



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMU, YÜKSEK DERECELİ
PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ VE BENİGN
PROSTAT HİPERPLAZİSİ OLGULARINDA SİKLİN D1 VE Kİ67
EKSPRESYONLARININ İMMUNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM
İLE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Meltem DURGUN BAŞOL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şirin BAŞPINAR

ISPARTA – 2023

BEYAN

“Prostat Adenokarsinomu, Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi ve Benign Prostat Hiperplazisi Olgularında Siklin D1 ve Ki-67 Ekspresyonlarının İmmunhistokimyasal Yöntem ile Araştırılması” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

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

Tezi Hazırlayan

Dr. Meltem DURGUN BAŞOL

İmza

Danışman

Prof. Dr. Şirin BAŞPINAR

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyimleri ve destekleri ile her zaman yanımda olan mesleki gelişimimde büyük desteklerini gördüğüm, çalışmamın her aşamasında rehberim olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Şirin BAŞPINAR'a,

Asistanlık hayatım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, mesleki gelişimimde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Nermin KARAHAN'a, Prof. Dr. Kemal Kürşat BOZKURT'a ve Dr. Öğretim Üyesi Onur ERTUNÇ'a,

Asistanlık dönemim boyunca sağladıkları destek ve dostluk için birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, değerli patoloji çalışanlarımıza,

Tez yazım aşamasında, istatistiksel analizlerde desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr. Edanur DOĞAN'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve hayatım boyunca her konuda desteklerini hissettiğim annem Fatma DURGUN'a, babam Emin DURGUN'a ve ablam Mehtap DURGUN SAVUR'a,

Asistanlık hayatım sürecinde her an sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Alikemal BAŞOL'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meltem DURGUN BAŞOL

Mart 2023, Isparta

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİ.....	4
2.1.Prostat Embriyolojisi ve Yaşa Bağlı Gelişimi	4
2.2.Prostat Anatomisi	4
2.3.Prostat Histolojisi	7
2.4.Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	8
2.5.Prostat Tümörleri	10
2.5.1.Sınıflandırılması	10
2.5.2.Epidemiyoloji	11
2.5.3.Etiyoloji	11
2.5.3.1.Moleküler özellikleri.....	12
2.5.4.Prostat Kanserinin Klinik Özellikleri	13
2.5.5.Prostat Kanserinin Makroskopik Özellikleri	13
2.5.6.Tümör Yayılımı	14
2.5.7.Prostat Adenokarsinomlarının Mikroskopik Özellikleri	15
2.5.7.1.Prostat Asiner Adenokarsinomunun Histolojik Varyantları	16
2.5.8.Gleason Derecelendirmesi	19
2.5.9.Evreleme	22

2.5.10.Prognoz	24
2.6.Siklin D1	25
2.7.Ki-67	28
3. MATERYAL ve METOD	30
3.1.Olgu Seçimi.....	30
3.2.İmmünohistokimyasal İnceleme.....	30
3.3.Siklin D1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	30
3.4.Ki-67 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	31
3.5.İstatistiksel Değerlendirme.....	31
3.6.Etik Kurul Onayı	32
4. BULGULAR.....	33
4.1.Klinik ve Histopatolojik Bulgular	33
4.2.İmmünohistokimyasal Bulgular	36
4.2.1.Siklin D1 Ekspresyonu	36
4.2.2.Ki-67 Ekspresyonu	46
5. TARTIŞMA.....	58
ÖZET.....	67
ABSTRACT	68
KAYNAKLAR	69

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AR: Androjen Reseptörü
BPB: Benign Prostat Hiperplazisi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ER: Östrojen Reseptörü
ERG: ETS İlişkili Gen
ERK: Ekstrasellüler Sinyalle İlişkili Protein Kinaz
ETS: Eritroblast Transformasyon Spesifik (Erythroblast Transformation Specific)
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
GG: Grade Grup
GS: Gleason skoru
GSTP1: Glutasyon S-transferaz P
GUPS: Genitoüriner Patoloji Topluluğu
HAT: Histon Asetiltransferaz
H&E: Hematoksilen – Eozin
HMWCK: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (The International Society of Urological Pathology)
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
MEK: Ras-Raf-1-mitojenle aktive olan protein kinaz
PA: Prostat Adenokarsinomu
PAP: Prostatik Asit Fosfataz
PCA-3: Prostat Kanseri Antijeni-3
P/CAF: P300/CBP-ilişkili faktör
PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
pRb: Retinoblastom Proteini
PSA: Prostat Spesifik Antijen
PSAP: Prostata Spesifik Asit Fosfotaz
PSMA: Prostata Spesifik Membran Antijeni
pT evresi: Patolojik Tümör Evresi
SBK: Siklin Bağımlı Kinaz
SMA: Düz Kas Aktini
TMPS2: Transmembran Serin Proteaz 2
TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
TUR: Transüretral Rezeksiyon
YDPIN: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Prostat tümörlerinin DSÖ 2022 sınıflandırması.....	10
Tablo 2. 2005 yılında düzenlenen Gleason Derecelendirme Paternleri	20
Tablo 3. Grade Grup Sistemi (DSÖ 2016)	21
Tablo 4. Prostat Kanseri Patolojik TNM Evrelemesi (AJCC 2018, 8. Edisyon)	23
Tablo 5. AJCC Prognostik Evre Grupları (pT sınıflandırması kullanılarak)	24
Tablo 6. Prostat Adenokarsinomu olgularının klinikopatolojik özellikleri.....	34
Tablo 7. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve pT evresi ilişkisi...	35
Tablo 8. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve perinöral invazyon ilişkisi	35
Tablo 9. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve lenfovasküler invazyon ilişkisi	35
Tablo 10. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve seminal vezikül invazyonu ilişkisi	36
Tablo 11. Olgular arasında Siklin D1 ekspresyonu dağılımı.....	36
Tablo 12. Olgular arasında Siklin D1 ekspresyon skoru dağılımı	37
Tablo 13. Siklin D1 ekspresyon skoru ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi...	41
Tablo 14. Olgular arasında Ki-67 ekspresyonu dağılımı	46
Tablo 15. Olgular arasında Ki-67 ekspresyon skoru dağılımı	47
Tablo 16. Ki-67 ekspresyon skoru ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi	52
Tablo 17. Prostat Adenokarsinomu olgularında Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyon skorları arasındaki ilişki	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. McNeal tarafından tarif edilen prostatın zonal anatomisi.....	6
Şekil 2. Gleason derecelendirme sisteminin evrimi.....	21
Şekil 3. Siklin D1'in, östrojen ve androjen aracılı DNA hasarı onarım yanıtına katılımı	27
Şekil 4. Hücre döngüsünün farklı evrelerindeki Ki-67 ekspresyonu	28
Şekil 5. Olgu grupları arasında Siklin D1 ekspresyon skoru dağılımı.....	37
Şekil 6. Prostat Adenokarsinomu olgularında Siklin D1 ekspresyon skoru ve Gleason Skor dağılımı.....	42
Şekil 7. Prostat Adenokarsinomu olgularında Siklin D1 ekspresyon skoru ve Grade Grup dağılımı	42
Şekil 8. Olgu grupları arasında Ki-67 ekspresyon skoru dağılımı.....	47
Şekil 9. Prostat Adenokarsinomu olgularında Ki-67 ekspresyon skoru ile Gleason Skor dağılımı.....	53
Şekil 10. Prostat Adenokarsinomu olgularında Ki-67 ekspresyon skoru ve Grade Grup dağılımı	53

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Prostat adenokarsinomu alanında güçlü, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi alanında orta, benign prostat glandlarında zayıf Siklin D1 ekspresyonu.....	38
Resim 2. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi alanında orta derecede, benign prostat glandlarında zayıf Siklin D1 ekspresyonu.....	38
Resim 3. Grade Grup 1 prostat adenokarsinomu olgusunun 1+ Siklin D1 ekspresyonu.....	43
Resim 4. Grade Grup 2 prostat adenokarsinomu olgusunun 2+ Siklin D1 ekspresyonu.....	43
Resim 5. Grade Grup 3 prostat adenokarsinomu olgusunun 3+ Siklin D1 ekspresyonu.....	44
Resim 6. Grade Grup 4 prostat adenokarsinomu olgusunun 3+ Siklin D1 ekspresyonu.....	44
Resim 7. Grade Grup 5 prostat adenokarsinomu olgusunun 2+ Siklin D1 ekspresyonu.....	45
Resim 8. Grade Grup 5 prostat adenokarsinomu olgusunun 3+ Siklin D1 ekspresyonu ve seminal vezikül invazyonu	45
Resim 9. Prostat adenokarsinomu alanında zayıf, benign prostat glandlarında negatif Ki-67 ekspresyonu.	48
Resim 10. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi alanında zayıf, benign prostat glandlarında negatif Ki-67 ekspresyonu.	48
Resim 11. Grade Grup 1 prostat adenokarsinomu olgusunda 1+ Ki-67 ekspresyonu	54
Resim 12. Grade Grup 2 prostat adenokarsinomu olgusunda 1+ Ki-67 ekspresyonu	54
Resim 13. Grade Grup 3 prostat adenokarsinomu olgusunda 2+ Ki-67 ekspresyonu	55
Resim 14. Grade Grup 4 prostat adenokarsinomu olgusunda 2+ Ki-67 ekspresyonu.	55
Resim 15. Grade Grup 5 prostat adenokarsinomu olgusunda 2+ Ki-67 ekspresyonu.	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri dünya çapında dördüncü en sık görülen kanser olup, 2020 yılı değerlendirmesine göre dünya çapında kansere bağlı ölümlerde sekizinci sıradadır (1). Prostat kanserinde prognoz birçok klinik-morfolojik faktöre bağlıdır (2). Bu prognostik faktörler: operasyondan önce ölçülen prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, Gleason skoru (GS) ve patolojik evredir (2, 3). Tek başına cerrahi ile küratif olarak tedavi edilebilen lokal tümörlü hastalar yanısıra, ek tedavi ve yakın takipten fayda gören hasta grupları bulunmaktadır (4). Günümüzde halen bu kanser türünde prognozu daha iyi tahmin etmek ve bireyselleştirilmiş bir tedavi seçeneği sunmak için güvenilir biyolojik belirteçler aranmaktadır (2).

Siklin bağımlı kinaz (SBK)'lar, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi kontrol eden bir serin/treonin kinaz ailesidir. SBK'ların siklinler olarak bilinen düzenleyici alt birimleri, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi düzenleyen spesifik proteinlerin kontrol noktası olarak işlev görmek için katalitik ortaklarıyla kompleksler oluştururlar. İnsan hücrelerinde yaklaşık 11 siklin vardır (5). D-tipi siklinlerin ekspresyonu, aktivasyonu, dağılımı, stabilizasyonu ve bozulması, normal hücrelerde açık/kapalı mitojenik sinyallere yanıt olarak sıkı bir şekilde kontrol edilir (6). Büyüme faktörü reseptörü aktivasyonu ve integrinden türetilen adezyon sinyali dahil olmak üzere ekstrasellüler sinyaller, Siklin D transkripsiyonunu, translasyonunu ve protein bozulmasını etkiler; böylece diferansiyasyon ve bağlanma sinyallerini hücre döngüsü mekanizmasıyla bütünleştirir (7).

Siklin D1, hem normal hem de neoplastik hücrelerde hücre siklusunun büyüme (G1) fazından sentez (S) fazına geçişte yer alan kısa ömürlü bir nükleer protein olarak tanımlanmıştır (8). Ayrıca hücresel göç, DNA hasarı tepkisi ve onarımı ve kromozom stabilitesinde de görevlidir (5). Siklin D1; hücre siklusunun önemli bir elemanıdır ve 11q13 kromozomunda yer alan Siklin D1 (CCND1) geninde kodlanır. Hücre siklusunda SBK4 ve 6 ile etkileşip, G1'den S'ye ilerlemeyi sağlayan retinoblastom proteinini (pRb) fosforile eder (9). Siklin D1/SBK4 ve SBK6 kompleksleri ayrıca pRb

fosforilasyonundan bağımsız yollarla proliferasyonu düzenleyebilirler. Siklin D1/SBK4 ve SBK6'nın Smad3 üzerinde Thr-8, Thr-178 ve Ser-212'de fosforilasyonu indüklediği ve bunun Smad3 transkripsiyonunun inhibisyonuna ve bunun sonucunda ortaya çıkan antiproliferatif fonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (10). Meme ve prostat epitel hücrelerinde hem östrojen reseptörü (ER), hem de androjen reseptörü (AR) aktivitesini düzenlemek için P300/CBP-ilişkili faktör gibi histon asetiltransferaz kompleksleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11-13). Aynı zamanda, Siklin D1 önemli bir proto-onkogendir (9).

Siklin D1'in aşırı ekspresyonu hücre siklusunda G1'in kısalmasına yol açar ve anormal hücre proliferasyonuna neden olup potansiyel onkojenik etkileri olan lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (9). Hücre döngüsüne ek olarak, pRb-inaktive edici fonksiyonu, transkripsiyon düzenlemesinde rol oynaması, hücre göçünü teşvik etmesi, diferansiyasyonu inhibe etmesi ve enerji dengesini kontrol etmesi kanser oluşumunu kolaylaştıran özellikleridir (14).

Birçok tümörde, Siklin D1'in aşırı eksprese edildiği veya amplifiye edildiği ve çoğunlukla kötü prognoz ve lenf nodu metastazıyla ilişkili olduğu izlenmiştir (9). Yüksek Siklin D1 ekspresyonuna neden olan mutasyonlar incelendiğinde, bu mutasyonların mantle hücreli lenfomalarda, paratiroid adenomlarında ve diğer B-hücreli lenfomalarda sık görüldüğü izlenmektedir (9). Baş ve boyun kanserleri, kolon kanseri, akciğer, meme, özofagus ve melanomda da bu genin ekspresyon regülasyonunun bozulduğu saptanmaktadır (6,9,11).

Bazı araştırmalarda prostat kanserinde Siklin D1 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (15,16). Diğer bir çalışmada benign prostat dokusu ile karşılaştırıldığında prostat kanseri olgularında ekspresyon artışı olduğu, GS ile Siklin D1'in boyanma yoğunluğu arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır (17). Yüksek Siklin D1 ekspresyonuna sahip prostat tümörlerinin daha agresif seyrettiğini bildiren bir çalışma da bulunmaktadır (18). Siklin D1'in daha agresif bir prostat kanseri fenotipini gösterebileceği ve özellikle PSA'nın spesifik olmayan doğası nedeniyle belki de yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği de ileri sürülmektedir (19).

Ki-67 nonhiston nükleer proteini, hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) eksprese edilirken, dinlenme (G0) fazında eksprese edilmez. Bu

nedenle büyüme fonksiyonu olan hücre popülasyonunu belirlemek için mükemmel bir belirteç olarak kabul edilmektedir (20). İmmünohistokimyasal olarak boyanan Ki-67 antijenine karşı oluşan monoklonal antikörlerin birçok kanserde biyolojik agresiflikle ve hastalık seyri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21).

Proliferasyon indeksi immünohistokimyasal yöntem kullanılarak Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Agresif tümörlerde bu oran yükselmiştir. Yüksek Ki-67 oranı meme, malign melanom, akciğer, böbrek, prostat kanseri, özofagus, non-Hodgkin lenfoma, glial tümörler gibi çok sayıda tümörde kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (2).

Ki-67'nin proliferasyon belirteci olarak prostat kanserinin güvenilir bir biyolojik belirteci olduğu ve hem benign prostat hiperplazisi (BPH)'nden ayırt etmede hem de tedaviye yanıtı tahmin etmede yararlı olabileceği bildirilmiştir (2). Bilinen prognostik belirteçlerden olan patolojik evre ve GS ile beraber Ki-67'nin de progresyonsuz sağkalımda bağımsız risk etkeni olduğu ileri sürülmektedir (22).

Ki-67, cerrahi, radyoterapi veya hormon tedavisi alan prostat kanseri olgularında da prognostik değeri gösterilmiş tümör proliferasyonunu gösteren bir proteindir (22). Ancak gelecek vaat eden bu proteinin günlük rutin kullanıma girmesi için destekleyici başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde prostat kanserinde Ki-67 ve Siklin D1 ekspresyonlarının birarada değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (16, 23).

Bu çalışmada prostat adenokarsinomu (PA) olgularında immünohistokimyasal yöntemle Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonlarını değerlendirmek ve elde edilen immünohistokimya verileri ile klinikopatolojik parametreleri karşılaştırarak bu belirteçlerin prostat kanseri diferansiyasyonu ve agresifliği üzerine etkilerini belirlemek amaçlandı. Ayrıca bu belirteçlerin ekspresyon özellikleri PA ile BPH ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) olguları arasında karşılaştırılarak Siklin D1 ve Ki-67'nin benign prostat dokularından maligniteye progresyon sürecinde ve prostat karsinogenezinde rollerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Prostat Embriyolojisi ve Yaşa Bağlı Gelişimi

Prostat gebeliğin 10-12. haftasından sonra ürogenital sinüs endoderminden ve üretra çevresindeki mezenkimin kondanse olmasıyla gelişir (24). Ejakülatör kanallar, seminal veziküller ve epididim wolffian kanal kökenlidir (25), onları çevreleyen stroma ise ürogenital sinüsten köken alır. Bu nedenle prostat bezi çift embriyonik kökene sahiptir. Prostat bezi epiteli distal üretral segmentten mezenkim içine doğru dallanan epitelyal tomurcuklardan gelişir (26).

Prostatın embriyolojik ve pubertal gelişimi esas olarak dihidrotestosteronun kontrolü altındadır (25). Doğum sonrası prostat yavaş büyür ve pubertal dönemde 2 cm'den daha küçük çapa ulaşır. Pubertal dönemde, duktuslar ve asiniler yenidoğan döneminden çok az değişikliğe uğramış epitelle örtülüdür. Prostat bezinin büyümesinin ve olgunlaşmasının 20 yaşına kadar tamamlanmadığı görülmektedir (26).

2.2. Prostat Anatomisi

Normal yetişkin prostatı yaklaşık 30 gr ağırlığındadır ve kabaca huni şeklindedir (27). Prostat, genellikle "kapsül" olarak adlandırılan fibromusküler bir tabaka ile sarılıdır (28). Prostatın bazal kısmı mesane boynunun hemen distalinde yer alır ve prostatın apikal bölgesi doğrudan ürogenital diyaframın proksimalinde bulunur. Arkada, prostat ve seminal veziküller rektumdan Denonvilliers fasyası olarak bilinen tabaka ile ayrılır (27). Ortalama 3-4 cm uzunluğundaki prostatik üretra mesane boynundan başlayıp prostat apeksine kadar uzanır. Verumontanumda 35 derecelik açı yapar ve prostat tarafından çevrelenmiş olup santralden geçer (29).

20. yüzyıl öncesinde prostatın 2-6 arasında loba sahip olduğu öne sürülmüştü. 20. yüzyılın ilk yarısında beş loblu model egemendi, ancak bu model yetişkin glandlarına değil embriyonik ve fetal prostatlara dayanıyordu. 1954'te Franks, dış glandlar (karsinomların ortaya çıktığı yer) ve periüretral iç glandlar fikrini ortaya attı. Şu anda yaygın olarak kullanılan model McNeal'in bu kavramı daha fazla geliştirmesiyle meydana geldi (30). Dr. McNeal prostatın anatomik olarak sagittal, koronal ve oblik koronal düzlemlerdeki kesitlerinin en iyi incelemeyi ortaya

koyduğunu gösterdi (26). Bu modelde glandüler prostat dokusunu üç bölge olarak tanımlanmıştır: santral zon, transizyonel zon ve periferik zon. Non-glandüler prostat dokusunu anterior fibromusküler stroma, preprostatik sfinkter, çizgili kastan oluşan sfinkter ve prostat kapsülünün oluşturduğunu belirtmiştir (26, 30, 31) (Şekil 1).

Glandüler Prostat Dokusu

1-Periferik zon: Glandüler prostat dokusunda %70 oranında bulunan bölge olup basit, küçük, yuvarlak glandları içerir. Karsinom ve prostatik intraepitelyal neoplazinin en sık izlendiği alandır.

2-Santral Zon: Glandüler prostat dokusunda %25 oranında bulunan bölgedir. Büyük kompleks yapıda glandları vardır. Prostat tabanını ve ejakülator duktusun çevresini içermektedir. Diğer bölgelerden daha fazla epitel/stroma oranı vardır.

3-Transizyonel Zon: Glandüler prostat dokusunda %5 oranında bulunan bölgedir ve stroması periferik zonunkinden farklı olarak kompakttır. Prostatik üretranın çevresinde bulunur. Asinus yapılarının hücreleri düzenli yapıda, küçük ve yuvarlaktır (28, 31).

Non-glandüler Prostat Dokusu

1-Proksimal Sfinkter: Düz kas liflerinden oluşan, üretranın proksimal kısmının etrafında bulunan bölgedir. Proksimal üretra segmentini ejakulasyon sırasında kapatıp seminal sıvının retrograd akışını engeller.

2-Çizgili Kastan Oluşan Sfinkter: Prostat apeksinden başlayıp eksternal üretral sfinktere ilerler. Yerleşim olarak verumontanumun ve prostat apeksinin arasındadır.

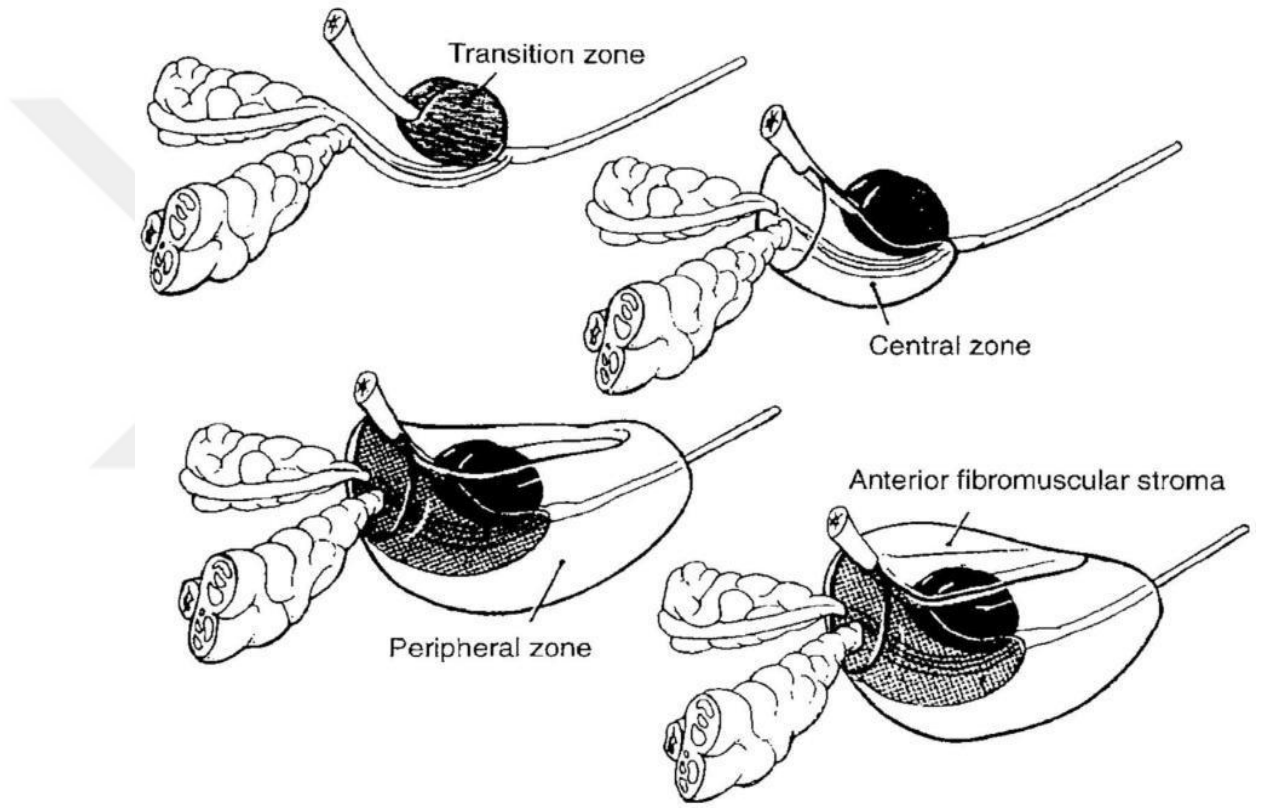
3-Anterior fibromusküler stroma: Mesane boynundan başlayarak genişler ve daralarak prostat apeksiyle birleşir. Anteromedial yerleşimli olup gland yapılarından fakirdir. Fibröz dokudan ve düz kastan oluşur.

4-Prostat Kapsülü: Anterior fibromusküler stroma devamlılığında; prostat dış yüzünün çoğunu çevreler ve fibromusküler stromanın periferde yoğunlaşmasından oluşur (28, 31).

