelis F, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion heterogeneity in multifocal prostate cancer: clinical and biologic implications. *Urology*. 2007;70(4):630-3.
 115. Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*. 1995;76(3):355-9.

116. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? J Urol. 1995;153(5):1496-8.
117. Maatman TJ, Papp SR, Carothers GG, Shockley KF. The critical role of patient follow-up after receiving a diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate cancer and prostatic diseases. 2001;4(1):63-6.
118. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. J Urol. 1995;154(4):1295-9.

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Nesibe

Soyadı: Cesur

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya, 10.06.1982

Eğitimi:

Yüksek Öğretim: 2000-2006, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Uzmanlık Eğitimi: 2009-20.., Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Mesleki Deneyimi:

Pratisyen Hekimlik: 2006- 2009, Kavakpınar 1 nolu Sağlık Ocağı, İstanbul

Asistan hekimlik: Ocak 2009- Nisan 2009, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi anabilim Dalı, Konya

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Ankara Patoloji Derneği