Pelvisteki parasempatik sinirler sakral vertebranın (S2-S4) lateral boynuzlarından gelir ve sempatik hipogastrik pleksusa katılarak pelvik pleksusu oluşturur. Pelvik pleksus rektumun her iki tarafındadır ve seminal veziküllerin

etrafında merkezlenmiştir, rektumu, mesane boynunu ve distal üreteri innerve eder. Distalde, pelvik plexus prostatı innerve eder ve Denonvillier fasyasının dışında rektumun yüzeyinde prostatın posterolateralinde uzanan kavernoza sinirleri olarak devam eder (32).

Prostatik arterler ve damarlar, bir nörovasküler demet oluşturan sinir lifleri ile birlikte hareket eder. Nörovasküler demet, prostatın apeksinde saat 5 ve 7 pozisyonu arasında devam eder ve daha sonra erektil dokuyu beslemek için sfinktere ve korpora kavernoza dallar gönderir (32).



Şekil 1. McNeal tarafından tarif edilen prostatın zonal anatomisi (33).

2.3. Prostat Histolojisi

Erişkin prostatı, duktuslarla prostatik üretraya açılan çok sayıda tubuloalveolar glandüler ünitelerden ve fibromusküler stroma ile gömülü, kollajen ile yoğun ve düzensiz düzenlenmiş düz kaslardan oluşur. Stroma, kapsül ile devamlılık gösterir ve lobüller oluşturur (34). Duktuslar dallanan tübüler yapılar olup uçları kör yuvarlak asinuslar ile sonlanır. Periferik ve transizyonel zonun duktus ve asinuslarının çap ve histolojik görünümünün santral zondakilerle benzer olmasından dolayı mikroskopik ayırt edilmeleri zordur (26).

Glandüler bileşeni asini ve duktuslara ayrılır. Asini ve duktuslar, sekretuar hücreleri, bazal hücreleri ve dağınık nöroendokrin hücreleri içerir (28). Sekretuar hücreler vakuollü soluk sitoplazmaya sahiptir ve Prostata Spesifik Asit Fosfotaz (PSAP), PSA ve AR üretirler. Bu nedenle Prostatik Asit Fosfataz (PAP) ve PSA'nın prostat için immünohistokimyasal belirteç olarak kullanılması yararlıdır. NKX3.1 (nükleer) ve Prostata Spesifik Membran Antijeni (PSMA; sitoplazmik) ile prostat sekretuar hücrelerinde immünoreaktivite teşhis için faydalıdır (28).

Sekretuar hücreler; yassı, bazen kübik şekilli olabilirler ve bazal hücreler tarafından bazal membrandan ayrılırlar. Bazal hücrelerin hiperkromatik, oval, yuvarlak ya da iğsi şekilli nükleusları olabilir ve Hematoksin – Eozin (H&E) ile bazen seçilemeyebilirler. Bazal hücreler; S100 ve düz kas aktini (SMA) ekspres etmezler (29). Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ve p63 ile boyanırlar; bu belirteçler iyi diferansiye karsinomlar (bazal hücrelerin olmadığı) ile benign durumların ayrımını yapmak için kullanılır (28).

Prostat bezlerinde intraluminal yerleşimli aselüler eozinofilik materyalin konsantrik ve lameller yapı göstermesi korpora amilasea olarak adlandırılır. Başlangıçta yaşamın üçüncü ve beşinci dekatları arasında ortaya çıkarlar ve yaşlı erkeklerde daha sık görülürler (35).

Prostatın nöroendokrin hücreleri, serotonin ve çeşitli peptid hormonları salgılayan intraepitelyal düzenleyici hücrelerdir. Bu hücrelerin, endokrin, parakrin ve nörokrin mekanizmalar yoluyla ekzokrin salgı aktivitesinin yanı sıra hem büyümeyi hem de farklılaşmayı düzenlediği varsayılmaktadır (36).

Prostatik üretranın epiteli ürotelyumdur ve ürotelyum bazal membrana dik uzanım gösteren 3-5 sıralı yuvarlak oval nükleuslu dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Yenidoğanlarda ve infantlarda prostat bezinin tamamı ürotelyum ile döşelidir (24).

2.4.Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

Benign prostatik glandların sekretuar hücrelerinin neoplastik değişimi ile karakterize in situ bir lezyonudur (24).McNeal bu lezyonu 1965 gibi erken bir tarihte tanımlamıştır, ancak onun preneoplazi kavramı 1980'lerin ortalarına kadar tam olarak benimsenmemiştir (37). 1986'da McNeal ve Bostwick, prostatik intraepitelyal neoplazi'yi (PİN) intraduktal displazi olarak adlandırdılar ve bu lezyonu atipik hücrelerle döşeli prostatik asinuslar olarak tanımlamışlardır (38). Prostatın premalign lezyonları üzerine Mart 1989'da bir çalıştay düzenlendi ve bu toplantıda PİN tercih edilen terim olarak kabul edildi (37). 1989 konferansı ayrıca PİN sınıflandırmasının düşük dereceli ve YDPİN olmasını önerdi (39) ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yalnızca YDPİN'in PA'nın öncül lezyonu olabileceği bildirilmiştir.

YDPİN sıklıkla periferik zondan kaynaklanır (1). YDPİN'in görülme sıklığı da prostatın diğer lezyonlarındaki gibi yaş artışıyla artmakta ve yapılan otopsi çalışmalarında 70 yaşın üstündeki hastalarda görülme ihtimali % 90'a ulaşmaktadır. Glandların ana yapısı bozulmamıştır ancak bazal membrana dik dizilimlerini kaybetmiş proliferatif sekretuar hücreler ile döşelidirler (24). Nükleuslar üst üste binmiş, iri, hiperkromatik, monomorfik görünümündedir ve ayırt ettirici bulgusu olarak iri, eozinofilik nükleoller bulunur (24).

YDPİN'in öbekli, mikropapiller ve düz olmak üzere üç ana paterni vardır. Öbekli paterni en yaygın olanıdır ve olguların % 97'sinde mevcuttur, ancak çoğu olguda birden fazla patern bulunur. Bu ana paternler dışında görülen nadir paternler arasında taşlı yüzük hücreli, küçük hücreli nöroendokrin, solid, müsinöz ve mikrovakuollü (köpüksü), kabara çivisi (hobnail), pigmentli ve skuamöz diferansiyasyonlu paternler yer alır (1,24,39).

YDPİN ve PA benzer genetik özellikleri paylaşırlar ve YDPİN, PA için bir belirteç olarak yüksek bir prediktif değere sahiptir (39). Bazal tabaka YDPİN'de

seyrekleşmiş olabilir ancak kaybolmamıştır (40). Bazal hücrelerde HMWCK ve p63 ile kesintili de olsa ekspresyon görülür. PA ile ayırırda bu immünhistokimya boyaları ile bazal hücre boyanması önemlidir. PSA yüksekliğı YDPİN olgularında da izlenmektedir (40).

Prostat Adenokarsinomuna benzer şekilde TMRSS-ERG füzyonu YDPİN'in az bir kısmında da izlenebilir (41).



2.5. Prostat Tümörleri

2.5.1. Sınıflandırılması

Tablo 1. Prostat tümörlerinin DSÖ 2022 sınıflandırması (1).

I) Epitelyal Tümörler
a) Prostatın Glandüler Neoplazileri
• Prostatik Kistadenom • Prostatik İntraepitelyal Neoplazi, Yüksek Dereceli • İntraduktal Karsinom • Prostat Asiner Adenokarsinomu ▪ Taşlı Yüzük Benzeri Asiner Adenokarsinom ▪ Pleomorfik Dev Hücreli Asiner Adenokarsinom ▪ Sarkomatoid Asiner Adenokarsinom ▪ Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Benzeri Karsinom • Duktal Adenokarsinom • Tedavi İlişkili Nöroendokrin Prostatik Karsinom
b) Prostatın Skuamöz Neoplazileri
• Adenoskuamöz Karsinom • Skuamöz Hücreli Karsinom • Adenoid Kistik (Bazal Hücreli) Karsinom
II) Prostata �zg� Mezenkimal Tümörleri
Prostatın Stromal Tümörleri
• Malignite Potansiyeli Belirsiz Prostatik Stromal Tümör • Stromal Sarkom

2.5.2. Epidemiyoloji

Prostat kanseri dünya çapında 2020 yılında tahmini 1,4 milyon yeni olgu ile en yaygın 4. malignite olmuştur (42). Prostat kanserinin görülmesi yaşla birlikte artmaktadır ve olguların dörtte üçü 65 yaş ve üzerindedir. 50 yaş altında çok az olgu bildirilmiştir (43). Prostat kanseri insidansı bölgesel farklılıklar göstermektedir (1). 2017 yılı Türkiye kanser istatistik verilerine göre erkeklerde görülen kanserler içinde ikinci sırada izlenmektedir (44).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prostat kanseri insidansı, 20. yüzyılın ikinci yarısında istikrarlı bir şekilde artmıştır (45). Bu artış, yaşam beklentisindeki artış ve buna bağlı olarak prostat kanseri riski taşıyan yaşlı erkeklerin sayısındaki artışla ilişkili görünmektedir ve PSA taraması, çok sayıda yaygın asemptomatik prostat kanseri olgusunu tanımlamıştır (45).

2.5.3. Etiyoloji

Tam olarak aydınlatılamamış olsa da, prostat kanserinin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan etiyolojik ajanlar çoktur ve kalıtsal faktörleri, beslenme alışkanlıklarını, hormonal değişiklikleri ve inflamasyon/enfeksiyonları içerir (46). 1950'lere kadar uzanan epidemiyolojik araştırmalar, prostat kanseri olan birinci derece bir akrabaya (kardeş veya baba) sahip olmanın prostat kanseri olma riskini ortalama olarak yaklaşık 2-3 kat artırdığını göstermektedir (47).

Yüksek serum testosteron seviyeleri, prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (48). Östrojenler prostatta moleküler büyümenin düzenleyici mekanizmalarında rol oynamaktadır. Östrojen seviyeleri veya değişen östrojen/androjen dengesi bu nedenle genel olarak prostat kanserinin gelişiminde rol oynayabilir (43,49). Yüksek östrojen seviyeleri ile karakterize edilen siroz varlığında ise prostat kanseri riskinin azaldığına dair bazı kanıtlar vardır (47).

Yaşam tarzı, eğitim, sağlık durumu, gelir düzeyi, ırk ve yaşanılan bölgeye göre beslenme düzeni değişmektedir (45). Yapılan çalışmalarda sebze tüketiminin ve D vitamini alımının prostat kanserine karşı koruma sağladığı ancak kırmızı et tüketimi, daha önce sigara kullanımı öyküsü, daha fazla süt ürünleri, yağ, likopen, selenyum ve E vitamini alımlarının ise prostat kanseri riskini artırdığı bulunmuştur (43,45, 50).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ailesi gibi diğer hormonlar da prostattaki fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesinde tanımlanmıştır ve prostat kanseri gelişiminde rol oynayabilecekleri belirtilmiştir. Ayrıca cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların da prostat kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (43).

2.5.3.1. Moleküler özellikleri

Prostat asiner adenokarsinomu prostat kanserinin histolojik olarak en sık izlenen subtipidir (49). PA'da tüm olguların yaklaşık yarısında bulunan en yaygın genetik değişiklik, androjene duyarlı serin proteaz geni TMPRSS2'nin (21q22.2) ETS transkripsiyon faktörü gen ailesi üyelerinden biri ile füzyonudur. ETS-İlişkili Gen (ERG); ETS transkripsiyon ailesinin bir geni olup, TMPRSS2-ERG füzyonu olguların %70'den fazlasını oluşturur. Bu moleküler değişikliğin YDPİN'de de saptanması, PA gelişiminde öncül olduğunu göstermektedir (24,28).

Geçmiş yıllardaki dizileme çalışmalarında, BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1 ve ATR dahil olmak üzere DNA onarım genlerinin metastatik PA'da mutasyonları gösterilmiştir (51).

Tümör süpresör gen PTEN'in delesyonu PA'da görülen bir diğer moleküler değişikliktir ve immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. Prostat Kanseri Antijeni-3 (PCA-3) geni aşırı ekspresyonu PA'ların % 90-94'ünde izlenmektedir. İdrarda ve sekresyonlarda PCA-3'lerin saptanabilmesi avantajlıdır (24). PA'da ayrıca Glutasyon S-transferaz P (GSTP1), NKX3.1, E-kadherin mutasyonları da izlenir. Promoter bölgenin hipermetilasyonu ile GSTP1 ekspresyonunun susturulması, prostat karsinomunun % 90-95'inde, YDPİN'in %70'inde tespit edilmiştir. Bu durum YDPİN'in prostat tümörü oluşumunda erken bir olay olduğunu düşündürür (52).

NKX3.1 ekspresyonu kaybının, PA'da ileri tümör evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kötü diferansiye PA'da, E-kadherin proteininin ekspresyonunda azalma bildirilmiştir. Prostat kanseri gelişiminin androjenlere bağlı olduğu yarım yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Daha yakın zamanlarda cDNA mikroarray çalışmaları, hormona dirençli prostat kanserinin ilerlemesi sırasında androjen sinyal yollarının yeniden aktive olduğunu göstermiştir (52).

2.5.4. Prostat Kanserinin Klinik Özellikleri

Prostat kanseri sıklıkla klinik bulgu vermez. Bazı hastalarda nadir olarak pelvik ağrı, üretral obstrüksiyonlar veya kanama gibi semptomlar oluşabilir (24). Klinik olarak yüksek serum PSA'sının olması ile şüphelenilir (1). PSA prostat karsinomlarının tanı, tarama ve takibinde kullanılan biyokimyasal bir belirleyicidir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral epitel tarafından üretilir. Serum seviyesi normalde 4,0 ng/ml'den azdır. Prostat kanseri olan hastaların neredeyse yarısında PSA değeri 10'un üzerindedir. Ancak serum PSA yükselmeleri prostatit, prostat enfarktüsü ve prostata yönelik majör travmada da meydana gelebilir (28). Transrektal ultrasonografi eşliğinde 10-12 kadrandan kalın iğne biyopsisi veya transüretral rezeksiyon (TUR) gibi işlemler yapılarak patolojik değerlendirme yapılması gerekir (24,28).

TUR materyallerinin BPH nedeniyle yapılanlarında da yaklaşık %10 oranından insidental tümör saptanabilir. Ancak metastaz gerçekleştiğinde hastaların yakınmaları arasında rektuma yayılan kitle, kemik ağrısı, supraklavikular lenfadenopati, akciğer ya da karaciğer bulguları bulunur (24). Bu semptomların nedeni PA'nın lenf nodlarına ve kemiğe metastaz yapma eğilimlerinin olmasıdır (53).

Prostat kanserinde lenf nodu metastazı genellikle kötü bir prognostik gösterge olarak kabul edilir. Klinik olarak sağ kalım bir veya iki metastatik lenf nodu olan hastalarda 10 yılda sırasıyla % 73 ve % 70 izlenmekte olup, beş veya daha fazla metastatik lenf nodu olanlarda sağ kalım % 49 olarak değerlendirilmiştir ve bu değerler lenf nodu değerlendirilmesinin klinik için önemini göstermektedir (54). Akciğer metastazı da nadir değildir ve klinik olarak plevral efüzyon gelişebilir. Denonvilliers fasyası olarak bilinen prostatın arka yüzünü kaplayan sert fibromusküler yapının direnci nedeniyle rektal invazyon çok daha az oranda görülür (28).

2.5.5. Prostat Kanserinin Makroskopik Özellikleri

Prostat kanseri en yaygın olarak periferik zonda (%79.2–90.9) ardından transizyonel zonda (% 8.5-19.4) yer alırken, kanserlerin sadece % 0.3-2.5'i santral zondan kaynaklanır. Diğer organların kanserlerinin çoğundan farklı olarak, prostat kanseri genellikle makroskopik olarak belirgin değildir (1).

Prostat kanseri çok odaklı ve çift taraflı olma eğilimindedir. Gri- sarı- turuncu renkli süngerimsi alan ya da düzensiz sınırlı sert alan olarak makroskopik görülebilir ya da görülemeyebilir (24,28). Görülebilen tümörlerin periferik zon yerleşimliliği genellikle ten rengi veya beyazdır. Transizyonel zon yerleşimliliği ise genellikle sarı veya turuncudur (1).

2.5.6. Tümör Yayılımı

Prostat kanserlerinin çoğu prostatın posterior ve posterolateral bölgelerinde baskın olarak periferik zon yerleşimlidir. Periferik zon yerleşimli tümörler çok büyüdüğü zaman transizyonel zona uzanım gösterebilirler (27). Prostat kanseri komşu organ ve dokulara doğrudan invazyon yoluyla, lenf nodu gruplarına lenfatik yoluyla ve uzak organlara hematogen yol ile yayılır (1).

Periferik sınırları invaze etme eğiliminde bir karsinomdur (24). Perinöral invazyon, diğer maligniteler için de belirlenmiş bir risk faktörüdür ve kanser hücrelerinin prostatın arka yüzünün zengin innervasyonunu kullanarak prostatın ötesine yayıldığı bilinen bir mekanizmadır. Sınırlarla temas, bu hücreler için bir hayatta kalma avantajı sağlayabilir (55). Prostat kanserinin ekstraprostatik yayılımı için ana mekanizma olarak kabul edilen perinöral invazyon, yeni bir prognostik belirteç olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır (56). Prostat kanserinde lenfovasküler tutulum çok sık görülmez ancak görüldüğünde malignitenin kesin bulgularındandır (24). Vezikula seminalis invazyonu genel olarak kötü prognozun bir göstergesidir ve tanı için tümör muskuler duvarı infitre etmelidir (57).

İlerlemiş tümörler, pelvik yumuşak dokulara, mesane ve rektuma doğrudan tutulum yapabilirler. Prostatın arka sınırı boyunca bulunan rektoprostatik fasyanın kalınlığı tümörün rektuma doğrudan infiltrasyona engel olur (1,28).

Prostat kanserinin lenf düğümlerine ve kemiğe metastaz yapma eğilimi vardır (53). Lenfatik yayılım yoluyla en sık eksternal iliak, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodlarını tutar (1). İlerlemiş PA, çok çeşitli organlara metastaz yapabilir. Metastaz bölgelerinin sıklık sıralaması kemik (%84,4), uzak lenf nodları (%10,6), karaciğer (%10,2), toraks (%9,1), beyin (%3,1) sindirim sistemi (% 2.7), retroperiton (%1.8), böbrek ve böbrek üstü bezi (%1.0) şeklindedir (53). Prostat kanserinden ölen

erkeklerin otopsilerinde saptanan en yaygın uzak metastatik bölgeler kemik (% 75-90), akciğer (%46-58), karaciğer (%25-42), plevra (%21) ve adrenal bezler (%13-31) olarak sıralanmaktadır (1).

2.5.7. Prostat Adenokarsinomlarının Mikroskopik Özellikleri

Mikroskopik olarak çoğu prostat adenokarsinomları küçük asini yapılarından oluşur. Tanısı morfolojik bulgulara dayanmakla birlikte immünohistokimya gibi yardımcı çalışmalarla desteklenebilir (39). Anaplastik tümörlerden, non-neoplastik glandlardan çok zor ayrılabilen oldukça diferansiye neoplazmlara kadar çok geniş bir görünüm spektrumu sergiler (28).

Asiner adenokarsinom; prostat kanserlerinin histolojik tipleri içerisinde %90-95 oranında görülür. Böylece prostat kanserinden bahsedildiğinde öncelikle bu histolojik tip anlaşılır. Bazal hücre tabakası içermemesi nedeniyle tek sıralı epitelli, küçük glandlara sahip mikroskopik özellikler içermektedir (24).

Kribriiform, solid ya da tek hücre yapıları yüksek dereceli tümörlerde izlenmektedir. Tümöral glandlar amfofilik sitoplazmalı, iri yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerle döşelidir (24). Belirgin nükleoller PA'da yaygın bir bulgudur (1). Her hücrenin bir nükleölü vardır. Bu nedenle en az 1.25-1.50 µm çapında veya daha büyük olan 'belirgin' nükleoller aranır. Nükleolün nükleusa oranı komşu benign asini ile karşılaştırılarak değerlendirilir (39). Bazen teknik nedenlerden (soluk boyalı ve çok ince kesitler, koyu boyanan ve kalın kesitler) nükleollerin seçilememesiyle kanser tanısı atlanabilir bazen de nükleol belirginliği göstermeyen tümörler nedeniyle kanser tanısı atlanabilir (24).

Prostat glandlarının neoplastik özellikte olanları tek sıralı epitelle döşeli olup bazal hücre tabakasına sahip değildir. Ancak neoplastik glandların yakınında bulunan fibroblastlar bazal hücrelere çok benzerler ve yanılmaya neden olabilirler (24).

P63 ve HMWCK immünohistokimya boyaları bazal hücrelerde eksprese olduklarından bazal hücre tabakası içermeyen tümöral glandlarda boyanma izlenmez (24,39). Histopatolojik bazı bulgular tanısal iken bazıları yalnızca destekleyicidir (24). Lüminal içerik, PA'nın teşhisine yardımcı olabilir. Kristalloidler, glandların

lümenlerinde yaygın olarak bulunan yoğun, eozinofilik, kristal benzeri yapılarıdır (1,39). Daha çok düşük dereceli tümörlerde g r l rl r. Nadiren adenozisde ya da tümöre komşu benign bezlerde de saptanırlar. Primeri bilinmeyen metastatik odakta kristaloid görülmesi prostat kökeni açısından yönlendiricidir (24).

Perinöral invazyon tümörlerde görülür ancak Ali ve Epstein'in yaptığı çalışmaya göre prostat adenokarsinomlarında komplet siniri çevreleme, intranöral invazyon ve ganglion invazyonu genellikle izlenirken; perinöral girintilerin, perinöral sarmalamaların ve intranöral yayılımların nadir olarak benign glandlarda da izlenebildiği belirtilmiştir (58). Bir olguda perinöral invazyonun varlığının söylenebilmesi için atipik prostat glandlarının siniri sarması veya intranöral invazyon yapması gerekir (1).

2.5.7.1.Prostat Asiner Adenokarsinomunun Histolojik Varyantları

a) Atrofik varyant

Atrofik varyant, benign atrofiyi taklit eden belirgin sitoplazmik hacim kaybı gösteren malign glandlardan oluşur. Atrofik değişiklikler, androjen ablasyonu veya radyoterapi sonrasında da görülebilir (1). Sıklıkla infiltratif paterndedir ve Gleason patern 3'tür. AMACR immünhistokimyasal boyaması, atrofik paternli adenokarsinomların %30'unda negatiftir, bu nedenle atipik glandlara, nükleer özelliklere ve ayrıca imm nokimyada bazal hücrelerin yokluğuna dikkat edilmelidir (1).

b) Ps dohiperplastik varyant

Papiller kıvrımları olan büyük glandları ve korpora amilasea varlığı nedeniyle benign glandüler hiperplaziye benzeyen histolojik bir varyanttır. GS 3+3, grade grup 1 olarak derecelendirilir (59). Benign hiperplaziden ayırmada; glandüler kalabalıklaşma, nükleer irileşme, makron kleoller, intraluminal kristaloidler ve amorf materyallerin tanımlanması yardımcı olur. Bazal hücreler tamamen kaybolmuştur ve AMACR olguların % 70-83'ünde pozitiftir (1).

c) Mikrokistik varyant

Mikrokistik patern, tipik asiner adenokarsinomdaki asinilerin ortalama 10 katı büyüklüğünde genişlemiş glandlarla karakterizedir. Benign kistik atrofiye benzeyebilir ve Gleason patern 3 olmasına rağmen diğer alanlarda daha yüksek dereceli karsinom görülebilir (1).

Lezyonu malign olarak tanımlayan ipuçları nükleer irileşme, bazal hücrelerin yokluğu, makronükleoller, mitozlar ve intraluminal kristaloidlerdir (28). İntralüminal müsin ve/veya kristaloidler mevcut olabilir ancak korpora amilasea bulunmamalıdır. Bazal hücre belirteçleri (p63 ve HMWCK) ile negatiftir; AMACR, tümör glandlarının çoğunda pozitifdir (59).

d) Köpüksü hücreli varyant

Köpüksü hücreli varyant bol ksantomatoz sitoplazma gösterir ve genellikle asiner adenokarsinomun tipik makronükleolünden yoksun piknotik nükleuslara sahiptir (1). Bu nedenlerle benign glandlar ve hatta makrofajlar ile karıştırılabilir. Köpüksü görünüme lipid veya nötral müsin içermeyen çok sayıda intrasitoplazmik veziküllerin varlığı neden olur. Çoğu GS 6 veya 7'dir, ancak GS 8-10 karsinomlar da rapor edilmiştir. AMACR ekspresyon artışı olguların > % 90'ında görülür (1).

e) Müsinöz (kolloid) varyant

Müsinöz (kolloid) adenokarsinom, tümörün $\geq$ % 25'inin ekstralüminal müsinli glandlardan oluşması olarak tanımlanır, bu nedenle tanı yalnızca eksizyon örneklerinden yapılabilir (1). Ekstralüminal müsinöz bileşenin lezyonun %25'inden azını temsil ettiği tümörler, müsinöz özelliklere sahip prostatik adenokarsinom olarak adlandırılır. Müsinöz prostat adenokarsinomları ve müsinöz özelliklere sahip prostat adenokarsinomlarının çoğu PTEN ekspresyonunu korur (1). Prognoz Gleason derecelendirmesine ve tümör evresine dayanmaktadır (59).

f) Taşlı yüzük benzeri hücreli varyant

Taşlı yüzük morfolojisi, nükleusu hücre membranına iten intrasitoplazmik vakuollerinin olması olarak tanımlanır (1). Prostatik taşlı yüzük hücreleri genellikle

müsin negatiftir, bu nedenle "taşlı yüzük hücresi benzeri" terimi sıklıkla kullanılır. Bu alt tip saf haliyle çok nadirdir. Tümör hücrelerinin $\geq \% 25$ 'ini oluşturan taşlı yüzük benzeri hücrelerin varlığı tanısasal olarak kabul edilir. Sıklıkla yüksek GS ile ilişkilidir ve bu nedenle genellikle kötü bir prognoza sahiptir. Çok nadiren, gastrointestinal sistemin gerçek taşlı yüzük adenokarsinomları prostata metastaz yapar (1).

g) Sarkomatoid varyant

Epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon gösteren prostatın malign neoplazmidir (59). Prostat karsinomunun sarkomatoid diferansiyasyonu son derece nadirdir. Sarkomatöz tümör bileşeni homojen işsi hücreli sarkom olarak görünebilir ancak aynı zamanda heterolog leiomyomatöz, anjiyosarkomatöz, kondroid veya kemik diferansiyasyon alanlarını da içerebilir (1). Tedaviye rağmen prognoz genellikle kötüdür. FISH ile TMPRSS2:ERG translokasyonunun gösterilmesi tümörün prostat kökenini doğrulamak için tanısasal olarak yararlı olabilir. İmmünohistokimya da AR ekspresyonu kaybolabilir ve PSA genellikle negatiftir (1). Hastaların yaklaşık üçte birinde kemik, karaciğer ve akciğere uzak metastazlar görülür (59).

h) Pleomorfik dev hücreli varyant

Bizar, pleomorfik dev hücreli ve anaplastik özelliklere sahip prostat karsinomunun nadir ve agresif bir çeşididir (59). Genellikle atipik mitozlar vardır. Genel histolojik görünüm değişkendir: bazı durumlarda, dev hücreli adenokarsinom bileşeni, olağan yüksek dereceli asiner adenokarsinomla birlikte fokal olarak bulunur (tümörün $\sim\% 5$ 'i), diğerlerinde ise dev hücre bileşeni baskındır ($\geq \% 70$). Duktal adenokarsinom veya diğer nadir morfolojik alt tipler veya paternler (skuamöz, sarkomatoid ve nöroendokrin) ile de karışık olarak ortaya çıkabilir (1).

i) PİN benzeri varyant

Orta ve büyük glandlara ve YDPİN benzeri tabakalı bir epitele sahiptir. Neoplastik hücreler psödostratifiye kolumnar epitel şeklinde görünebilir. Bu nedenle "PİN benzeri duktal adenokarsinom" terimi uygulanmış olsa da, bu karsinomlar düşük dereceli asiner adenokarsinomlara benzer davrandığından "duktal" teriminin kullanılmasından vazgeçilmiştir (28,59).

Bu alt tip, glandların kalabalıklaşması ve bazal hücrelerin yokluğu ile YDPİN'den, kribriform glandlar ve gerçek papillalarının olmaması ile duktal adenokarsinomdan ayırt edilirler. Genellikle iyi bir prognoza sahiptir ve GS $3 + 3 = 6$ 'dır. PİN benzeri karsinomda RAF/RAS yolunu aktive edici mutasyonlar bulunmuştur. Bu durum hem asiner hem de duktal adenokarsinomun olağan moleküler profiliyle tezatlık göstermektedir (1).

2.5.8. Gleason Derecelendirmesi

Gleason derecelendirme sistemi, dünya çapında prostat kanseri derecelendirmesinin temelini oluşturur. Son 50 yılda, en son 2005, 2014 ve 2019'daki Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) konsensus konferanslarında ve Genitoüriner Patoloji Topluluğu (GUPS) tarafından 2019 yılında incelemelerden sonra birkaç kez değiştirilmiştir (Şekil 2). 2005 ve 2014 modifikasyonlarını izleyen doğrulama çalışmaları, GS'nun biyokimyasal rekürrens, metastaz ve prostat kanserine özgü mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaya devam ettiğini göstermiştir (1).

Gleason skorlaması glandüler mimarinin diferansiyasyonunun derecesine dayanır (28). Paternler 1'den (en iyi diferansiye) 5'e (en kötü diferansiye) doğru ilerler (1). Baskın tümör paterni ("primer" olarak anılır) 1'den 5'e kadar derecelendirilir ve "sekonder" patern de (varsa) benzer şekilde derecelendirilir. GS'unu bulmak için iki sayı toplanır. Tümör boyunca aynı patern varsa (yani sadece "primer" patern varsa), nihai skoru elde etmek için sayı 2 ile çarpılır. Bazı tümörlerin tersiyer paterni vardır ve bu yalnızca daha yüksek dereceliyse rapor edilir (28).

Nükleer ve sitoplazmik özellikler, prostat kanserinin Gleason derecelendirmesinde dikkate alınmaz (1). Gleason 1-3 paternleri normal prostat glandlarına çok benzeyen prostat tümörlerini temsil ederken patern 4 ve 5 tümörleri giderek artan anormal glandüler mimariyi gösterir (59). GS 2 ($1+1=2$) ile 10 ($5+5=10$) arasında bir değer alır (1) (Tablo 2).

2005 ISUP konsensus konferansında, patern 1 ve 2'nin artık prostat iğne biyopsi örneklerinde bildirilmemesi, radikal prostatektomi örneklerinde nadiren kullanılması ve GS bildiriminin derece 6-10 aralığında olması kararına varılmıştır

(60). Böylelikle modern uygulamada 1 ila 2 GS paternleri klinik olarak anlamlı değildir, bu nedenle derecelendirme sistemi GS 3 + 3 = 6'dan başlar (28).

Tablo 2. 2005 yılında düzenlenen Gleason Derecelendirme Paternleri (24,39,60)

Gleason Patern	Mikroskopik Özellikler
Gleason patern 1:	Birbirinden ayrı izlenen, sık dizilimli, orta boyutlu, yuvarlak-oval glandlardan oluşur.
Gleason patern 2:	Patern 1'e benzeyen ancak sınırları daha belirsiz, daha dağınık dizilimli glandlardan oluşur.
Gleason patern 3:	Patern 1 ve 2'ye göre daha küçük boyutlu glandlar içerir. Tek tek izlenen, boyut ve şekillerinde farklılık izlenen glandları vardır ve kribriform yapıları olabilir.
Gleason patern 4:	Kötü sınırlı, glandların birbirleriyle füzyon yaptığı izlenir. Büyük kribriform glandlar ve hipernefromatoid patern içerebilir.
Gleason patern 5:	Hücreler solid tabakalar, kordonlar ve tek şekilde izlenir. Bu paternde glandular diferansiyasyon izlenmez. Komedonekroz içerebilir.

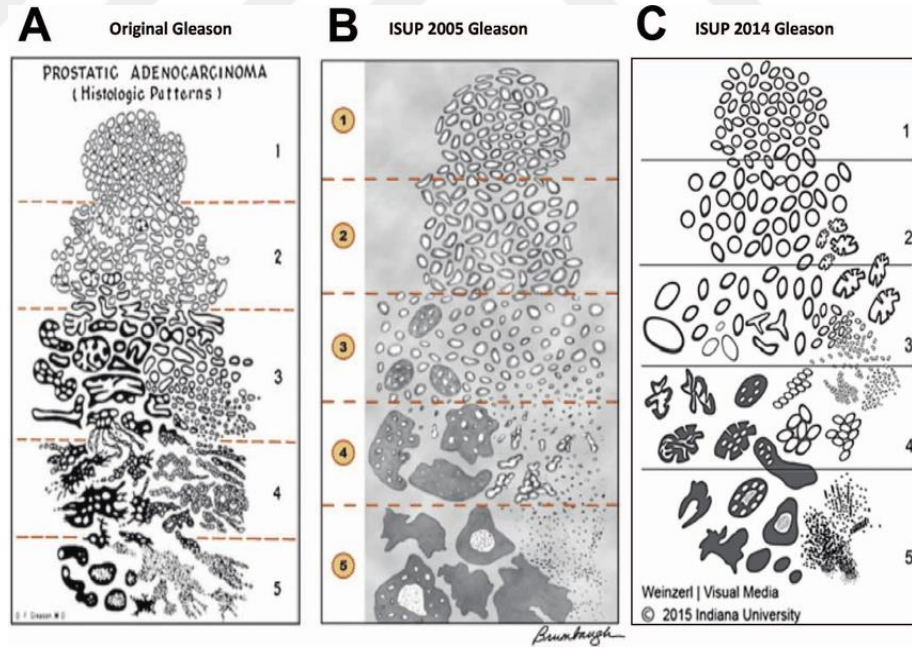
ISUP 2014'e göre kribriform glandlar, füzyon yapmış glandlar, glomeruloid glandlar Gleason patern 4 olarak değerlendirildi. Hipernefromatoid patern teriminin kullanılmaması kararı alındı. Gleason patern 3 ve 4 arasında borderline morfolojisi olan ve ezilme artefaktları olan durumlarda, daha düşük derece tercih edilmesi önerildi (61).

Rozet benzeri boşluklara sahip solid orta ve büyük adalar ve komedonekroz Gleason patern 5 olarak değerlendirildi (61). Ayrıca GS 2-6 tümörlerin iyi prognozlu olmaları ve GS ≥ 7 tümörlerin ise prognozlarının farklılık göstermesi nedeniyle yeni bir prognostik derecelendirme sistemi geliştirildi. DSÖ 2016 sınıflamasında yeni Grade Grup (GG) sistemi yer aldı (1,61) (Tablo 3).

Tablo 3. Grade Grup Sistemi (DSÖ 2016)

GG 1	GS ≤ 6
GG 2	GS 3+4=7
GG 3	GS 4+3=7
GG 4	GS 4+4; 3+5; 5+3=8
GG 5	GS 4+5; 5+4; 5+5= 9 veya 10

2019 ISUP ve GUPS'a göre prostat biyopsilerinde GS 7 (ISUP GG 2 ve 3) için Gleason patern 4 yüzdesini, tümörün %5'inden fazlasını oluşturuyorsa tersiyer patern 4 ve 5'in yüzdesinin ve ayrıca GS 7 ve 8 olan olgularda (GG2-4) invaziv kribriform karsinomun varlığının bildirilmesi gerektiğini önermişlerdir (62,63). Yapılan birkaç çalışma, bu özelliklerin prognostik ve klinik öneme sahip olduğunu göstermiştir. İnvaziv kanser olmadan intraduktal karsinom derecelendirilmemelidir ancak invaziv kanser olduğunda GS ile derecelendirilmelidir (1,62,63).



Şekil 2. Gleason derecelendirme sisteminin evrimi (64).

Yakın zamanda yapılan bir dizi çalışma, yapay zekaya dayalı algoritmaların, deneyimli yan dalda uzmanlaşmış üropatologlar düzeyinde prostat kanseri

derecelendirmesi yapabildiğini göstermiştir. Bu algoritmaların klinik uygulamada daha kapsamlı ve ileriye dönük olarak doğrulanmasına ihtiyaç duyulmasına rağmen, prostat kanseri derecelendirmesinde gözlemciler arası değişkenliği azaltabileceği ileri sürülmektedir (1).

2.5.9. Evreleme

Prostat kanseri, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The International Union for International Cancer Control) tümör-lenf nodu tutulumu-metastaz (TNM) malign tümörler sınıflandırmasının sekizinci baskıları ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) kanser evreleme kılavuzu kullanılarak evrelendirilmelidir (1).

Ocak 2018’de AJCC tarafından yayınlanan 8.baskıda önceki 7. baskıdan farklı olarak TNM evrelemesinde birkaç değişikliğe gidilmiştir. Evrelemede organa sınırlı hastalığın (pT2) patolojik alt sınıflandırmasını içermemesi ve pT1 evresinin bulunmaması değişiklikler arasındadır. Yedinci baskıda, pT2 hastalığın lob yaygınlığına ve lateralitesine göre alt bölümlere ayrılmaktaydı. pT2a, tümörün bir lobun yarısını veya daha azını tutması; pT2b, tümörün bir lobun yarısından fazlasını tutması ancak her iki lobu tutmaması ve pT2c, tümörün iki lobu da tutması olarak tanımlanmaktaydı (65). pT2 kategorisinin alt bölümü, ek prognostik önemi olmadığı için artık sekizinci baskıya dahil edilmemiştir (1,59,65).

Ekstraprostatik yayılım ve mesane boynuna mikroskopik invazyon için pT3a, seminal vezikül invazyonu için ise pT3b kullanılmaktadır. pT4 evresi tümörün çevre organlara ve yapılara yayılımını temsil eder (59,64-66). Ayrıca 8. baskıda histolojik derecelendirmede GS ve GG’un rapor edilmesi gerektiği bildirilmiştir (65) (Tablo 4, 5).

Tablo 4. Prostat Kanseri Patolojik TNM Evrelemesi (AJCC 2018, 8. Edisyon) (65).

Primer Tümör (pT)	
pT2:	Organa sınırlı hastalık
pT3:	Ekstraprostatik yayılım
pT3a:	Ekstraprostatik yayılım ya da mikroskopik mesane boynu invazyonu
pT3b:	Seminal vezikül invazyonu
pT4:	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar invazyonu
Bölgesel Lenf Nodları (pN)	
pNX:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1:	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (pM)	
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz var
M1a:	Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz var
M1b:	Kemik metastazı
M1c:	Diğer bölgelere metastaz var

Tablo 5. AJCC Prognostik Evre Grupları (pT sınıflandırması kullanılarak) (65, 66).

Evre I:	pT2	N0	M0	PSA < 10	GG 1	GS 3+3=6
Evre IIA:	pT2	N0	M0	PSA 10-20	GG 1	GS 3+3=6
Evre IIB:	pT2	N0	M0	PSA < 20	GG 2	GS 3+4=7
Evre IIC:	pT2	N0	M0	PSA < 20	GG 3 – 4	GS 4+3=7 ve 8
Evre IIIA:	pT2	N0	M0	PSA ≥ 20	GG 1 – 4	GS 6 – 8
Evre IIIB:	pT3 – 4	N0	M0	herhangi PSA	GG 1 – 4	GS 6 – 8
Evre IIIC:	pT2 – 4	N0	M0	herhangi PSA	GG 5	GS 9 – 10
Evre IVA:	pT2 - 4	N1	M0	herhangi PSA	GG 1 – 5	GS6-10
Evre IVB:	pT2 – 4	N0 - 1	M1	herhangi PSA	GG 1 – 5	GS6-10

2.5.10. Prognoz

Prostat kanseri tedavisi, hastalığın evresine ve tümörün derecesine bağlıdır. Tedaviyi planlamada kullanılan diğer önemli faktörler ise erkeğin yaşı ve genel sağlığı ile uygulanan tedaviler ve yan etkilerdir (59).

Radikal prostatektomi sonrası prognozu öngören en önemli patolojik kriterler GS, cerrahi sınır durumu ve organa sınırlı olmayan hastalığın varlığıdır (örn. ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı) (32). Ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi unsurları içeren patolojik evre, kanser nüksü için derecelendirmeden sonra en önemli prediktif faktördür (1).

Seminal vezikül invazyonu olan hastalarda radikal prostatektomiden sonra mortalite 6 yıl sonra % 6 ve 15 yıl sonra %15-27'dir (1).

Ekstraprostatik yayılımı olan olguların prostatektomi sonrası rekürrenslerinin yüksek olduğu izlenmiştir (67).

Cerrahi sınır pozitifliği, artan nüks riski ile ilişkilidir ancak mortalite üzerindeki etkisi hala belirsizdir. Aynı şekilde prostat kanserinin hacminin de prognostik rolü hala tartışmalıdır (1).

Yapılan çalışmalara göre perinöral invazyonlu olguların ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği dahil olmak üzere kötü prognostik özelliklere sahip olma olasılığı daha yüksek bulundu ve perinöral invazyonlu olguların daha kısa nüksüz sağkalıma sahip olduğu bildirildi (68).

Lenfovasküler invazyon, esas olarak yüksek dereceli kanserlerde görülür ve rekürrens bağımsız bir göstergesidir (69).

TMPRSS2-ETS füzyonu, PCA-3 aşırı ekspresyonu, ileri yaşta olmak, anöploidi ve yüksek mikrodamar dansitesi gibi parametreler de prognostik belirleyicilerdir ancak yüksek GS, yüksek serum PSA değeri ve ileri evre kadar önemli değildirler (24).

Ki-67 doğrulanmış en iyi prognostik belirteçtir. Proliferasyon indeksi değişkenlik gösterdiğinden risk gruplarını tanımlamak için çoğu çalışmada eşik değer % 5–10 arasında önerilmektedir. PTEN kaybının da PA’da kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

2.6. Siklin D1

Leland Hartwell, Tim Hunt ve Paul Nurse, 2001 yılında hücre döngüsünü düzenleyen SBK'leri ve siklinleri keşfetti. Memeli hücre döngüsü düzenlemesinde yer alan faktörlerin ve kofaktörlerin tanımlanması ile hücre döngüsü boyunca ilerlemenin SBK'ler tarafından yönlendirildiği yönünde görüş ortaya çıkmıştır (70). SBK'ler, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi kontrol eden bir serin/treonin kinaz ailesidir. SBK'lerin siklinler olarak bilinen düzenleyici alt birimleri, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi düzenleyen spesifik proteinlerin kontrol noktası olarak işlev görmek için katalitik ortaklarıyla kompleksler oluştururlar. İnsan hücrelerinde yaklaşık 11 siklin vardır (5).

SBK'ye bağlanan siklin bileşeni, kinaz aktivitesini aktive eder ve G₁ fazı sırasında, Siklin D (Siklin D1, D2 veya D3), SBK4 veya SBK6'ya bağlanır. Siklin D-SBK4/6'nın başlıca hedefleri, siklin D-SBK4/6 tarafından monofosforile hale gelen

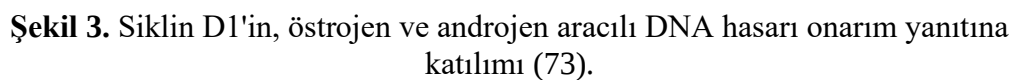
pRb ve pRb ile ilişkili protein p130'dur (70). Büyüme faktörü reseptörü aktivasyonu ve integrinden türetilen adezyon sinyali dahil olmak üzere ekstrasellüler sinyaller, siklin D transkripsiyonunu, translasyonunu ve protein bozulmasını etkiler, böylece mitojenik, farklılaşma ve bağlanma sinyalleşmesini hücre döngüsü mekanizmasıyla bütünleştirir (7). D-tipi siklinlerin ekspresyonu, aktivasyonu, dağılımı, stabilizasyonu ve bozulması, normal hücrelerde açık/kapalı mitojenik sinyallere yanıt olarak sıkı bir şekilde kontrol edilir (6). Reseptörle aktive olan Ras sinyal yolları, üç mekanizma ile siklin D birikimine yol açar: gen transkripsiyonu, toplanma ve siklin D-SBK kompleksinin stabilizasyonu. Ras-Raf-1-mitojenle aktive olan protein kinaz (MEK) ve ekstrasellüler sinyalle ilişkili protein kinaz (ERK) yolu hem siklin D transkripsiyonunu indükler hem de siklin D-SBK birleşmesini destekler (71).

Siklin D1, hem normal hem de neoplastik hücrelerde hücre siklusunun büyüme (G1) fazından sentez (S) fazına geçişte yer alan kısa ömürlü bir nükleer protein olarak tanımlanmıştır (8). Ayrıca hücrel göç, DNA hasarı tepkisi ve onarımı ve kromozom stabilitesinde de görevlidir (5). Siklin D1; hücre siklusunun önemli bir elemanıdır ve 11q13 kromozomunda yer alan Siklin D1 (CCND1) geninde kodlanır. Hücre siklusunda SBK4 ve 6 ile etkileşip, G1'den S'ye ilerlemeyi sağlayan retinoblastom proteinini (pRb) fosforile eder (9). Siklin D1/SBK4 ve SBK6 kompleksleri ayrıca pRb fosforilasyonundan bağımsız yollarla proliferasyonu düzenleyebilir (10). Siklin D1/SBK4 ve SBK6'nın Smad3 üzerinde Thr-8, Thr-178 ve Ser-212'de fosforilasyonu indüklediği ve bunun Smad3 transkripsiyonunun inhibisyonuna ve bunun sonucunda ortaya çıkan antiproliferatif fonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (10).

Aynı zamanda, Siklin D1 önemli bir proto-onkogendir. Siklin D1'in aşırı ekspresyonu hücre siklusunda G1'in ksalmasına yol açar ve anormal hücre proliferasyonuna neden olup potansiyel onkojenik etkileri olan lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (9). Hücre döngüsüne ek olarak, pRb-inaktive edici fonksiyonu, transkripsiyon düzenlemesinde rol oynaması, hücre göçünü teşvik etmesi, farklılaşmayı inhibe etmesi ve enerji dengesini kontrol etmesi kanser oluşumunu kolaylaştıran özellikleridir (14).

Birçok tümörde, Siklin D1'in aşırı eksprese edildiği veya amplifiye edildiği ve çoğunlukla kötü prognoz ve lenf nodu metastazıyla ilişkili olduğu izlenmiştir (9).

Bazı araştırmalarda da yüksek Siklin D1 ekspresyonuna sahip prostat tümörlerinin daha agresif seyrettiği bildirilmiştir (18). Drobnjak ve ark.'nın çalışmasında metastatik prostat tümörlerinin; primer tümörlere göre artan Siklin D1 ekspresyonuna sahip olduğu izlenmiştir (72).

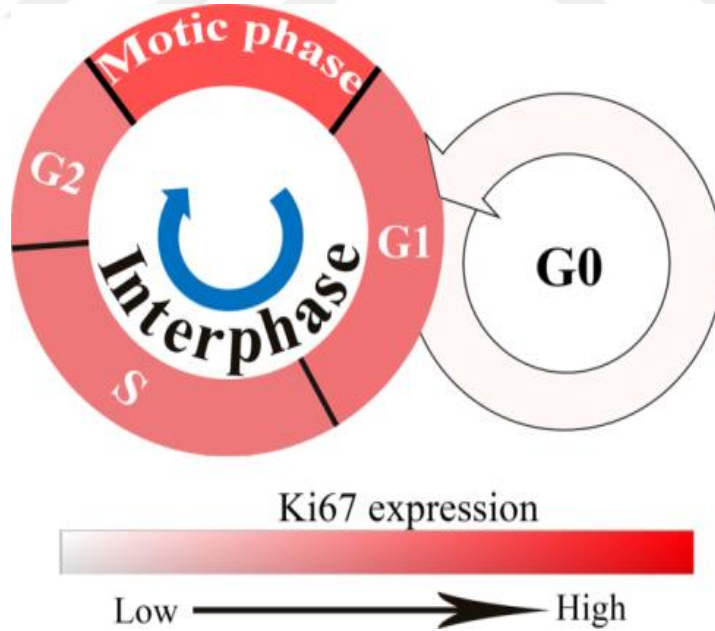


Siklin D1'in daha agresif bir prostat kanseri fenotipini gösterebileceği ve özellikle PSA'nın spesifik olmayan doğası nedeniyle belki de yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği de ileri sürülmektedir (19).

2.7. Ki-67

Ki-67 ilk olarak 1983 yılında Gerdes ve ark. tarafından Hodgkin lenfoma hücre çekirdeklerinde bir antijen olarak tanımlanan (74) somatik hücre proliferasyonu ile sıkı ilişkili olan nükleer ve nükleolar bir proteindir (75). Ki-67, insanlarda 10q26.2 kromozomuna MKI-67 gen haritalaması ile kodlanan nonhiston proteindir ve toplam ekson sayısı 16'dır (76).

Ki-67 nonhiston nükleer proteini hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) eksprese edilip, dinlenme (G0) fazında eksprese edilmez. G1 fazının ortasında çoğalan hücrelerde eksprese edilir, S ve G2 boyunca seviyesi artar ve hücre döngüsünün M fazında pik yapar (77,78). M fazının sonunda hızla katabolize olur ve G0'da eksprese edilmez. Böylece büyüme fonksiyonu olan hücre popülasyonunu belirlemek için mükemmel bir belirteçtir (20) (Şekil 4).



Şekil 4. Hücre döngüsünün farklı evrelerindeki Ki-67 ekspresyonu. Ki-67; G1, S, G2 ve mitotik fazlar sırasında eksprese edilir, ancak G0 evresinde eksprese edilmez. Ki-67 seviyeleri G1 ve S fazlarında düşüktür. Mitotik fazda ise pik yapar. Kırmızı rengin derinliği Ki-67 ekspresyonunu temsil eder, kırmızı renk ne kadar koyuysa o kadar yüksek eksprese olur (79).

İmmünohistokimyasal olarak boyanan Ki-67 antijenine karşı oluşan monoklonal antikorların birçok kanserde agresiflikle ve hastalığın seyri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21). Proliferasyon indeksi immünohistokimyasal yöntem kullanılarak Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Agresif tümörlerde bu oran yükselmiştir. Yüksek Ki-67 oranı meme, malign melanom, akciğer, böbrek, prostat kanseri, özofagus, non-Hodgkin lenfoma, glial tümörler gibi çok sayıda tümörde kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (2).

Ki-67'nin proliferasyon belirteci olarak prostat kanserinin en güvenilir biyolojik belirteci olduğu ve hem BPH'den ayırt etmede hem de tedaviye yanıtı tahmin etmede yararlı olabileceği bildirilmiştir (2). Bilinen prognostik belirteçlerden olan patolojik evre ve GS ile beraber Ki-67'nin de progresyonsuz sağkalımda bağımsız risk etkeni olduğu ileri sürülmektedir (22). Ki-67, cerrahi, radyoterapi veya hormon tedavisi alan prostat kanseri olgularında da prognostik bir değeri gösterilmiş tümör proliferasyonunu gösteren bir proteindir (22).

Ki-67 proliferatif indeksi, patolojik evreleri pT3/pT4 olan olgularda pT2'ye kıyasla ve ayrıca seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik yayılımı olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Ki-67 proliferatif indeksinde düşük dereceli olgulardan yüksek dereceli olgulara doğru istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir (78).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Olgu Seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2016-2022 yılları arasında tanı almış 70 PA, 25 YDPİN, 20 BPH olguları çalışmaya dahil edildi. PA olguları; 21 olgu GS 6, 25 olgu GS 7 ve 24 olgu GS ≥ 8 olarak GS'ü en iyi temsil edecek olgular seçildi. Olguların verileri, hastane sisteminden elektronik olarak retrospektif taranarak ve patoloji raporlarından elde edildi. Seçilen olguların Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivindeki H&E boyalı kesitleri çıkarılarak, 2022 DSÖ'ye göre GS, GG ve patolojik tümör evresi (pT) yönünden tekrar değerlendirildi. Arşivden çıkarılan H&E boyalı kesitler ve parafin bloklar tümörü en iyi temsil edecek alanları içerecek şekilde seçildi. BPH tanılı TUR materyalleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Seçilen olgulara ait parafin bloklar immünohistokimyasal yöntem ile Siklin D1 ve Ki-67 ile boyandı.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara 4 μ m kalınlığında kesitler alındı. Lizinli lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 °C'de 1 saat etüvde bekletildi. Dako-Omnis tam otomatize boyama cihazında Agilent primer antikorları ve kitleri ile Ki-67 (Monoklonal Mouse, Klon MIB-1, kullanıma hazır, Danimarka) ve Siklin D1 (Monoklonal Rabbit, Klon EP12, kullanıma hazır, USA) antikorları kullanılarak boyamalar gerçekleştirildi. Pozitif dış kontrol olarak Ki-67 ve Siklin D1 için tonsil dokusu kullanıldı. Boyama işlemi biten lamalar daha sonra alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez ksilenden geçirildi ve Entellan Mounting Medium marka balzam ile kapama işlemi yapıldı.

3.3. Siklin D1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Değerlendirmede nükleer boyanma pozitif kabul edildi. PA, BPH ve YDPİN olgularında en yüksek boyanma alanları dikkate alınarak, boyanma oranları yüzde olarak verildi.

Buna göre;

- Boyanma yoksa=0 (negatif),
- %1-10 boyanma=1+,
- %11-50 boyanma=2+,
- %51-100 boyanma=3+ olarak skorlandı.

3.4. Ki-67 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Değerlendirmede nükleer boyanma pozitif kabul edildi. PA, BPH ve YDPİN olgularında en yüksek boyanma alanları dikkate alınarak, boyanma oranları yüzde olarak verildi.

Buna göre;

- Boyanma yoksa=0 (negatif),
- %1-10 boyanma=1+,
- %11-50 boyanma=2+,
- %51-100 boyanma=3+ olarak skorlandı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler Windows için geliştirilmiş SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde dağılımları) ve hipotez testleri ile veriler analiz edildi.

PA, YDPİN ve BPH grupları arasındaki ilişki Student t Testi kullanılarak değerlendirildi. Tümör olgularına ait klinikopatolojik veriler ile Ki-67 ve Siklin D1 ekspresyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Mann Whitney U, Pearson Ki kare ve Post hoc testleri kullanıldı. Spearman korelasyon analizleri ile değişkenler arasındaki korelasyon belirlendi. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.12.2021 tarihinde 365 sayılı rapor ile çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmamıza 70 PA, 25 YDPİN ve 20 BPH olguları dahil edildi. PA olguları tamamen radikal prostatektomi materyalleri olup, BPH olgularının tamamı TUR materyalleriydi. YDPİN olguları ise radikal prostatektomi materyallerinde tümöre komşu alanlardan seçildi.

Yaş aralıkları PA olgularında 45-79 (ortalama 65,02), YDPİN olgularında 45-71(ortalama 63,56), BPH olgularında 56-84 (ortalama 69,15) olarak saptandı. PA olgularının 36 (%51,4)'sı 65 yaş ve üzeri olup, 34 (% 48,6)'ü 65 yaşın altındaydı.

PA olgularının GS toplamı (3+3), (3+4), (4+3), (4+4), (3+5), (4+5), (5+4) olmak üzere sırasıyla 21 (% 30), 13 (% 18,6), 12 (% 17,1), 11 (% 15,7), 1 (% 1,4), 10 (% 14,2), 2 (% 2,9) olarak dağılım göstermekteydi. İstatistiksel çalışma için Gleason derecelendirmesi; düşük derece (GS 6), orta derece (GS 7) ve yüksek derece (GS 8-10) olarak üç gruba ayrıldı. Olguların GG'leri; 21 (% 30) GG1 olgusu, 13 (% 18,6) GG2 olgusu, 12 (% 17,1) GG3 olgusu, 12 (% 17,1) GG4 olgusu, 12 (% 17,1) GG5 olgusu olarak dağılım göstermekteydi.

pT evresi dağılımları ise; pT2, pT3a, pT3b olarak sırasıyla 27 (% 38,6), 22 (% 31,4), 21 (% 30) olarak izlendi. PA olgularına ait klinikopatolojik özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Prostat Adenokarsinomu olgularının klinikopatolojik özellikleri

Yaş (70)	Sayı (%)
<65	34 (48,6)
≥65	36 (51,4)
Gleason Skor (70)	Sayı (%)
6	21 (30,0)
7	25 (35,7)
8	12 (17,1)
9	12 (17,1)
10	-
Grade Grup (70)	Sayı (%)
1	21 (30,0)
2	13 (18,6)
3	12 (17,1)
4	12 (17,1)
5	12 (17,1)
Lenfovasküler invazyon (70)	Sayı (%)
Var	18 (25,7)
Yok	52 (74,3)
Perinöral invazyon (70)	Sayı (%)
Var	60 (85,7)
Yok	10 (14,3)
Seminal Vezikül invazyonu (70)	Sayı (%)
Var	21 (30)
Yok	49 (70)
pT Evresi (70)	Sayı (%)
pT2	27 (38,6)
pT3a	22 (31,4)
pT3b	21 (30,0)

PA olgularıyla klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında; GS ile pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$ Pearson ki-kare) (Tablo 7). Ayrıca GS ile perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve veziküla seminalis invazyonu arasında da anlamlı ilişki izlendi (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,002$, $p<0.001$, Pearson ki-kare) (Tablo 8-10).

Tablo 7. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve pT evresi ilişkisi

		pT Evresi		p değeri
		2 (%)	3a,3b (%)	
Gleason Skor	6	15 (55,6)	6 (14,0)	<0,001
	7	9 (33,3)	16 (37,2)	
	8-10	3 (11,1)	21 (48,8)	

Tablo 8. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve perinöral invazyon ilişkisi

		Perinöral İnvazyon		p değeri
		Yok (%)	Var (%)	
Gleason Skor	6	7 (70,0)	14 (23,3)	0,011
	7	2 (20,0)	23 (38,3)	
	8-10	1 (10,0)	23 (38,3)	

Tablo 9. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve lenfovasküler invazyon ilişkisi

		Lenfovasküler İnvazyon		p değeri
		Yok (%)	Var (%)	
Gleason Skor	6	20 (38,5)	1 (5,6)	0,002
	7	20 (38,5)	5 (27,8)	
	8-10	12 (23,1)	12 (66,7)	

Tablo 10. Prostat Adenokarsinomu olgularında Gleason Skor ve seminal vezikül invazyonu ilişkisi

		Seminal Vezikül İnvazyonu		p değeri
		Yok (%)	Var (%)	
Gleason Skor	6	21 (42,9)	0 (0,0)	<0,001
	7	20 (40,8)	5 (23,8)	
	8-10	8 (16,39)	16 (76,2)	

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.2.1. Siklin D1 Ekspresyonu

Siklin D1 ile PA olgularında yaygın nükleer pozitiflik yanı sıra bazı olgularda sitoplazmik boyanma izlenirken, YDPİN ve BPH olgularında nükleer boyanma saptandı. Olgular nükleer ekspresyon oranlarına göre değerlendirildi. Buna göre; Siklin D1 ekspresyonu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. (p=0,723; Pearson ki-kare) (Tablo 11).

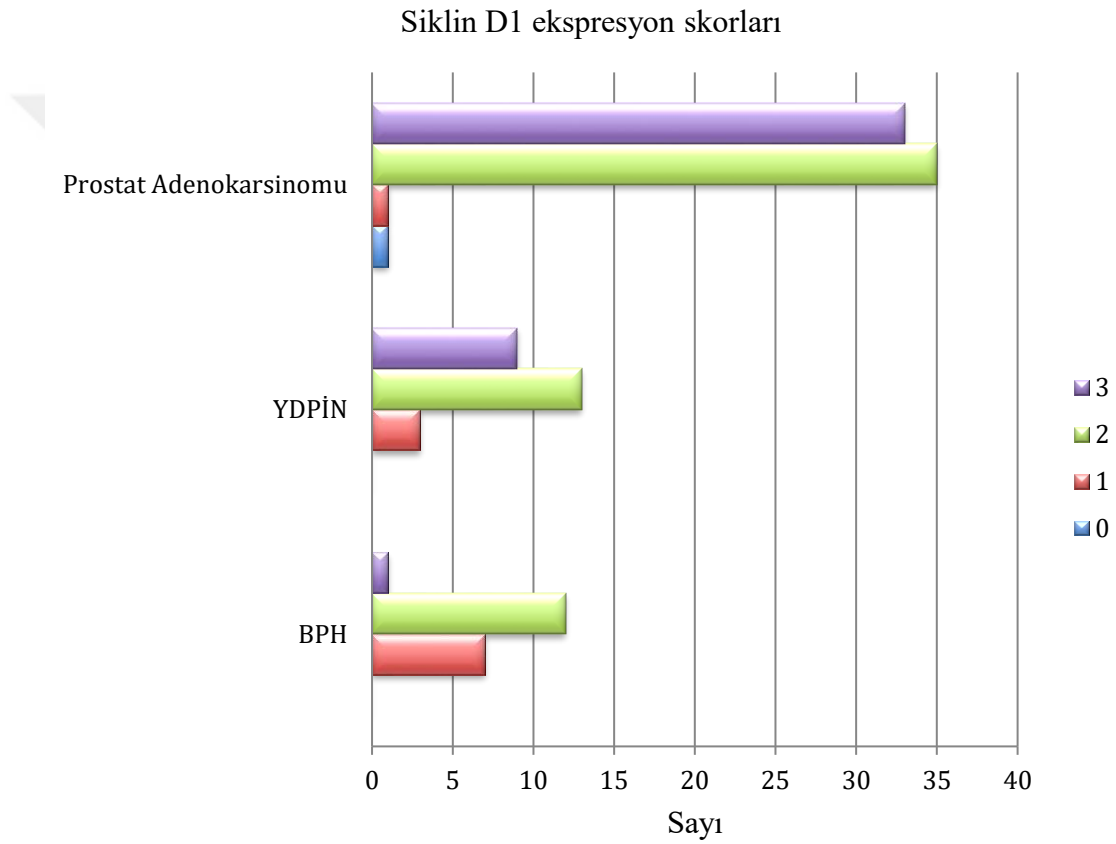
Tablo 11. Olgu grupları arasında Siklin D1 ekspresyonu dağılımı

	Siklin D1 ekspresyonu		p değeri
	Negatif (%)	Pozitif (%)	
BPH	0 (0,0)	20 (100,0)	0,723
YDPİN	0 (0,0)	25 (100,0)	
PA	1 (1,4)	69 (98,6)	

Siklin D1 ile PA olgularında boyanma skoruna göre; 1 (%1,4) olguda düşük (1+) ekspresyon 35 (%50) olguda orta derece (2+) ekspresyon, 33 (%47,1) olguda güçlü (3+) ekspresyon izlenmekteydi. Sadece 1 (%1,4) olguda boyanma izlenmedi. YDPİN olgularının 3 (%12)'ünde düşük (1+), 13 (%52)'ünde orta derece (2+), 9 (%36)'unda güçlü (3+) ekspresyon izlendi. BPH olgularında ise 7 (%35) olguda düşük (1+), 12 (%60) olguda orta derece (2+), 1 (%5) olguda güçlü (3+) ekspresyon görüldü (Tablo 12) (Şekil 5). Siklin D1 ekspresyon skoru ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,001) (Pearson ki-kare).

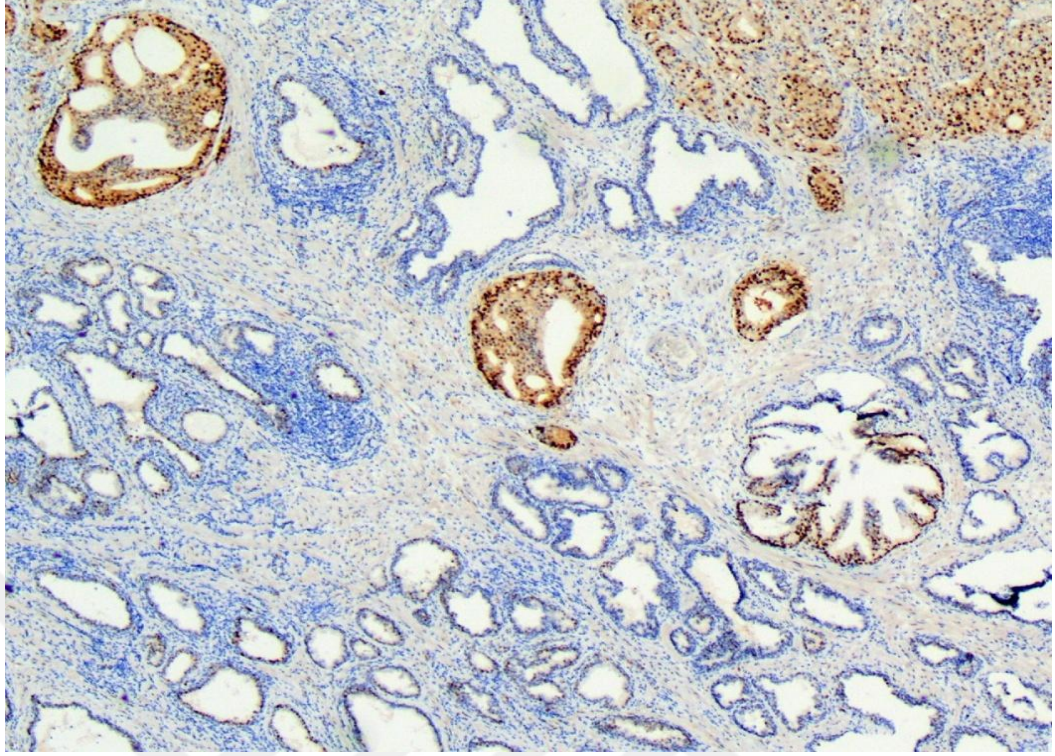
Tablo 12. Olgu grupları arasında Siklin D1 ekspresyon skoru dağılımı

	Siklin D1 ekspresyon skoru				p değeri
	0 (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	
BPH	0 (0,0)	7 (35,0)	12 (60,0)	1 (5,0)	<0,001
YDPİN	0 (0,0)	3 (12,0)	13 (52,0)	9 (36,0)	
PA	1 (1,4)	1 (1,4)	35 (50,0)	33 (47,1)	

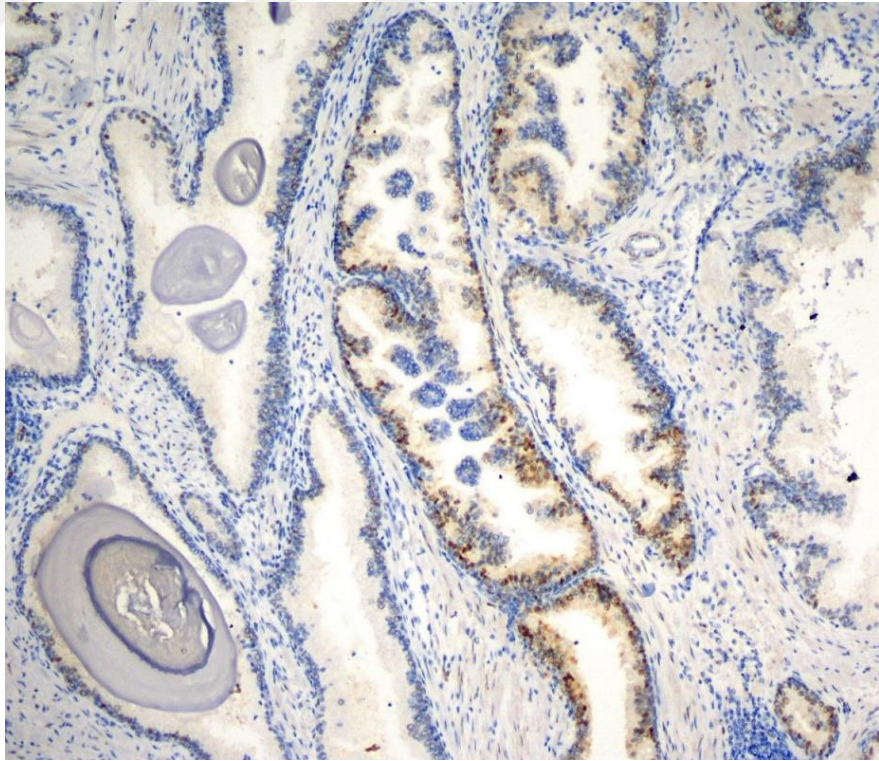


Şekil 5. Olgu grupları arasında Siklin D1 ekspresyon skoru dağılımı

Siklin D1 ekspresyon skorunun olgu grupları arasındaki ilişkisine bakıldığında; PA ile YDPİN ve BPH olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,016$, Student T testi). YDPİN ve BPH grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). PA, YDPİN ve BPH olgularında Siklin D1 ekspresyonları Resim 1 ve 2’de izlenmektedir.



Resim 1. Prostat adenokarsinomu alanında (sağ üst, orta ve sol üst) güçlü (3+), yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (sağ orta) alanında orta (2+), benign prostat glandlarında (sol alt ve sağ alt) zayıf (1+) Siklin D1 ekspresyonu (DABx40).



Resim 2. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi alanında orta derecede (2+), benign prostat glandlarında zayıf (1+) Siklin D1 ekspresyonu (DABx100).

PA olgularında Siklin D1 ekspresyon skoru ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 13).

Siklin D1 ekspresyon skoru ile PA olgularının yaşları karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzeri 36 olgu olup, bu olguların 1 (% 2,7)'i 1+, 16 (%44,4)'sı 2+, 19 (%52,7)'u 3+ ekspresyon gösterdi. 65 yaş altı 34 adet olgu olup 1 (% 2,9)'inde boyanma izlenmemiş olup, 19 (% 55,8)'unda 2+, 14 (% 41,1)'ünde 3+ boyanma izlendi. 65 yaş altı olgularda 1+ boyanma görülmedi. 65 yaş ve üzeri olgularda daha yüksek oranda 3+ ekspresyon izlenmesine rağmen Siklin D1 ekspresyon skoru ile PA olgularının yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,398$). Ayrıca yaş ve Siklin D1 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmadı (Spearman korelasyon testi, $p=0,352$; $r=0,113$).

Siklin D1 ekspresyon skoru ile GS karşılaştırıldığında düşük dereceli (GS 6) 1 (%4,8) olguda 1+ ekspresyon, 15 (%71,4) olguda 2+ ekspresyon, 5 (%23,8) olguda 3+ ekspresyon izlendi. Orta dereceli (GS 7) 9 (%36) olguda 2+ ekspresyon, 16 (%64) olguda 3+ ekspresyon izlendi. Yüksek dereceli (GS 8-10) 1 (%4,2) olguda boyanma izlenmezken 11 (%45,8) olguda 2+ ekspresyon 12 (%50) olguda ise 3+ boyanma görüldü (Şekil 6). Siklin D1 ekspresyon skoru ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken (Pearson ki kare, $p=0,082$) Spearman korelasyon testine göre anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,022$; $r=0,273$).

pT ve Siklin D1 ekspresyon skoru arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; düşük pT (pT2) grubundaki 1 (%3,7) olguda 1+, 14 (%51,9) olguda 2+, 12 (%44,4) olguda 3+ ekspresyon izlenmiş olup tüm olgularda boyanma izlendi. Yüksek pT (pT3a, pT3b) grubundaki , 21 (%48,8) olguda 2+, 21 (%48,8) olguda 3+ ekspresyon izlenmiş olup, 1 (%2,3) olguda boyanma izlenmemiştir. Yüksek pT (pT3a, pT3b) grubundaki olgularda 3+ boyanma oranı daha yüksek olarak bulunmasına rağmen Siklin D1 ekspresyon skoru ile pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,509$). Siklin D1 ekspresyonu ile pT evresi arasında korelasyon saptanmadı (Spearman korelasyon testi, $p=0,642$; $r=0,056$).

Lenfovasküler invazyon ile Siklin D1 ekspresyon skoru ile arasındaki ilişki incelendiğinde; lenfovasküler invazyonun olduğu 6 (%33,3) olguda 2+, 11 (%61,1) olguda 3+ boyanma izlenirken, 1 (%5,6) olguda boyanma izlenmemiştir.

Lenfovasküler invazyonun olmadığı 1 (%1,9) olguda 1+, 29 (%55,8) olguda 2+, 22 (%42,3) olguda 3+ boyanma izlendi. Lenfovasküler invazyonun olduğu PA olgularında daha yüksek oranda 3+ boyanma izlenmesine rağmen Siklin D1 ekspresyon skoru ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,134$). Ayrıca iki parametre arasında korelasyon da saptanmadı (Spearman korelasyon testi, $p=0,247$; $r=0,140$).

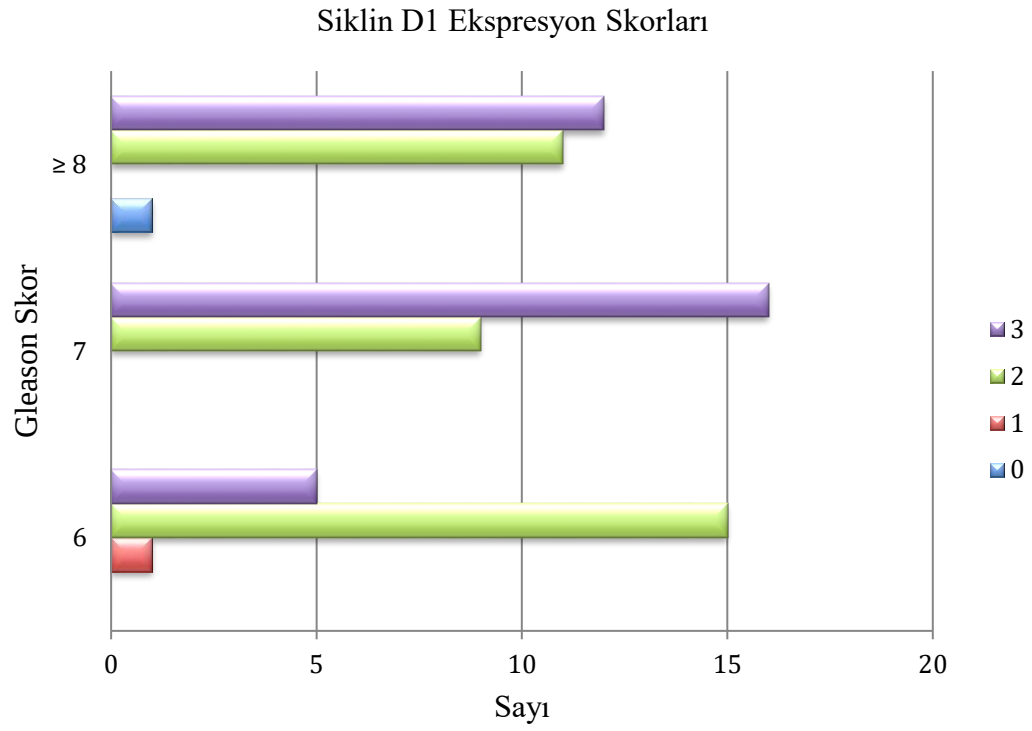
Perinöral invazyon ile Siklin D1 ekspresyon skoru ile arasındaki ilişki incelendiğinde; perinöral invazyonun olduğu 1 (%1,7) olguda 1+, 30 (%50) olguda 2+, 28 (%46,7) olguda 3+ boyanma izlenirken, 1 (%1,7) olguda boyanma izlenmemiştir. Perinöral invazyonun olmadığı 5 (%50) olguda 2+, 5 (%50) olguda 3+ boyanma izlendi. Siklin D1 ekspresyon skoru ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,950$). Ayrıca iki parametre arasında korelasyon saptanmadı (Spearman korelasyon testi, $p=0,777$; $r=0,035$).

Seminal vezikül invazyonunun olduğu 9 (%42,9) olguda 2+, 11 (%52,4) olguda 3+ boyanma izlenirken, 1 (%4,8) olguda boyanma izlenmemiştir. Seminal vezikül invazyonunun olmadığı 1 (%2) olguda 1+, 26 (%53,1) olguda 2+, 22 (%44,9) olguda 3+ boyanma izlendi. Siklin D1 ekspresyon skoru ile seminal vezikül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,356$). Ayrıca Spearman korelasyon testi ile korelasyon saptanmadı ($p=0,670$; $r=0,052$).

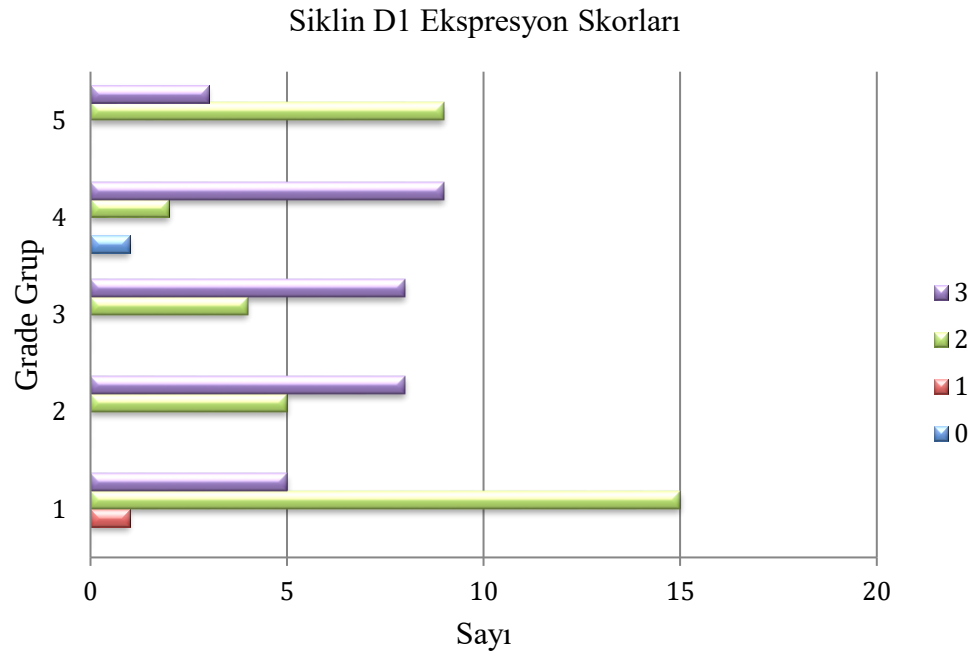
GG ile Siklin D1 ekspresyon skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; GG 1 olan 1 (%4,8) olguda 1+, 15 (%71,4) olguda 2+, 5 (%23,8) olguda 3+ boyanma izlendi. GG 2 olan 5 (%38,5) olguda 2+, 8 (%61,5) olguda 3+ boyanma izlendi. GG 3 olan 4 (%33,3) olguda 2+, 8 (%66,7) olguda 3+ boyanma izlendi. GG 4 olan 2 (%16,7) olguda 2+, 9 (%75) olguda 3+ boyanma izlenmiş olup 1 (%8,3) olguda boyanma izlenmemiştir. GG 5 olan 9 (%75) olguda 2+, 3 (%25) olguda 3+ boyanma izlendi (Şekil 7). Grade Grup ve Siklin D1 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Pearson ki kare, $p=0,044$). Bununla birlikte iki parametre arasında korelasyon saptanmadı (Spearman korelasyon testi, $p=0,247$; $r=0,140$) (Tablo 13). Prostat adenokarsinomu olgularının farklı GG'lere göre Siklin D1 ekspresyon skorları Resim 3-8'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Siklin D1 ekspresyon skoru ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

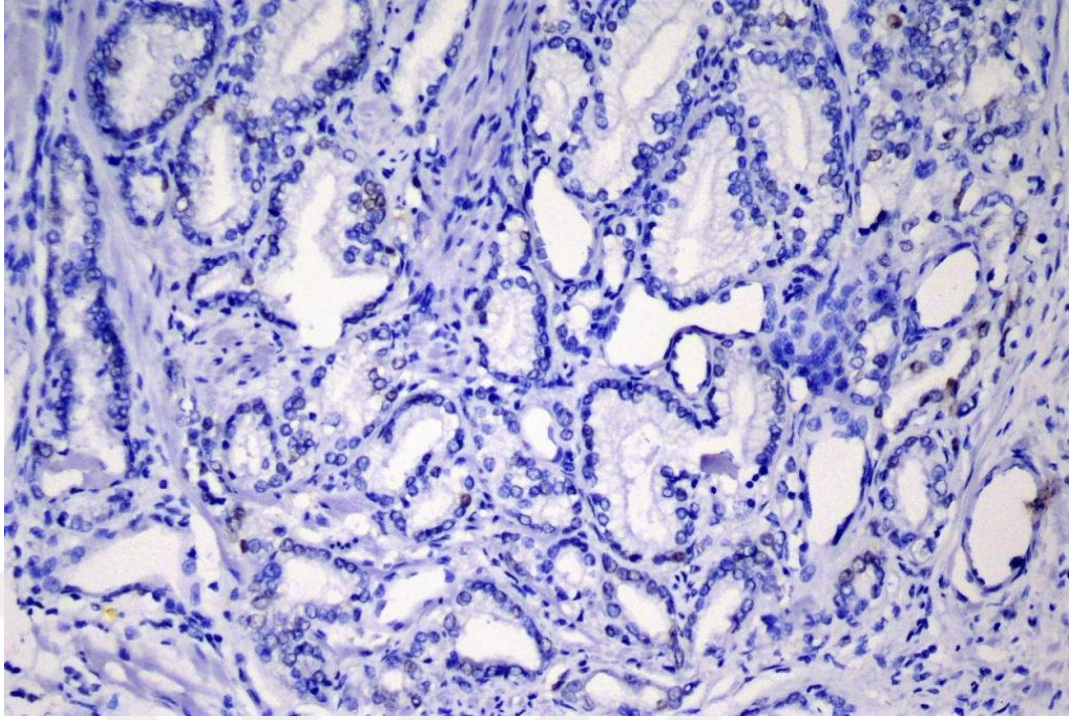
			Siklin D1 ekspresyon skoru				p değeri
		Toplam	(-) s (%)	1+ s (%)	2+ s (%)	3+ s (%)	
Yaş	<65	34	1 (2,9)	0 (0,0)	19 (55,8)	14 (41,1)	0,398
	≥65	36	0 (0,0)	1 (2,7)	16 (44,4)	19 (52,7)	
Gleason Skor	6	21	0 (0,0)	1 (4,8)	15 (71,4)	5 (23,8)	0,082
	7	25	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (36,0)	16 (64,0)	
	≥ 8	24	1 (4,2)	0 (0,0)	11 (45,8)	12 (50,0)	
pT Evresi	pT2	27	0 (0,0)	1 (3,7)	14 (51,9)	12 (44,4)	0,509
	pT3a,3b	43	1 (2,3)	0 (0,0)	21 (48,8)	21 (48,8)	
Lenfovasküler invazyon	Var	18	1 (5,6)	0 (0,0)	6 (33,3)	11 (61,1)	0,134
	Yok	52	0 (0,0)	1 (1,9)	29 (55,8)	22 (42,3)	
Perinöral invazyon	Var	60	1 (1,7)	1 (1,7)	30 (50,0)	28 (46,7)	0,950
	Yok	10	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (50,0)	5 (50,0)	
Seminal Vezikül invazyonu	Var	21	1 (4,8)	0 (0,0)	9 (42,9)	11 (52,4)	0,356
	Yok	49	0 (0,0)	1 (2,0)	26 (53,1)	22 (44,9)	
Grade Grup	1	21	0 (0,0)	1 (4,8)	15 (71,4)	5 (23,8)	0,044
	2	13	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (38,5)	8 (61,5)	
	3	12	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (33,3)	8 (66,7)	
	4	12	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (16,7)	9 (75,0)	
	5	12	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (75,0)	3 (25,0)	



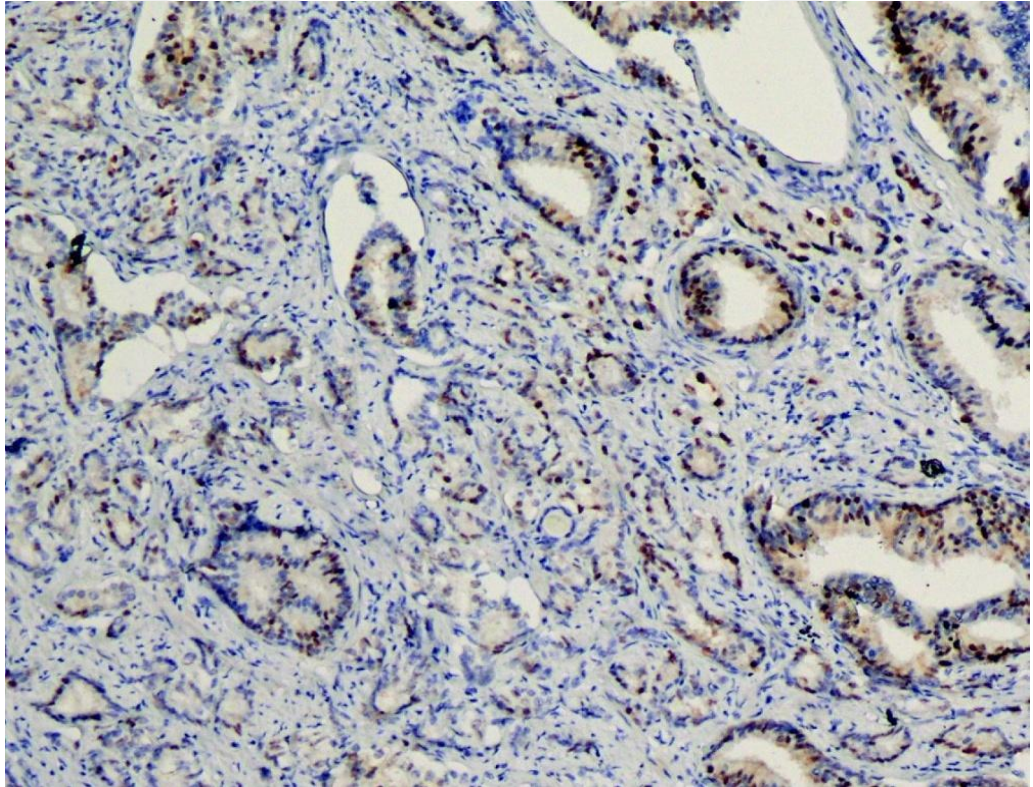
Şekil 6. Prostat Adenokarsinomu olgularında Siklin D1 ekspresyon skoru ve Gleason Skor dağılımı



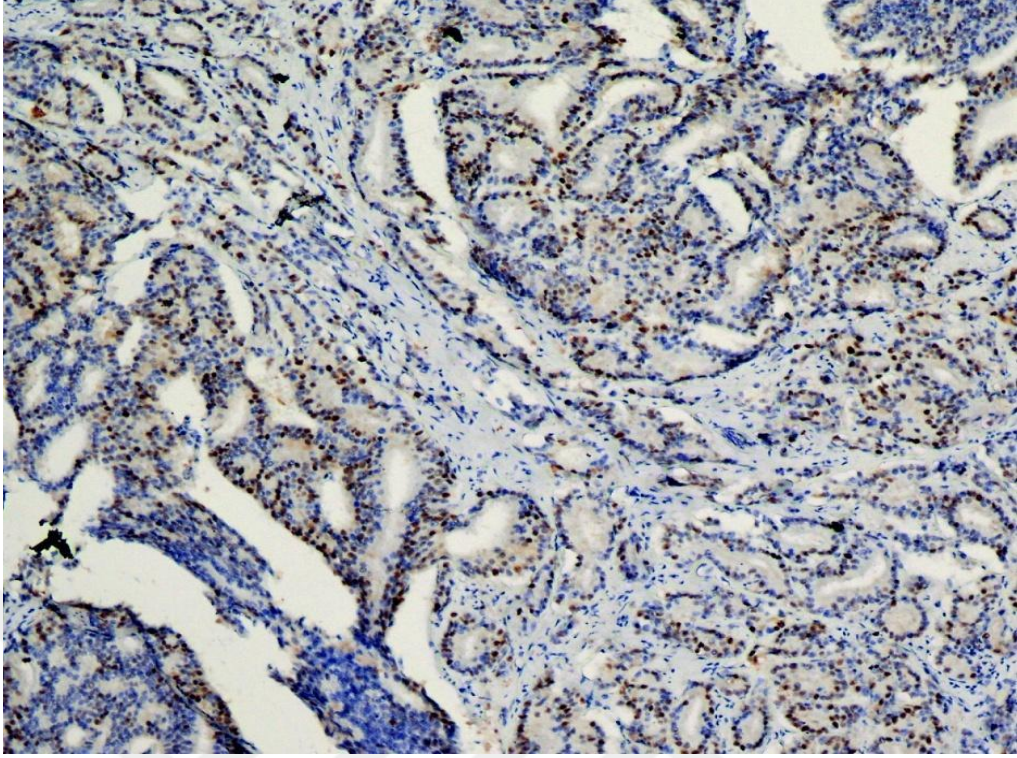
Şekil 7. Prostat Adenokarsinomu olgularında Siklin D1 ekspresyon skoru ve Grade Grup dağılımı



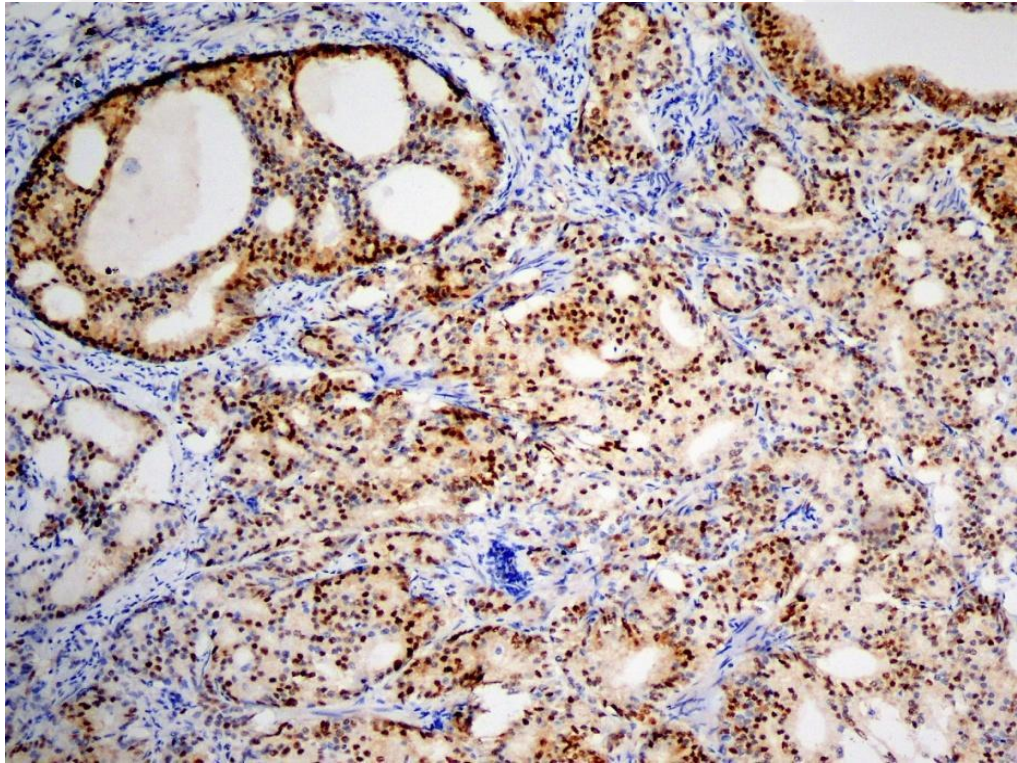
Resim 3. Grade Grup 1 (Gleason Skor 3+3) prostat adenokarsinomu olgusunun 1+ Siklin D1 ekspresyonu (DABx200).



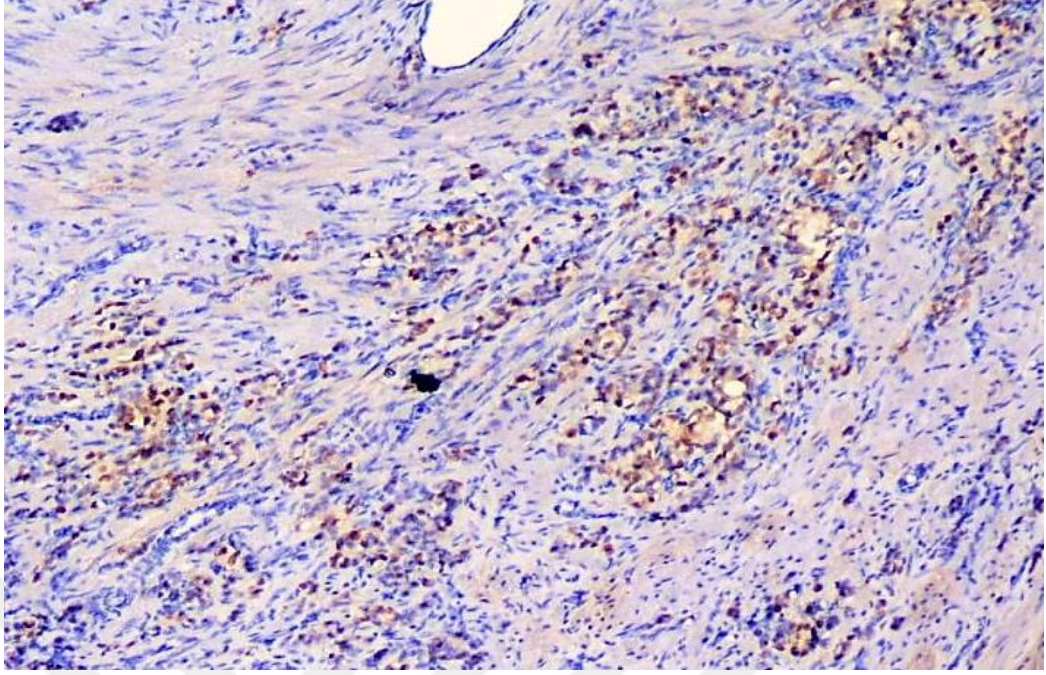
Resim 4. Grade Grup 2 (Gleason Skor 3+4) prostat adenokarsinomu olgusunun 2+ Siklin D1 ekspresyonu (DABx100).



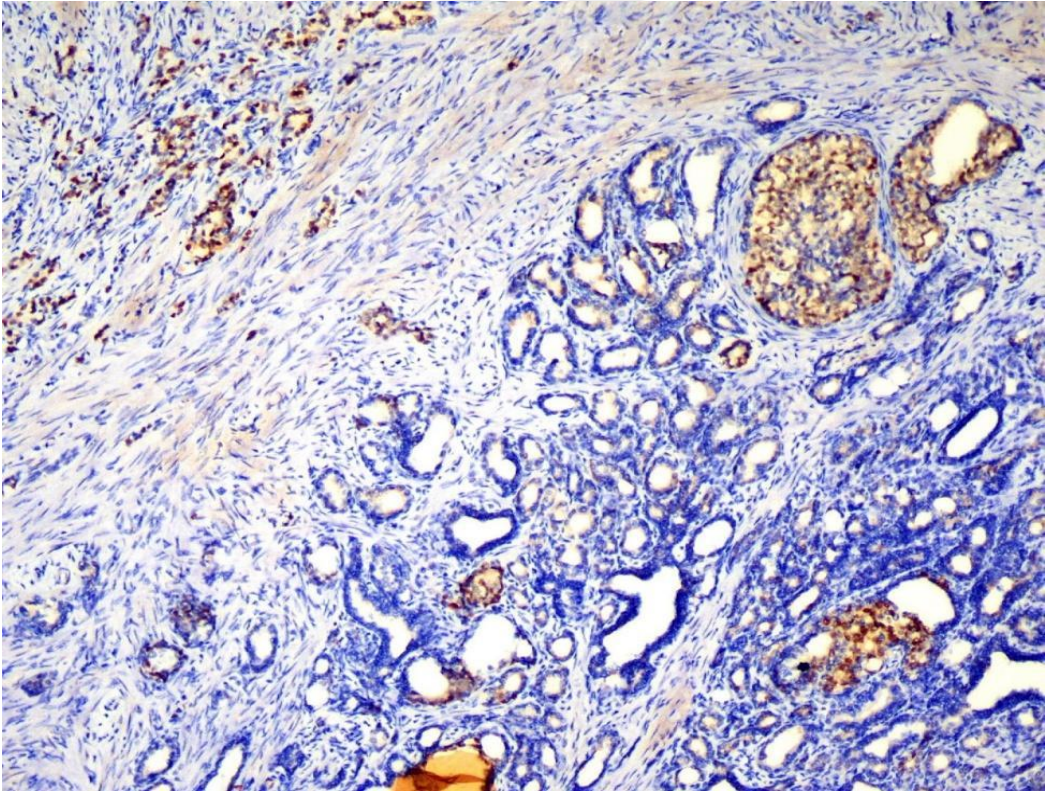
Resim 5. Grade Grup 3 (Gleason Skor 4+3) prostat adenokarsinomu olgusunun 3+ Siklin D1 ekspresyonu (DABx100).



Resim 6. Grade Grup 4 (Gleason Skor 4+4) prostat adenokarsinomu olgusunun 3+ Siklin D1 ekspresyonu (DABx100).



Resim 7. Grade Grup 5 (Gleason Skor 4+5) prostat adenokarsinomu olgusunun 2+ Siklin D1 ekspresyonu (DABx100).



Resim 8. Grade Grup 5 (Gleason Skor 5+4) prostat adenokarsinomu olgusunun 3+ Siklin D1 ekspresyonu ve seminal vezikül invazyonu (DABx100).

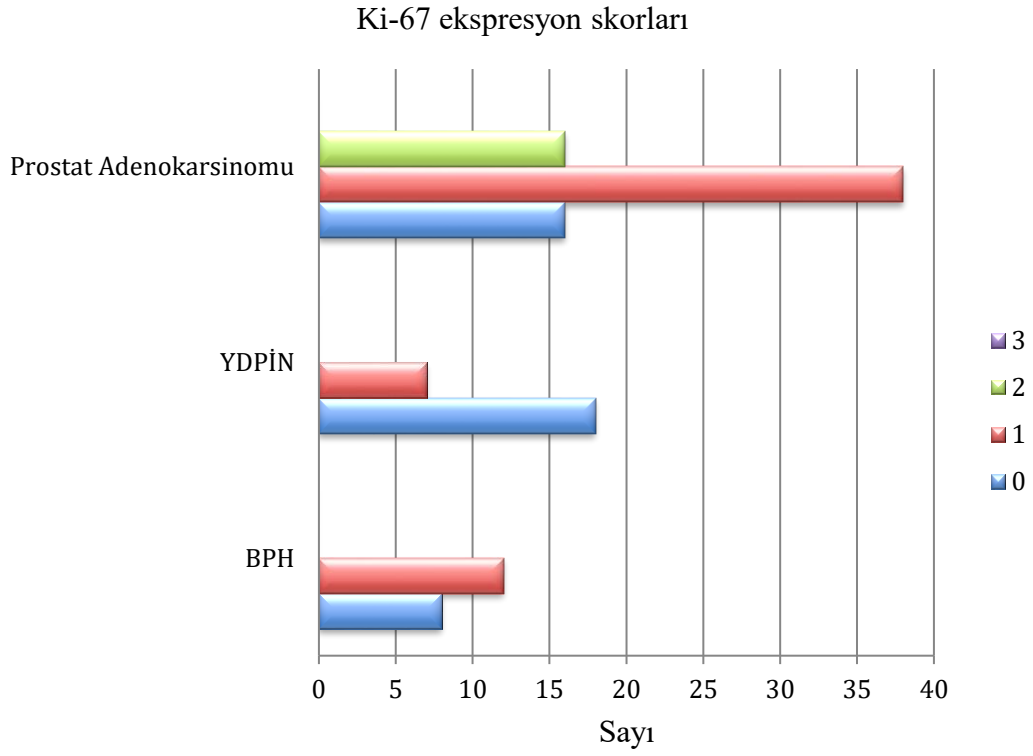
4.2.2. Ki-67 Ekspresyonu

Ki-67 ile PA, YDPİN ve BPH olgularında nükleer boyanma izlendi. Olgular nükleer ekspresyon oranlarına göre değerlendirildi. Buna göre; Ki-67 ekspresyonu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$; Pearson ki-kare). (Tablo 14).

Tablo 14. Olgu grupları arasında Ki-67 ekspresyonu dağılımı

	Ki-67 ekspresyonu		p değeri
	Negatif (%)	Pozitif(%)	
BPH	8 (40,0)	12 (60,0)	<0,001
YDPİN	18 (72,0)	7 (28,0)	
PA	16 (22,9)	54 (77,1)	

Ki-67 ekspresyon skoruna göre; PA olgularında 38 (%54,3) olguda düşük (1+) ekspresyon, 16 (%22,9) olguda orta derece (2+) ekspresyon izlenmiş olup, 16 (%22,9) olguda boyanma izlenmedi. YDPİN olgularının 7 (%28)'inde düşük (1+) ekspresyon izlenmiş olup, 18 (%72,09) olguda boyanma izlenmedi. BPH olgularında ise 12 (%60) olguda düşük (1+) ekspresyon izlenmiş olup, 8 (%40) olguda boyanma izlenmedi. Bulgularımıza göre PA, YDPİN ve BPH olgularının hiçbirinde yüksek (3+) ekspresyon izlenmemiştir. YDPİN ve BPH olgularında orta derece (2+) ekspresyon izlenmezken sadece PA olgularında (2+) ekspresyon izlendi (Şekil 8). Ki-67 ekspresyon skoru ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$) (Pearson ki-kare) (Tablo 15).

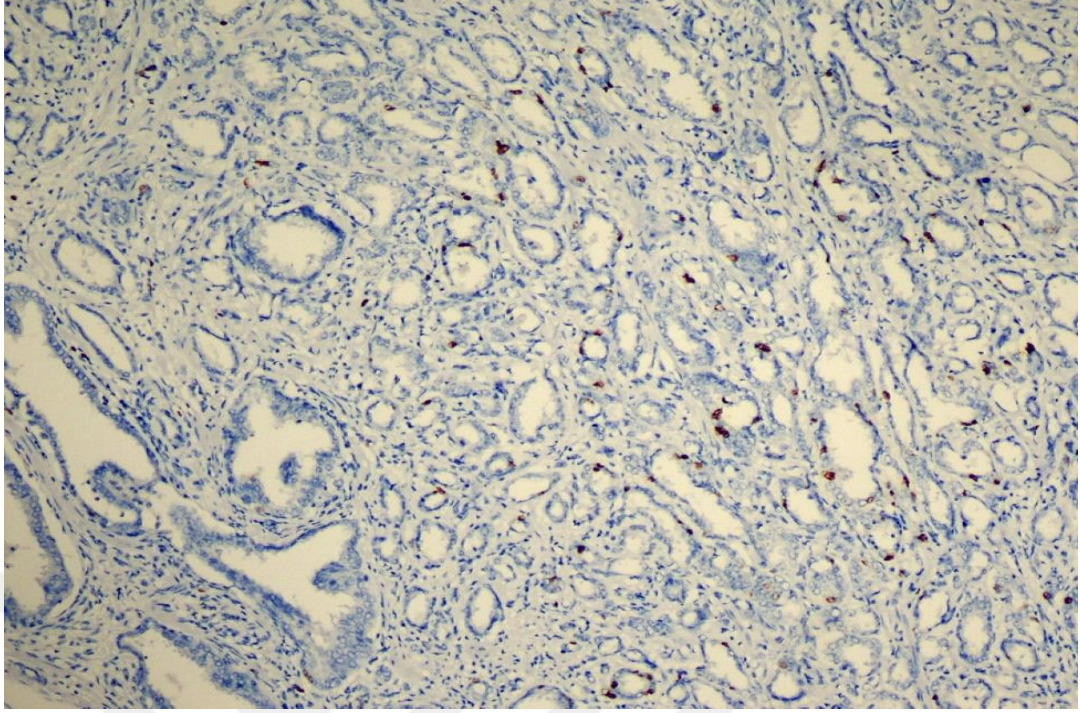


Şekil 8. Olgu grupları arasında Ki-67 ekspresyon skoru dağılımı

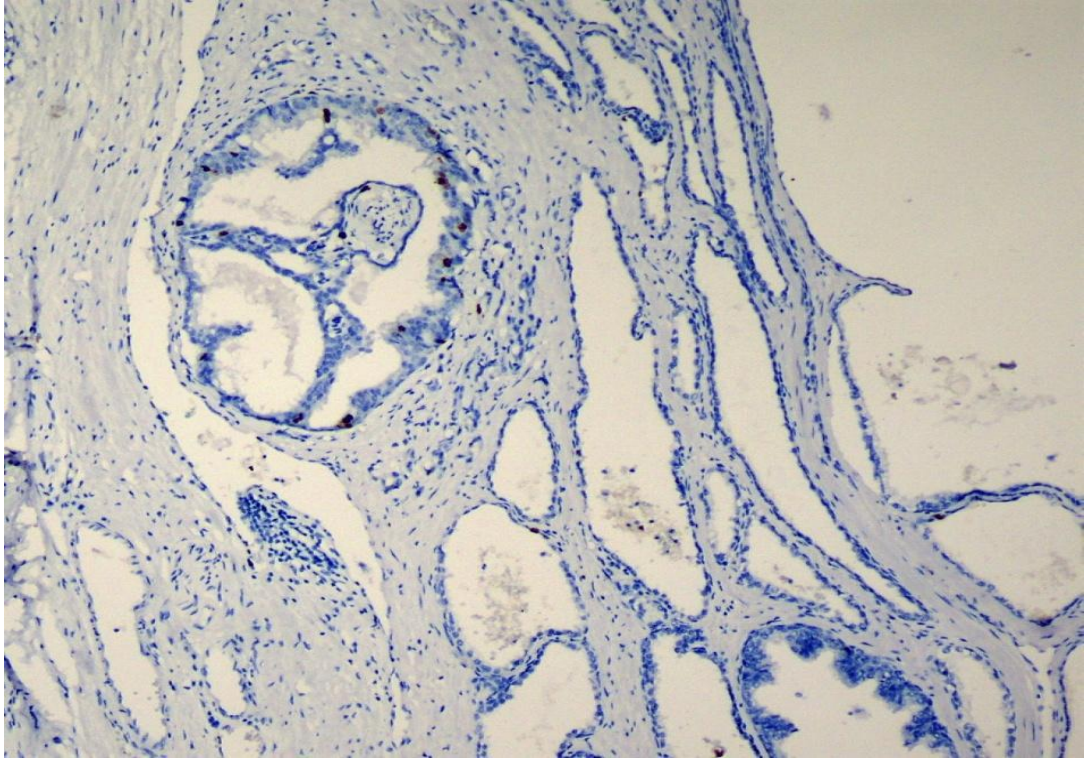
Tablo 15. Olgu grupları arasında Ki-67 ekspresyon skoru dağılımı

	Ki-67 ekspresyon skoru				p değeri
	0 (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	
BPH	8 (40,0)	12 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
YDPİN	18 (72,09)	7 (28,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
PA	16 (22,9)	38 (54,3)	16 (22,9)	0 (0,0)	

Ki-67 ekspresyon skorunun olgu grupları arasındaki ilişkisine bakıldığında; PA ile YDPİN ve BPH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,019$, Student T testi). YDPİN ve BPH grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). PA, YDPİN ve BPH olgularında Ki-67 ekspresyonları Resim 9 ve 10'da izlenmektedir.



Resim 9. Prostat adenokarsinomu alanında (sağ üst, orta, alt ve sol üst) zayıf (1+), benign prostat glandlarında (sol alt) negatif (0) Ki-67 ekspresyonu (DABx100).



Resim 10. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi alanında (sol orta) zayıf (1+), benign prostat glandlarında (sağ) negatif (0) Ki-67 ekspresyonu (DABx100).

PA olgularında Ki-67 ekspresyon skoru ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 16). Ki-67 ekspresyon skoru ile PA olgularının yaşları karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzeri 36 olgunun 8 (% 22,2)'inde boyanma izlenmedi. Olguların 16 (% 44,4)'sında 1+, 12 (%33,3)'sinde 2+ ekspresyon izlendi. 65 yaş altı 34 olgu olup 8 (% 23,5) 'inde boyanma izlenmezken, 22 (%64,7)'sinde 1+, 4 (%11,7)'ünde 2+ boyanma izlendi. 65 yaş ve üzeri olgularda daha yüksek oranda 2+ ekspresyon izlenmesine rağmen Ki-67 ekspresyon skoru ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,087$).

Ki-67 ekspresyon skoru ile GS karşılaştırıldığında düşük dereceli (GS 6) 10 (% 47,6) olguda 1+ ekspresyon izlenmiş olup, 11 (%52,4) olguda boyanma izlenmedi. Orta dereceli (GS 7) 16 (% 64) olguda 1+ ekspresyon, 7(%28) olguda 2+ ekspresyon izlenmiş olup, 2(%8) olguda boyanma izlenmedi. Yüksek dereceli (GS 8-10) olanlarda ise 3 (%12,5) olguda boyanma izlenmezken 12 (% 50) olguda 1+, 9 (% 37,5) olguda ise 2+ ekspresyon görüldü. Yüksek dereceli (GS 8-10) olgularda 2+ ekspresyon oranının daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 9). GS ve Ki-67 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki kare, $p=0,001$). Bununla birlikte Spearman korelasyon testi ile iki parametre arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=0,444$).

pT ve Ki-67 ekspresyon skoru arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; düşük pT (pT2) grubundaki 9 (% 33,3) olguda boyanma izlenmemiş olup, 17 (% 63) olguda 1+, 1 (% 3,7) olguda 2+ ekspresyon izlendi. Yüksek pT (pT3a, pT3b) grubundaki 21 (%48,8) olguda 1+, 15 (% 34,9) olguda 2+ ekspresyon izlenmiş olup, 7 (% 16,3) olguda boyanma izlenmemiştir. Yüksek evreli (pT3a, pT3b) olgularda 2+ ekspresyon oranının daha yüksek olduğu görüldü. Ki-67 ekspresyon skoru ile pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki kare, $p=0,008$). Aynı zamanda iki parametre arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Spearman korelasyon testi, $p=0,002$; $r=0,361$).

Lenfovasküler invazyon ile Ki-67 ekspresyon skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; lenfovasküler invazyonun olduğu 7 (% 38,9) olguda 1+, 11 (% 61,1) olguda 2+ ekspresyon izlenmiştir. Lenfovasküler invazyonun olmadığı 16 (% 30,8) olguda boyanma izlenmemiş olup, 31 (% 59,6) olguda 1+, 5 (% 9,6) olguda 2+

ekspresyon izlendi. Lenfovasküler invazyon izlenen olguların hepsinde Ki-67 ekspresyonu saptanmış olup, bu olgularda lenfovasküler invazyon izlenmeyen olgulara göre 2+ ekspresyon oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ki-67 ekspresyon skoru ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki kare, $p<0,001$). Ayrıca Ki-67 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon testi, $p<0,001$; $r=0,532$).

Perinöral invazyon ile Ki-67 ekspresyon skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; perinöral invazyonun olduğu 30 (% 50) olguda 1+, 16 (% 26,7) olguda 2+ boyanma izlenirken, 14 (% 23,3) olguda boyanma izlenmemiştir. Perinöral invazyonun olmadığı 2 (% 20) olguda boyanma izlenmezken, 8 (% 80) olguda 1+ ekspresyon izlendi. Perinöral invazyonun olduğu PA olgularında daha yüksek oranda 2+ boyanma izlenmesine rağmen, Ki-67 ekspresyon skoru ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson ki kare, $p=0,127$). Spearman korelasyon testine göre de iki parametre arasında korelasyon saptanmadı (Spearman korelasyon testi, $p=0,319$; $r=0,121$).

Seminal vezikül invazyonunun olduğu 11 (% 52,4) olguda 1+, 8 (% 38,1) olguda 2+ ekspresyon izlenirken, 2 (% 9,5) olguda boyanma izlenmemiştir. Seminal vezikül invazyonunun olmadığı 27 (% 55,1) olguda 1+, 8 (% 16,3) olguda 2+ ekspresyon izlendi. 14 (% 28,6) olguda boyanma görülmedi. Seminal vezikül invazyonunun olduğu olgularda daha yüksek oranda 2+ Ki-67 ekspresyonu izlenmiştir. Ki-67 ekspresyon skoru ile seminal vezikül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken (Pearson ki kare, $p=0,067$), Spearman korelasyon testine göre ise iki parametre arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon testi, $p=0,020$; $r=0,277$).

GG ile Ki-67 ekspresyon skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; GG 1 olan 11 (% 52,4) olguda boyanma izlenmezken, 10 (% 47,6) olguda 1+ boyanma izlendi. GG 2 olan 12 (% 92,3) olguda 1+, 1 (% 7,7) olguda 2+ boyanma izlendi. GG 3 olan 4 (% 33,3) olguda 1+, 6 (% 50) olguda 2+ boyanma izlenmiş olup 2 (% 16,7) olguda boyanma görülmedi. GG 4 olan 4 (% 33,3) olguda 1+, 6 (% 50) olguda 2+ boyanma izlenmiş olup 2 (% 16,7) olguda boyanma izlenmemiştir. GG 5 olan 8 (% 66,7) olguda

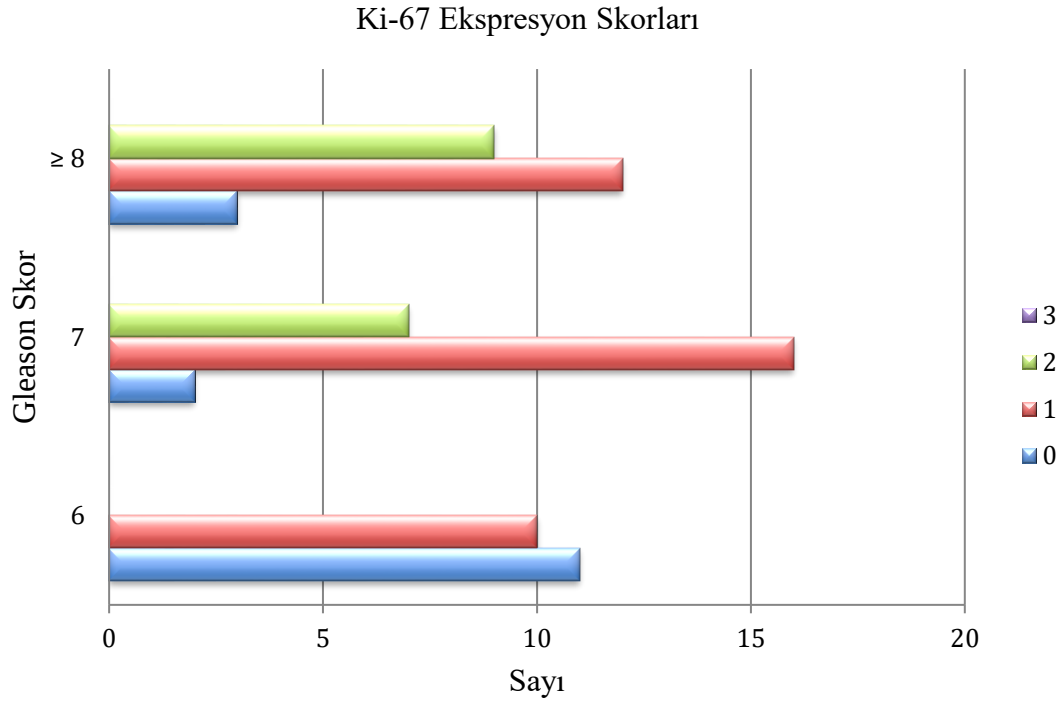
1+, 3 (% 25) olguda 2+ boyanma izlenmiş olup, 1 (%8,3) olguda boyanma izlenmedi (Şekil 10). GG ve Ki-67 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Pearson ki kare, $p<0,001$). Ki-67 ekspresyonu ile GG arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon testi, $p<0,001$ $r=0,437$).

Prostat adenokarsinomu olgularının farklı GG'lere göre Ki-67 ekspresyon skorları Resim 11-15'te gösterilmiştir.

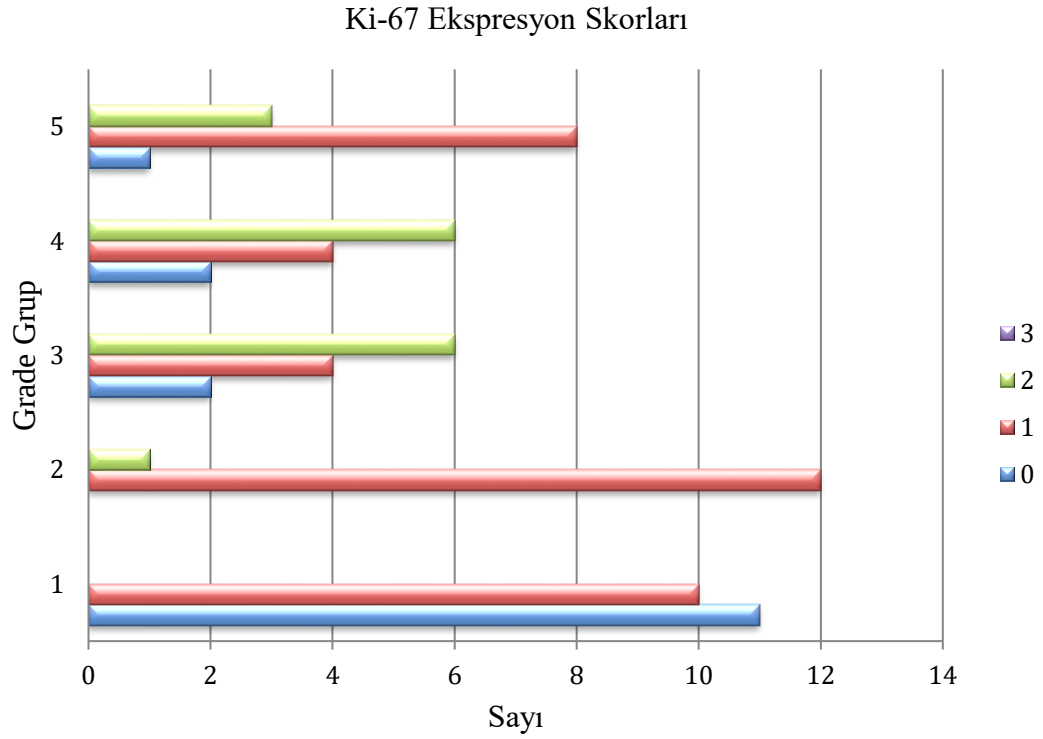


Tablo 16. Ki-67 ekspresyon skoru ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi

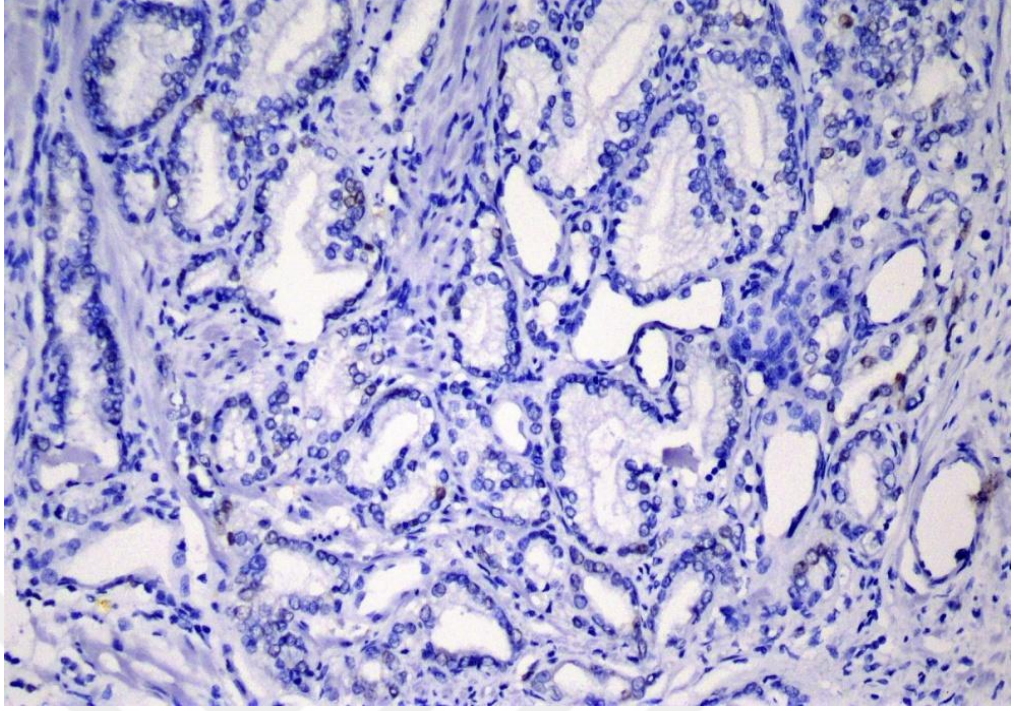
			Ki-67 ekspresyon skoru				p değeri
		Toplam	(-) s (%)	1+ s (%)	2+ s (%)	3+ s (%)	
Yaş	<65	34	8 (23,5)	22 (64,7)	4 (11,7)	0 (0,0)	0,087
	≥65	36	8 (22,2)	16 (44,4)	12 (33,3)	0 (0,0)	
Gleason Skor	6	21	11 (52,4)	10 (47,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,001
	7	25	2 (8,0)	16 (64,0)	7 (28,0)	0 (0,0)	
	≥ 8	24	3 (12,5)	12 (50,0)	9 (37,5)	0 (0,0)	
pT Evresi	pT2	27	9 (33,3)	17 (63,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0,008
	pT3a,3b	43	7 (16,3)	21 (48,8)	15 (34,9)	0 (0,0)	
Lenfovasküler invazyon	Var	18	0 (0,0)	7 (38,9)	11 (61,1)	0 (0,0)	<0,001
	Yok	52	16 (30,8)	31 (59,6)	5 (9,6)	0 (0,0)	
Perinöral invazyon	Var	60	14 (23,3)	30 (50,0)	16 (26,7)	0 (0,0)	0,127
	Yok	10	2 (20,0)	8 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Seminal Vezikül invazyonu	Var	21	2 (9,5)	11 (52,4)	8 (38,1)	0 (0,0)	0,067
	Yok	49	14 (28,6)	27 (55,1)	8 (16,3)	0 (0,0)	
Grade Grup	1	21	11 (52,4)	10 (47,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
	2	13	0 (0,0)	12 (92,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	
	3	12	2 (16,7)	4 (33,3)	6 (50,0)	0 (0,0)	
	4	12	2 (16,7)	4 (33,3)	6 (50,0)	0 (0,0)	
	5	12	1 (8,3)	8 (66,7)	3 (25,0)	0 (0,0)	



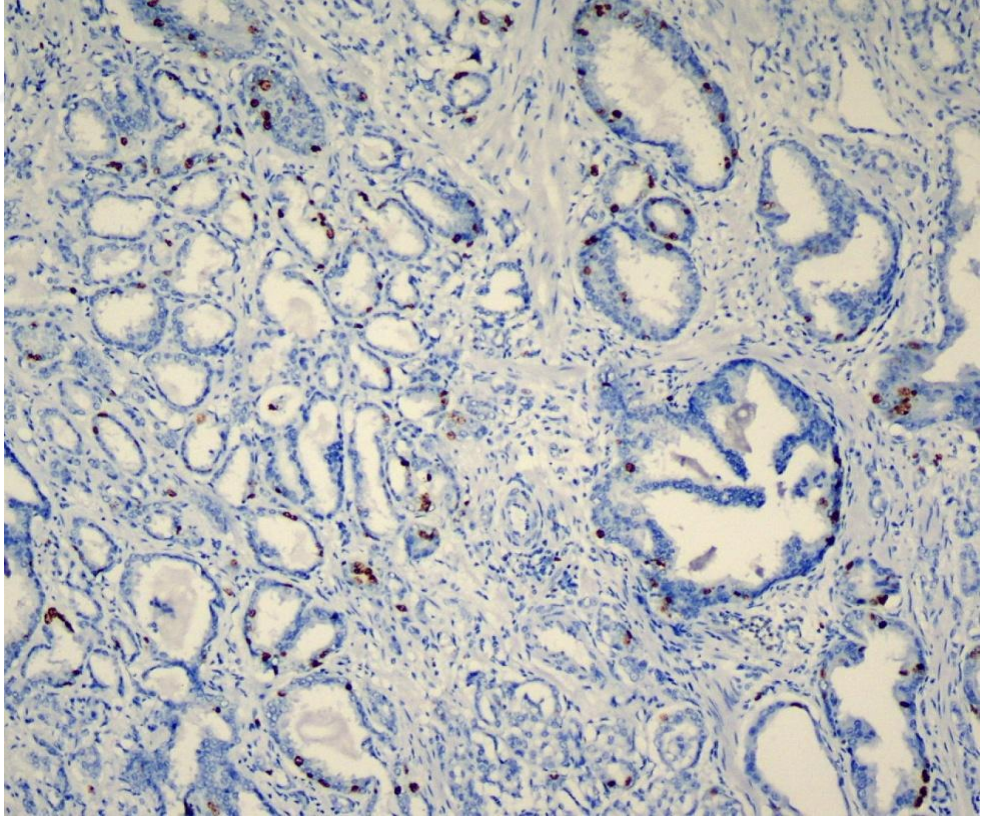
Şekil 9. Prostat Adenokarsinomu olgularında Ki-67 ekspresyon skoru ile Gleason Skor dağılımı



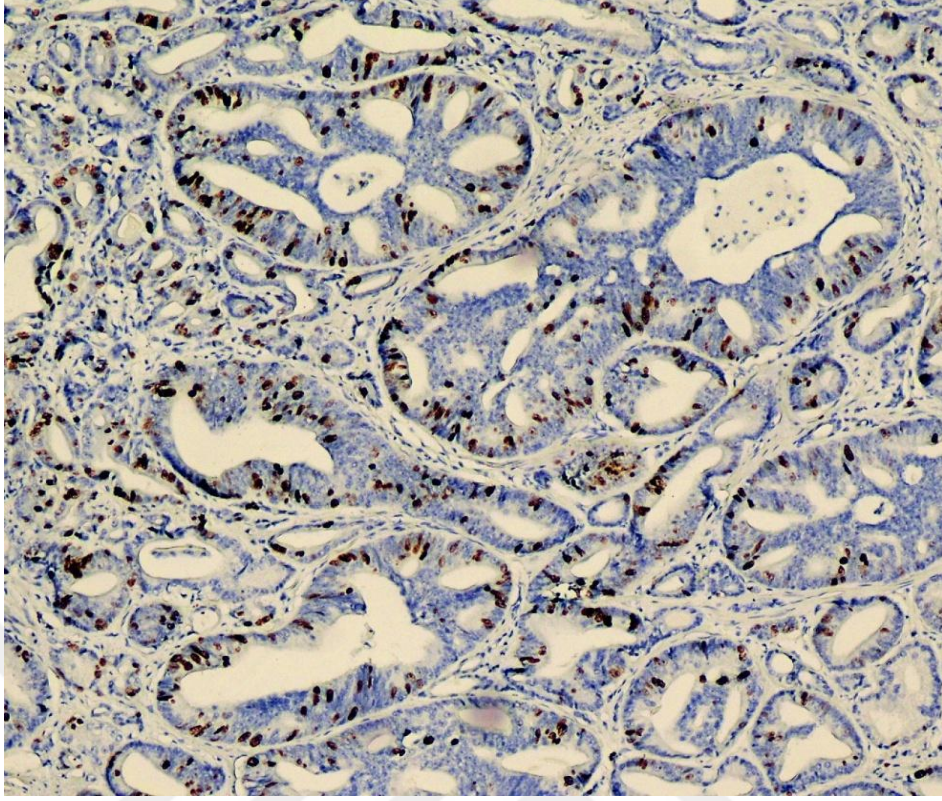
Şekil 10. Prostat Adenokarsinomu olgularında Ki-67 ekspresyon skoru ve Grade Grup dağılımı



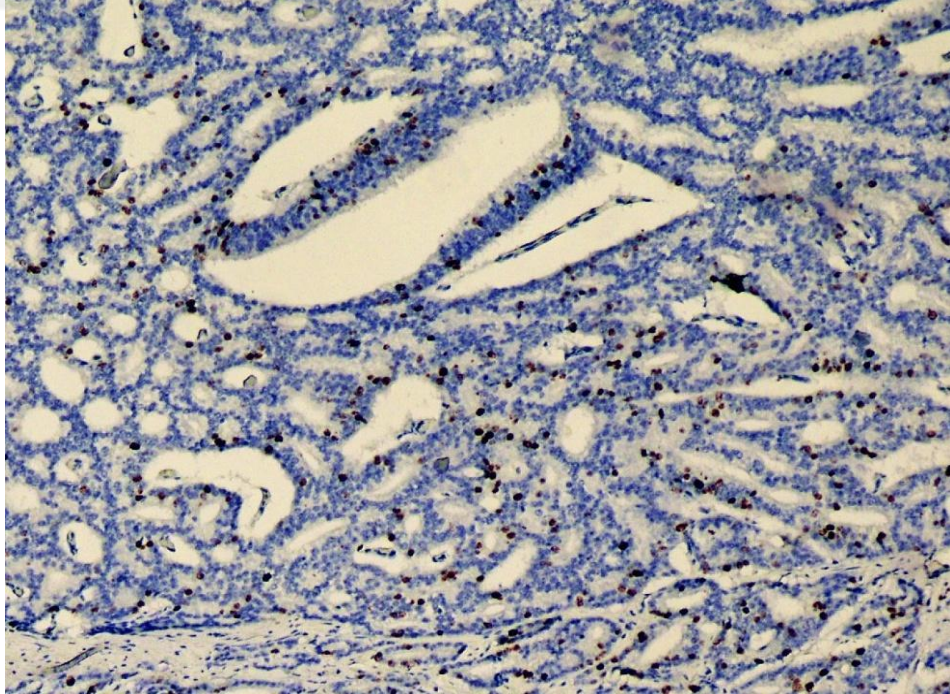
Resim 11. Grade Grup 1 (GS 3+3) prostat adenokarsinomu olgusunda 1+ Ki-67 ekspresyonu (DABx200).



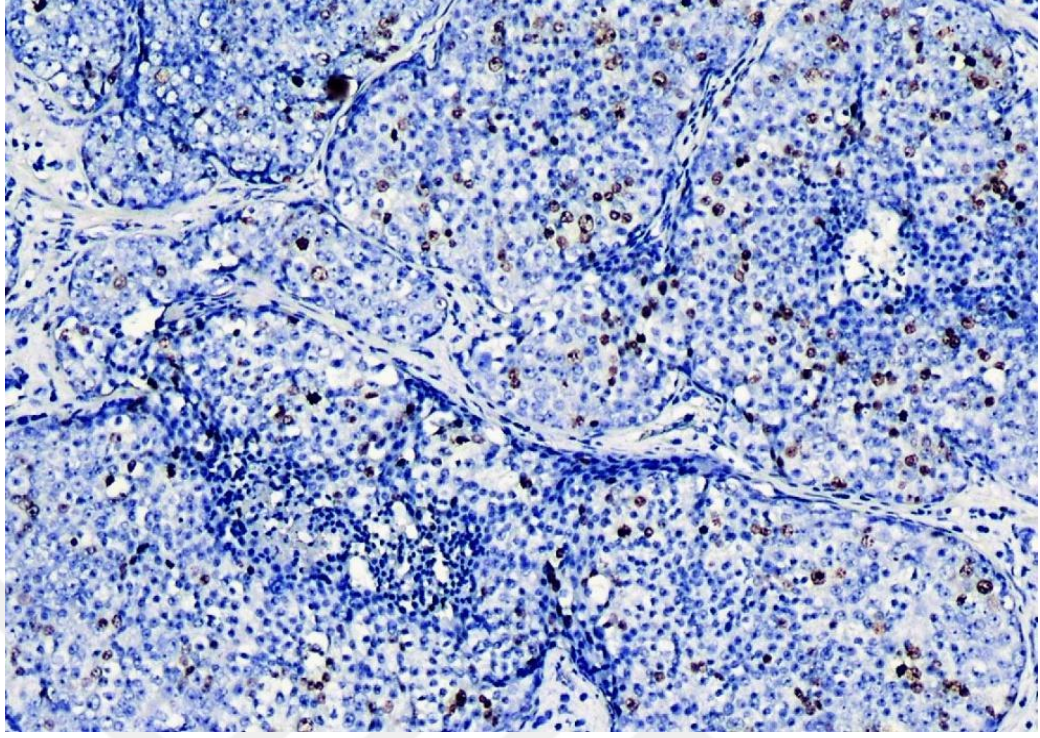
Resim 12. Grade Grup 2 (GS 3+4) prostat adenokarsinomu olgusunda 1+ Ki-67 ekspresyonu (DABx100).



Resim 13. Grade Grup 3 (GS 4+3) prostat adenokarsinomu olgusunda 2+ Ki-67 ekspresyonu (DABx100).



Resim 14. Grade Grup 4 (GS 4+4) prostat adenokarsinomu olgusunda 2+ Ki-67 ekspresyonu (DABx100).



Resim 15. Grade Grup 5 (GS 5+4) prostat adenokarsinomu olgusunda 2+ Ki-67 ekspresyonu (DABx100).

Ki-67 ve Siklin D1 ekspresyon skorları karşılaştırıldığında iki belirteç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Pearson ki kare, $p=0,033$). Ki-67 2+ ekspresyon skoru izlenenlerde, Siklin D1 ile daha yüksek oranda 3+ ekspresyon izlendiği görüldü. Ayrıca Ki-67 ekspresyon skoru ile Siklin D1 ekspresyon skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$ ve $r=0,352$) (Tablo 17).

Tablo 17. Prostat Adenokarsinomu olgularında Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyon skorları arasındaki ilişki

	Siklin D1 ekspresyon skoru					
	-	1+	2+	3+	Total	p değeri
Ki-67 Ekspresyon skoru	s (%)	s (%)	s (%)	s (%)		
-	0	1 (6,25)	13 (81,25)	2 (12,5)	16	0,033
1+	1 (2,6)	0	16 (42,1)	21 (55,3)	38	
2+	0	0	6 (37,5)	10 (62,5)	16	
3+	0	0	0	0	0	

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri dünya çapında dördüncü en sık görülen kanser olup, 2020 yılı değerlendirmesine göre dünya çapında kansere bağlı ölümlerde sekizinci sıradadır (1). 2017 yılı Türkiye kanser istatistik verilerine göre erkeklerde görülen kanserler içinde ikinci sırada izlenmektedir (44). Yaşla birlikte Prostat kanserinin görülmesi artmaktadır ve olguların dörtte üçü 65 yaş ve üzerindedir (43). Bizim çalışmamızda PA olgularının yaş aralığı 45-79 olup literatür ile uyumlu olarak yaş ortalaması 65,02 olarak bulundu ve % 51.4'ü 65 yaş ve üzerinde izlendi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yalnızca YDPİN'in PA'nın öncül lezyonu olabileceği bildirilmiştir. YDPİN sıklıkla periferik zondan kaynaklanır (1). YDPİN'in görülme sıklığı da prostatın diğer lezyonlarındaki gibi yaş artışıyla artmakta ve yapılan otopsi çalışmalarında 70 yaşın üstündeki hastalarda görülme ihtimali %90'a ulaşmaktadır (24). Çalışmamızda YDPİN olgularında yaş dağılımı 45-71 olup ortalama yaş 63,56 olarak bulundu ve % 52'si 65 yaş ve üzerindeydi.

BPH'nin yaşa özel prevalansı, otopsi çalışmalarında yaşamın dördüncü dekatında % 8, altıncı dekatında % 50 ve dokuzuncu dekatında %80 olarak bulunmuştur. 2019'da, dünya genelinde BPH olguları 40 yaş üzeri erkeklerde yaygın olarak izlenmiştir (80). Bizim çalışmamızda BPH olgularının yaş dağılımı 56-84 olup ortalama yaş 69,15 olarak bulundu ve % 65'i 65 yaş ve üzerindeydi.

Gleason derecelendirme sistemi, dünya çapında prostat kanseri derecelendirmesinin temelini oluşturur. Yapılan çalışmalar GS'nun biyokimyasal rekürrens, metastaz ve prostat kanserine özgü mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaya devam ettiğini göstermiştir. Prostat kanserinde; prognostik faktörler içerisinde GS ile birlikte pT evresi de nüks ve mortalite için önemli bir faktördür (1). GS ile pT evresi arasındaki korelasyon radikal prostatektomi materyallerinde değerlendirildiğinde pozitif korelasyon izlenmiştir (81). Bizim çalışmamızda da GS ve pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Düşük evreli (pT2) olan olguların düşük dereceli (GS 6) olma oranı daha yüksekken; ileri evreli (pT3a ve pT3b) olan olguların ise yüksek dereceli (GS 8-10) olma oranı daha yüksekti.

Perinöral invazyon, prostat iğne biyopsilerinde, radikal prostatektomi sonrası evre ve radyoterapi sonucuyla ilişkilidir ancak sonucun bağımsız bir belirleyicisi olup olmadığı tartışmalıdır (1). Yapılan son çalışmalar prostat kanserinde perinöral invazyon varlığının kanser agresifliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (82) ve perinöral invazyonu olan olguların daha yüksek dereceli GS'ye sahip oldukları bulunmuştur (82, 83). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da perinöral invazyon ve GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bulgularımıza göre perinöral invazyon gösteren olguların daha yüksek oranda orta dereceli (GS7) ve yüksek dereceli (GS8-10) olgular olduğu saptandı.

Lenfovasküler invazyon, yüksek dereceli prostat kanserlerinde görülür ve nüksün bağımsız bir göstergesidir (1, 84, 85). Çalışmamızda % 25,7 olguda lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, GS ve lenfovasküler invazyon arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgularımız da literatürle uyumlu olarak lenfovasküler invazyonun en yüksek oranda yüksek dereceli (GS8-10) olgularda bulunduğunu göstermektedir.

Seminal veziküllerin kas duvarının prostat kanseri tarafından invazyonu, genellikle patolojik evreleme için kötü prognozun bir belirtici olarak kabul edilir (86). PA, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği TNM malign tümörler sınıflandırmasının sekizinci baskıları ve AJCC kanser evreleme kılavuzuna göre seminal vezikül invazyonu için pT3b kullanılmaktadır (1, 59, 65). Yapılan çalışmalara göre seminal vezikül invazyonu genellikle 7 veya daha yüksek GS'e sahip prostat kanserlerinde izlenmektedir (87, 88). Bizim çalışmamızdaki bulgulara göre olguların %30'unda seminal vezikül invazyonu izlenmiş olup, bu olguların yüksek oranda yüksek dereceli (GS8-10) olgular olduğu ve düşük dereceli (GS=6) olgularda seminal vezikül invazyonu bulunmadığı saptandı.

Tam olarak aydınlatılamamış olsa da, prostat kanserinin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan etiyolojik ajanlar çok sayıda olup kalıtsal faktörleri, beslenme alışkanlıklarını, hormonal değişiklikleri ve inflamasyon/enfeksiyonları içerir (50). Bu faktörlerin net belirlenememesi nedeniyle prognozu daha iyi tahmin etmek ve bireyselleştirilmiş bir tedavi seçeneği sunmak için güvenilir biyolojik belirteçler aranmaktadır (2).

Siklin D1, hem normal hem de neoplastik hücrelerde hücre siklusunun büyüme (G1) fazından sentez (S) fazına geçişte yer alan kısa ömürlü bir nükleer protein olarak tanımlanmıştır (8). Ayrıca hücre sel göç, DNA hasarı tepkisi ve onarımı ve kromozom stabilitesinde de görevlidir (5). Meme ve prostat epitel hücrelerinde hem ER, hem de AR aktivitesini düzenlemek için P300/CBP-ilişkili faktör (P/CAF) gibi histon asetiltransferaz (HAT) kompleksleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11-13). Aynı zamanda, Siklin D1 önemli bir proto-onkogendir. Siklin D1'in aşırı ekspresyonu hücre siklusunda G1'in kısılmasına yol açar ve anormal hücre proliferasyonuna neden olup potansiyel onkojenik etkileri olan lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (9).

Birçok tümörde, Siklin D1'in aşırı eksprese edildiği veya amplifiye edildiği ve çoğunlukla kötü prognoz ve lenf nodu metastazıyla ilişkili olduğu izlenmiştir (9). Yüksek Siklin D1 ekspresyonuna neden olan mutasyonlar incelendiğinde, bu mutasyonların mantle hücreli lenfomalarda, paratiroid adenomlarında ve diğer B-hücreli lenfomalarda sık görüldüğü izlenmektedir (9). Baş ve boyun kanserleri, kolon kanseri, akciğer, meme, özofagus ve melanomda da bu genin ekspresyon regülasyonunun bozulduğu saptanmaktadır (6,9,11).

Ahlin ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek Siklin D1 ekspresyonunun meme kanserinde düşük sağ kalım ile ilişkili olabileceğini bulmuşlardır (89). Ramirez ve ark.nın çalışmasında da melanomların nevüslere göre daha yüksek Siklin D1 ekspresyonu gösterdiği izlenmiştir (90). Siklin D1 aşırı ekspresyonunun, akciğerdeki malign dönüşüm sürecinin bir sonucu değil, daha ziyade önemli bir unsuru olduğu ve bronşiyal neoplazilerde de Siklin D1'in önemli rolü olduğu belirtilmiştir (91). Literatürde sınırlı sayıda araştırmalarda prostat kanserinde Siklin D1 ekspresyonu olduğu bildirilmektedir (15-19). Çalışmamızda PA olgularının %98,6'sında Siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir.

Gupta ve ark.nın prostatın benign ve malign lezyonlarında yaptıkları çalışmalarında PA olgularında BPH olgularına göre artmış Siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir. YDPİN ve PA olgularının tamamında Siklin D1 ekspresyonu izlenirken Siklin D1 ve GS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (15). Benzer şekilde Samia ve ark. nın çalışmasında da PA olgularında yüksek Siklin D1 ekspresyonu izlenirken Siklin D1 ile GS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (16). Hadi ve ark.nın yaptığı

çalışmada da BPH olgularına göre PA olgularında daha yüksek Siklin D1 ekspresyonu izlenmiş olup GS ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (92). Diğer çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızda da PA olgularında BPH ve YDPİN gruplarına göre daha yüksek oranda güçlü (3+) Siklin D1 ekspresyon skoru izlenmiş olup BPH'den PA'ya doğru artan oranda güçlü boyanma dikkati çekmiştir. Çalışmamızda orta ve yüksek dereceli PA olgularında düşük dereceli olgulara göre daha yüksek oranda güçlü Siklin D1 ekspresyonu eğilimi izlenmekle birlikte Siklin D1 ekspresyon skoru ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Kaukonieni ve ark. prostat kanserinde yaptıkları çalışmada Siklin D1 ekspresyonu ile GS ve pT evresi arasında da anlamlılık izlememişlerdir (93). Bir diğer çalışmada Nakamura ve ark. Siklin D1 ekspresyonu ile GS, yaş, pT evresi arasında istatistiksel anlamlılık izlememiş olup perinöral invazyon açısından anlamlı bir ilişki izlemişlerdir (94). Bizim çalışmamızda Siklin D1 ekspresyon skorları ile pT evresi perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve seminal vezikül invazyonu gibi klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

2014 ISUP konsensüs konferansında PA için GG olarak adlandırılan yeni derecelendirme sistemi geliştirildi. Yeni derecelendirme sistemi PA olguları için mevcut Gleason derecelendirmesine göre daha iyi sınıflandırılmaya sahiptir (41). GG, PA olgularının prognozu açısından önemli bir derecelendirme sistemidir (95). Bizim çalışmamızda Siklin D1 ekspresyon skoru ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemekle birlikte GG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Literatürde prostat kanserinde Siklin D1 ekspresyonu ile GG arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Siklin D1 ekspresyon skoru ile GG arasında anlamlı bir ilişkinin bulunması, bu belirtecin PA olgularının prognozu açısından önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ki-67, insanlarda 10q26.2 kromozomuna MKI-67 gen haritalaması ile kodlanan nonhiston proteindir ve toplam ekson sayısı 16'dır. (76). Ki-67 nonhiston nükleer proteini hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) eksprese edilip, dinlenme (G0) fazında eksprese edilmez. G1 fazının ortasında çoğalan hücrelerde eksprese edilir, S ve G2 boyunca seviyesi artar ve hücre döngüsünün M fazında pik yapar (77). M fazının sonunda hızla katabolize olur ve G0'da eksprese

edilmez. Bu nedenle büyüme fonksiyonu olan hücre popülasyonunu belirlemek için mükemmel bir belirteç olarak kabul edilmektedir (20).

Proliferasyon indeksi immünohistokimyasal yöntem kullanılarak Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Agresif tümörlerde bu oran yükselmiştir. Yüksek Ki-67 oranı meme, malign melanom, akciğer, böbrek, prostat kanseri, özofagus, non-Hodgkin lenfoma, glial tümörler gibi çok sayıda tümörde kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (2).

Meme kanserinde yapılan çalışmalarda yüksek tümör evrelerinde daha yüksek oranda Ki-67 ekspresyonu izlenmiştir (96, 97). Kanyılmaz ve ark.'nın çalışmasında, meme kanserinde yüksek Ki-67 ekspresyonunun daha yüksek pT-evresi, pN-evresi, yüksek dereceli tümör, ER/PR negatifliği, HER2/neu pozitifliği, ve lenfovasküler invazyon pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Bu nedenle tümör ne kadar agresif olursa, Ki-67 ile pozitif olarak boyanan tümör hücrelerinin yüzdesinin de o kadar yüksek olduğu ileri sürülmektedir (96, 97). Coons ve ark. da oligodendrogliomlarda Ki-67'nin prognostik önemi olduğunu, Ki-67/MIB-1 proliferasyon indeksi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (98). Papiller tiroid kanserinde yapılan bir diğer çalışmada da Ki-67 ekspresyonunun TNM sınıflamasına ek olarak bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve artmış Ki-67 ekspresyonunun nüks ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (99). Wang ve ark. mesane kanserlerinde Ki-67 ve p53 ekspresyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ileri evreli ve yüksek dereceli olan olgularda Ki-67 ekspresyonunun daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (100).

Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışmada Ki-67'nin proliferasyon belirteci olarak prostat kanserinin en güvenilir biyolojik belirteci olduğu ve hem BPH'den ayırt etmekte hem de tedaviye yanıtı tahmin etmekte yararlı olabileceği bildirilmiştir (2).

Verma ve ark.'nın çalışmalarında Ki-67 ekspresyonu, PA olgularında BPH olgularına göre daha yüksek saptanmış olup, yüksek Gleason grade ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar bu belirteğin diğer prostat kanseri prognostik faktörleri ile birlikte uygulanabileceğini önermişlerdir (101). Aynı şekilde Zhong ve arkadaşları da RT-PCR yöntemi ile benign ve malign prostat hücre serilerinde yaptıkları

alışmalarında BPH ile karşılaştırıldığında, PA olgularında Ki-67 ekspresyonunu daha yüksek oranda bulmuşlardır (102). BPH, YDPİN ve PA olgularında Ki-67 ekspresyonunu araştıran Rasheed ve ark. da BPH ve YDPİN olgularının çoğunun zayıf pozitiflik gösterdiğini, PA olgularında ise orta ve yüksek oranda ekspresyon görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca Ki-67 ekspresyonu ile serum tPSA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, Gleason derecesi ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yazarlar GS'u ne kadar yüksekse (≥ 7), Ki-67 için daha yoğun pozitif immünboyanma olduğunu belirtmişlerdir (103). Bizim çalışmamızda da PA olgularında YDPİN ve BPH olgularına göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda Ki-67 ekspresyonu saptandı. Ekspresyon skorlarına göre değerlendirme yapıldığında BPH ve YDPİN olgularında sadece zayıf şiddette boyanma izlenirken PA olgularında zayıf ve orta şiddette ekspresyon izlendi ve grupların hiçbirinde şiddetli boyanma görülmedi.

Bettencourt ve ark. nın 180 radikal prostatektomi materyalinde Ki-67 proliferatif indeksini değerlendirdikleri çalışmalarında, Ki-67 skoru ile GS ve patolojik evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca Ki-67 skoru yüksek olan hastalarda, Ki-67 skoru negatif olanlara göre daha erken progresyon ve daha düşük 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı (%44) olduğunu belirtmişlerdir (22). Tretiakova ve ark.'nın 1000'den fazla prostatektomi olgusunun bulunduğu çalışmalarında Ki-67 proliferatif indeksi ile patolojik evre, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım ve GS arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Ki-67 proliferatif indeksi, patolojik evreleri pT3/pT4 olan olgularda pT2'ye kıyasla ve ayrıca seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik yayılımı olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Ki-67 proliferatif indeksinde düşük dereceli olgulardan yüksek dereceli olgulara doğru istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Ek olarak Ki67 ekspresyonu ile, nüksüz, genel ve hastalığa özgü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişki saptanmıştır (78). Başka bir çalışmada Abosarie ve ark. yüksek dereceli PA olgularında anlamlı şekilde daha yüksek oranda Ki-67 ekspresyonu olduğunu, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon izlenen olguların daha yüksek Ki-67 ekspresyonu gösterdiğini saptamışlardır (104). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Ki-67 ekspresyon skoru ile GS, pT evresi, lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup yüksek dereceli ve ileri pT

evreli olgularda daha fazla oranda orta şiddette (2+) ekspresyon saptanmıştır. Ayrıca lenfovasküler invazyonun olduğu olguların hepsinde Ki-67 ekspresyonu izlenmiş olup lenfovasküler invazyonun olmadığı olgulardan daha yüksek oranda orta şiddette (2+) ekspresyon gösterdikleri bulunmuştur. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Ki-67 ekspresyon skoru ile perinöral invazyon ve seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda da bilinen prognostik parametreler olan GS, pT evresi, lenfovasküler invazyon ile Ki-67 ekspresyonu arasında ilişki saptamamız bu belirtecin daha agresif seyirli prostat kansinomlarında ekspresyon artışı gösterdiğini ve bu nedenle prostat kansinomlu hastalarda klinik seyri tahmin etmek için prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Richardsen ve ark. 535 radikal prostatektomi olgusunda yüksek Ki-67 ekspresyonu ve GG arasında anlamlı ilişki izlenmiş olup düşük GG'den yüksek GG'ye doğru artan Ki-67 ekspresyonu olduğunu gözlemlemişlerdir (105). Çalışmamızda da GG ve Ki-67 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yanısıra iki parametre arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamamız Ki-67'nin PA olgularının prognozu açısından da önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Farklı organ tümörlerinde Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonlarının birlikte değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (106-112). Normal, hiperplastik ve neoplastik endometrium dokularında yapılan araştırmada; proliferatif endometrium ve basit hiperplaziye göre endometriyal kansinomlu olgularda Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonunda artış izlenmiş olup, atipik hiperplazi ve endometriyal kansinom arasında fark izlenmemiştir (106). Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonları arasında pozitif bir korelasyon saptanmış ve bu bulgulara göre Siklin D1 ve Ki-67'nin endometrial kansinogenez ve tümör hücresi proliferasyonu için belirteç olabilecekleri ileri sürülmüştür (106). Dilin skuamöz hücreli kansinomunda yapılan bir çalışmada da TNM evrelemesine göre T1 ve T2 tümörleri, T3 ve T4 tümörlerine göre istatistiksel olarak daha az oranda Ki-67 ve Siklin D1 boyanması göstermeleri nedeniyle bu tümörün ilerlemesini belirlemede her iki belirteç yardımcı araç olarak düşünülmüştür (107). Aynı şekilde oral skuamöz hücreli kansinom olgularında da Siklin D1'in prognostik öneminin olabileceği, Ki-67'nin de kötü diferansiyasyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca Siklin D1 ve Ki-67 aşırı ekspresyonu arasında pozitif

korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (108). Sayar'ın çalışmasında da ürotelyal karsinomların progresyonunda ve diferansiyasyonunda siklin D1 ve Ki-67'nin rol oynayabileceği vurgulanmıştır (110). Ayrıca diğer çalışmalarda in situ, metastatik ve metastatik olmayan melanomlar (109), ependimomlar (111) ve Barrett özofagusu olgularında Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonları değerlendirilmiştir (112).

Literatürde Ki-67 ve siklin D1 ekspresyonlarının, prostat lezyonlarında birarada değerlendirildiği çok az çalışma bulunmaktadır (16,23,72). Samia ve ark.nın çalışmasında hem Siklin D1, hem de Ki-67 ile PA grubunda YDPİN ve BPH grubuna göre daha yüksek oranda ekspresyon izlenmiştir. Siklin D1 ekspresyonunun yoğunluğu ile GS arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, Ki-67 ekspresyonunun yoğunluğu ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. alışmalarında PA, PIN ve BPH gruplarında Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon izlemişlerdir (16). Aaltomaa ve ark.nın çalışmasında prostat kanserinde Ki-67'nin düşük ekspresyonu, düşük GS, kapsül invazyonu ve perinöral invazyonun olmaması ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, yüksek Siklin D1 ekspresyonu ile de perinöral invazyon arasında ilişki saptanmıştır. Samia ve arkadaşları gibi Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon izlemişlerdir. Bu nedenle, Ki-67 ve Siklin D1'in yüksek ekspresyonunun prostat dokusunda malign histolojik özelliklerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (23). Kemiğe metastaz yapmış prostat kanserlerindeki Siklin D1 ekspresyonunu araştıran Drobnjak ve ark.nın çalışmasında ise Siklin D1 ekspresyonu ile GS arasında korelasyon izlenmemiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde Ki-67 proliferatif indeksi ile Siklin D1 ekspresyonu arasında istatistiksel bir ilişki gözlemlemişlerdir (72). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiş olup pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak; bulgularımız Siklin D1 ve Ki-67'nin prostat kanserinde tümör gelişimi ve karsinogeneizde rol oynayabileceğini, Ki-67'nin ayrıca tümör diferansiyasyonu ve agresif davranış ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak her iki belirtecin ekspresyon skorları ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamız nedeniyle Siklin D1 ve Ki-67'nin prostat kanserinde klinik gidişi öngörmek açısından önemli prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği

kanısındaız. Bununla birlikte sonuçlarımızın daha geniş olgu serilerini içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.



ÖZET

Prostat Adenokarsinomu, Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi ve Benign Prostat Hiperplazisi Olgularında Siklin D1 ve Ki-67 Ekspresyonlarının İmmunhistokimyasal Yöntem ile Araştırılması

Prostat Adenokarsinomu olgularında immünhistokimyasal yöntemle Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonlarını değerlendirmek ve elde edilen immünhistokimya verileri ile klinikopatolojik parametreleri karşılaştırarak bu belirteçlerin prostat kanseri diferansiyasyonu ve agresifliği üzerine etkilerini belirlemek amaçlanmaktadır. Ayrıca bu belirteçlerin ekspresyon özellikleri prostat adenokarsinomu (PA) ile benign prostat hiperplazisi (BPH) ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) olguları arasında karşılaştırılarak Siklin D1 ve Ki-67'nin prostat dokusunda maligniteye progresyon sürecinde ve karsinogeneizde rollerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Siklin D1 ve Ki-67 immünohistokimyasal boyaması yapılan 70 PA, 25 YDPİN, 20 BPH olgularında, Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyon skorları ve klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Çalışmamızda Ki-67 ve Siklin D1 ekspresyon skorları ile gruplar (PA, YDPİN, BPH) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Ki-67 ekspresyon skoru ile Gleason Skor ($p=0,001$), patolojik tümör evresi ($p=0,008$), lenfovasküler invazyon ($p<0,001$) ve Grade Grup (GG) ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yanısıra Siklin D1 ekspresyon skoru ile GG ($p=0,044$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlendi ($p=0,033$).

Bulgularımız Siklin D1 ve Ki-67'nin prostat kanserinde tümör gelişimi ve karsinogeneizde rol oynayabileceğini, Ki-67'nin ayrıca tümör diferansiyasyonu ve agresif davranış ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Her iki belirteçin hasta prognozunun belirlenmesi açısından da önemli rolleri olduğu düşünülmekle birlikte bulgularımızı doğrulamak için PA olgularında geniş serilerde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Benign Prostat Hiperplazisi, Ki-67, Prostat Adenokarsinomu, Siklin D1, Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

ABSTRACT

Investigation Of Cyclin D1 and Ki-67 Expressions in Prostate Adenocarcinoma, High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Benign Prostatic Hyperplasia Cases by Immunohistochemical Method

It is aimed to evaluate Cyclin D1 and Ki-67 expressions by immunohistochemical method in prostate adenocarcinoma cases and to determine the effects of these markers on prostate cancer differentiation and aggressiveness by comparing the obtained immunohistochemistry data with clinicopathological parameters. In addition, it is aimed to investigate the roles of Cyclin D1 and Ki-67 in the progression to malignancy and carcinogenesis in prostate tissue by comparing the expression characteristics of these markers between prostate adenocarcinoma (PA), benign prostatic hyperplasia (BPH) and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) cases.

Relationships between Cyclin D1 and Ki-67 expression scores and clinicopathological parameters were evaluated in 70 PA, 25 HGPIN, 20 BPH cases that underwent Cyclin D1 and Ki-67 immunohistochemical staining.

In our study, a statistically significant relationship was found between Ki-67 and Cyclin D1 expression scores and the groups (PA, HGPIN, BPH) ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). A statistically significant relationship was found between Ki-67 expression score and Gleason Score ($p = 0.001$), pathological tumor stage ($p = 0.008$), lymphovascular invasion ($p < 0.001$) and Grade Group (GG) ($p < 0.001$) in PA cases, and there was no significant correlation between other parameters. In addition, a statistically significant relationship was found between Cyclin D1 expression score and GG ($p = 0.044$), but no significant relationship was found between other parameters. A statistically significant relationship was observed between Cyclin D1 and Ki-67 expression scores ($p = 0.033$).

Our findings suggest that Cyclin D1 and Ki-67 may play a role in tumor development and carcinogenesis in prostate cancer, and Ki-67 may also be associated with tumor differentiation and aggressive behavior. Although both markers are thought to have important roles in determining patient prognosis, studies with large series in PA cases are needed to confirm our findings.

Keywords: Benign Prostatic Hyperplasia, Cyclin D1, High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, Ki-67, Prostate Adenocarcinoma

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours: Urinary and Male Genital Tumours. 5th ed. Vol. 8. Lyon France: IARC; 2022.
2. Makarewicz R, Zyromska A, Andrusiewicz H. Comparative analysis of biological profiles of benign prostate hyperplasia and prostate cancer as potential diagnostic, prognostic and predictive indicators. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(3):452-7.
3. Tsihlias J, Kapusta LR, DeBoer G, Morava-Protzner I, Zbieranowski I, Bhattacharya N, et al. Loss of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is a novel prognostic factor in localized human prostate adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1998 Feb 1;58(3):542-8.
4. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Ala-Opas M, Kosma VM. Prognostic value and expression of p21(waf1/cip1) protein in prostate cancer. *Prostate.* 1999 Apr 1;39(1):8-15.
5. Casimiro MC, Crosariol M, Loro E, Li Z, Pestell RG. Cyclins and cell cycle control in cancer and disease. *Genes Cancer.* 2012 Nov;3(11-12):649-57.
6. Tchakarska G, Sola B. The double dealing of cyclin D1. *Cell Cycle.* 2020 Jan;19(2):163-178.
7. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011 Jul 7;11(8):558-72.
8. Diehl J. Cycling to cancer with cyclin D1. *Cancer Biol Ther.* 2002; 1: 226-231.
9. Fracchiolla NS, Pruneri G, Pignataro L, Carboni N, Capaccio P, Boletini A, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of the bcl-1/cyclin D1 gene in laryngeal squamous cell carcinomas: correlation of protein expression with lymph node metastases and advanced clinical stage. *Cancer.* 1997 Mar 15;79(6):1114-21.
10. González-Ruiz L, González-Moles MÁ, González-Ruiz I, Ruiz-Ávila I, Ayén Á, Ramos-García P. An update on the implications of cyclin D1 in melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020 Nov;33(6):788-805.
11. Montalto FI, De Amicis F. Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells.* 2020 Dec 9;9(12):2648.
12. Reutens AT, Fu M, Wang C, Albanese C, McPhaul MJ, Sun Z, et al. Cyclin D1 binds the androgen receptor and regulates hormone-dependent signaling in a p300/CBP-associated factor (P/CAF)-dependent manner. *Mol Endocrinol.* 2001 May;15(5):797-811.
13. McMahon C, Suthiphongchai T, DiRenzo J, Ewen ME. P/CAF associates with cyclin D1 and potentiates its activation of the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 May 11;96(10):5382-7.
14. Jirawatnotai S, Sittithumcharee G. Paradoxical roles of cyclin D1 in DNA stability. *DNA Repair (Amst).* 2016 Jun;42:56-62.
15. Gupta V., Garg M., Chaudhry M., Singh S., Sen R., Gill M., et al. Role of cyclin D1 immunoreactivity and Ag NOR staining in the evaluation of benign and malignant lesions of the prostate, *Prostate Int.* 2014;2:90- 96.
16. Samia M. Gabal, MD, Samar A. El Sheikh, M.D. Hala M. El-hanbuli and MD Maram M. Ayoub, M.B. B.Ch. Immunohistochemical expression of Cyclin d1 and Ki 67 in premalignant and malignant prostatic lesions. *Int. J. of Adv. Res.* 2017 Aug 5. 1553-1561
17. Ozbek E., Mirzak B., Ozbek M., Buyukberber S., Davarci M. Cyclin D1 protooncogen expression in prostate cancer. *Turkish Journal of Cancer.* 2000; 30: 15-21.
18. Fleischmann A, Rocha C, Saxer-Sekulic N, Zlobec I, Sauter G, Thalmann G. High-level cytoplasmic cyclin D1 expression in lymph node metastases from prostate cancer independently predicts early biochemical failure and death in surgically treated patients. *Histopathology.* 2011; 58: 781- 789.
19. Pereira RA, Ravinal RC, Costa RS, Lima MS, Tucci S, Muglia VF, et al. Cyclin D1 expression in prostate carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2014 Jun;47(6):515-21.
20. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311-22.
21. Brown DC, Gatter KC: Monoclonal antibody Ki-67: Its use in histopathology. *Histopathology,* 1990 Dec;17(6):489-503.
22. Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Moul JW. Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 1996 Sep;156(3):1064-8.

23. Aaltomaa S, Kärjä V, Lipponen P, Isotalo T, Kankkunen JP, Talja M, et al. Expression of Ki-67, cyclin D1 and apoptosis markers correlated with survival in prostate cancer patients treated by radical prostatectomy. *Anticancer Res.* 2006 Nov-Dec;26(6C):4873-8.
24. Yörükoğlu K, Tuna B. *Üropatoloji. Kongre Kitabevi.* 2016: 321-437.
25. Anthony R. Mundy, et al. *The Scientific Basis of Urology.* 3rd ed. Taylor & Francis Group, 2010.
26. Mills, Stacey. *Histology for Pathologists.* Wolters Kluwer, 2019.
27. Mills, Stacey E., et al. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* Wolters Kluwer, 2015.
28. Goldblum, John R., et al. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* Elsevier Health Sciences, 2017.
29. Epstein JI, Netto GJ. Çev: Barut SG. Prostat biyopsilerinin yorumu - biyopsi yorumları serisi. *Nobel Tıp Kitabevleri.* 2016: 16-22.
30. <https://oncohemakey.com/anatomy-and-pathology-of-prostate-cancer>.
31. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981; 2: 35-49.
32. Partin, Alan W., et al. *Campbell-Walsh-Wein Urology Twelfth Edition Review E-Book.* Elsevier Health Sciences, 2020.
33. Hammerich, Kai H., Gustavo E. Ayala, and Thomas M. Wheeler. *Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer.* Cambridge University, Cambridge, 2009: 1-10.
34. Ovalle, William K., et al. *Netter's Essential Histology.* 3rd Ed. Elsevier, 2021.
35. Morales E, Polo LA, Pastor LM, Santamaría L, Calvo A, Zuasti A, et al. Characterization of corpora amylacea glycoconjugates in normal and hyperplastic glands of human prostate. *J Mol Histol.* 2005 May;36(4):235-42.
36. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology.* 1998 May;51(5A Suppl):121-4.
37. Fletcher, Christopher DM. *Diagnostic Histopathology of Tumors E-Book.* Elsevier Health Sciences, 2019.
38. McNeal, John E., and David G. Bostwick. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol.* 1986 Jan;17(1):64-71.
39. Bostwick, David G., and Liang Cheng. *Urologic surgical pathology.* Elsevier Health Sciences, 2008.
40. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2004 Mar;17(3):360-79.
41. Amin, Mahul B., and Satish K. Tickoo. *Diagnostic Pathology: Genitourinary E-Book.* Elsevier Health Sciences, 2022.
42. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2021;71(3):209-49.
43. Ramon J, Denis J. *Prostate cancer.* Berlin: Springer, 2007; 1-8.
44. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik>
45. Daniyal M., Siddiqui Z. A., Akram M., Asif H. M., Sultana S., et al. "Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15(22): 9575-9578.
46. Cheng, Liang, and John N. Eble, eds. *Molecular surgical pathology.* Springer Science & Business Media, 2012.
47. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol.* 2002; 4 Suppl 5: S3-S10.
48. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Sep;14(9):2257-60.
49. Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol.* 2007 Apr-May;23(3):374-82.
50. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2001 Oct;74(4):549-54.
51. Lauren L. Ritterhouse *Molecular Pathology, An Issue of Surgical Pathology Clinics*, 1st Edition, 2021

52. Porkka KP, Visakorpi T. Molecular mechanisms of prostate cancer. *Eur Urol.* 2004 Jun;45(6):683-91.
53. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate.* 2014 Feb;74(2):210-6.
54. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2252-5.
55. Harnden, Patricia, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007; 109(1): 13-24.
56. Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, Qu W, Zhao H, Yuan J, et al. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2018 Feb 1;18(1):5.
57. Berney, Daniel M., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Modern pathology* 2011 Jan;24(1):39-47.
58. Ali TZ, Epstein JI. Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1159-63.
59. Zhou, M., Netto, G. J., & Epstein, J. I. *Urothelium: 2nd edition.* Elsevier, 2022
60. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1228-42.
61. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52.
62. Van Leenders, Geert JLH, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020 Aug;44(8):e87-e99.
63. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, Algaba F, Aron M, Baydar DE, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2021 Apr 1;145(4):461-493.
64. Paner GP, Gandhi J, Choy B, Amin MB. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 May;143(5):550-564.
65. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 May 6;67(3):245-253.
66. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/prostatestaging.html>.
67. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of extraprostatic extension independently influences biochemical recurrence-free survival: evidence for further pT3 subclassification. *Urology.* 2015 Jan;85(1):161-4.
68. DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, Montgomery JS, Weizer AZ, Miller DC, Jacobs BL, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology.* 2013 Feb;81(2):354-7.
69. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2181-5.
70. Hoffman, Ronald, et al. *Hematology: basic principles and practice.* Elsevier Inc., 2017.
71. Wildman, Scott SP. Seldin and Giebisch's *The Kidney, Physiology & Pathophysiology.* 5th Ed. Academic Press, 2012,
72. Drobnjak, Marija, et al. Overexpression of cyclin D1 is associated with metastatic prostate cancer to bone. *Clinical Cancer Research* 2000 May;6(5): 1891-5.
73. Di Sante G, Di Rocco A, Pupo C, Casimiro MC, Pestell RG. Hormone-induced DNA damage response and repair mediated by cyclin D1 in breast and prostate cancer. *Oncotarget.* 2017 Jul 20;8(47):81803-81812.
74. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*, 2018: 175-186.
75. Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res.* 2000 Jun 15;257(2):231-7.

76. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chim Acta*. 2019 Apr;491:39-45.
77. Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol*. 2005 Mar;18(3):374-81.
78. Tretiakova MS, Wei W, Boyer HD, Newcomb LF, Hawley S, Auman H, et al. Prognostic value of Ki67 in localized prostate carcinoma: a multi-institutional study of >1000 prostatectomies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Sep;19(3):264-70.
79. Yuan JP, Wang LW, Qu AP, Chen JM, Xiang QM, Chen C, et al. Quantum dots-based quantitative and in situ multiple imaging on ki67 and cytokeratin to improve ki67 assessment in breast cancer. *PLoS One*. 2015 Apr 9;10(4):e0122734.
80. Awedew, Atalel Fentahun, et al. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Nov;3(11):e754-e776..
81. Helpap B, Egevad L. Correlation of modified Gleason grading with pT stage of prostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 2008 Feb;30(1):1-7.
82. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 May;26(5):719-726.
83. Yang R, Cao K, Han T, Zhang YF, Zhang GT, Xu LF, et al. Perineural invasion status, Gleason score and number of positive cores in biopsy pathology are predictors of positive surgical margin following laparoscopic radical prostatectomy. *Asian J Androl*. 2017 Jul-Aug;19(4):468-472.
84. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2181-5.
85. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Maschino AC, Savage CJ, Cronin AM, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2011 Aug;108(4):502-7.
86. Potter SR, Epstein JI, Partin AW. Seminal vesicle invasion by prostate cancer: prognostic significance and therapeutic implications. *Rev Urol*. 2000;2(3):190-5.
87. Kristiansen A, Wiklund F, Wiklund P, Egevad L. Prognostic significance of patterns of seminal vesicle invasion in prostate cancer. *Histopathology*. 2013 Jun;62(7):1049-56.
88. Rehman A, El-Zaatari ZM, Han SH, Shen SS, Ayala AG, Miles B, et al. Seminal vesicle invasion combined with extraprostatic extension is associated with higher frequency of biochemical recurrence and lymph node metastasis than seminal vesicle invasion alone: Proposal for further pT3 prostate cancer subclassification. *Ann Diagn Pathol*. 2020 Dec;49:151611.
89. Ahlin C, Lundgren C, Embretsén-Varro E, Jirström K, Blomqvist C, Fjällskog M. High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not in ER-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;164(3):667-678.
90. Ramirez JA, Guitart J, Rao MS, Diaz LK. Cyclin D1 expression in melanocytic lesions of the skin. *Ann Diagn Pathol*. 2005 Aug;9(4):185-8.
91. Gautschi O, Ratschiller D, Gugger M, Betticher DC, Heighway J. Cyclin D1 in non-small cell lung cancer: a key driver of malignant transformation. *Lung Cancer*. 2007 Jan;55(1):1-14.
92. Hadi MAO, Talha AA, Ahmed AS, Babiker AA. Cyclin D1 Immunohistochemical Expression in Sudanese Patients Affected with Prostatic Carcinoma in Khartoum State. *Sudan Journal of Medical Sciences (SJMS)*, 2018 13(4), 289–300.
93. Kaukonen KM, Rauhala HE, Scaravilli M, Latonen L, Annala M, Vessella RL, et al. Epigenetically altered miR-193b targets cyclin D1 in prostate cancer. *Cancer Med*. 2015 Sep;4(9):1417-25.
94. Nakamura Y, Felizola SJ, Kurotaki Y, Fujishima F, McNamara KM, Suzuki T, et al. Cyclin D1 (CCND1) expression is involved in estrogen receptor beta (ERβ) in human prostate cancer. *Prostate*. 2013 May;73(6):590-5.
95. Matoso A, Epstein JI. Grading of Prostate Cancer: Past, Present, and Future. *Curr Urol Rep*. 2016 Mar;17(3):25.
96. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large

- population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jun;139(2):539-52.
97. Kanyılmaz G, Yavuz BB, Aktan M, Karaağaç M, Uyar M, Fındık S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *Eur J Breast Health.* 2019 Oct 1;15(4):256-261.
 98. Coons SW, Johnson PC, Pearl DK. The prognostic significance of Ki-67 labeling indices for oligodendrogliomas. *Neurosurgery.* 1997;41(4), 878-885.
 99. Lindfors H, Ihre Lundgren C, Zedenius J, Juhlin CC, Shabo I. The Clinical Significance of Lymph Node Ratio and Ki-67 Expression in Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg.* 2021 Jul;45(7):2155-2164.
 100. Wang L, Feng C, Ding G, Zhou Z, Jiang H, Wu Z. Relationship of TP53 and Ki67 expression in bladder cancer under WHO 2004 classification. *J BUON.* 2013 Apr-Jun;18(2):420-4.
 101. Verma R, Gupta V, Singh J, Verma M, Gupta G, Gupta S, et al. Significance of p53 and ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann.* 2015 Oct-Dec;7(4):488-93.
 102. Zhong W, Peng J, He H, Wu D, Han Z, Bi X, et al. Ki-67 and PCNA expression in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med.* 2008;31(1):E8-E15.
 103. IA Rasheed, AG Hussein, MM AbdulGhany. Ki-67 Immunohistochemical Expression in Prostatic Lesions. *Iraqi Journal of Medical Sciences* 2017; 15(2), 129-134.
 104. Abosarie MA, Ibrahim HA. Immunohistochemical study on Fascin-1 and Ki-67 as potentially poor prognostic marker in prostatic carcinoma. *Egypt J Pathol* 2019;39:108-14
 105. Richardsen E, Andersen S, Al-Saad S, Rakaee M, Nordby Y, Pedersen MI, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in a large prostatectomy cohort. *PLoS One.* 2017 Nov 15;12(11):e0186852.
 106. Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med.* 2015 Jan-Mar;61(1):15-20.
 107. Guimarães EP, de Carli ML, Sperandio FF, Hanemann JA, Pereira AA. Cyclin D1 and Ki-67 expression correlates to tumor staging in tongue squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015 Nov 1;20(6):e657-63.
 108. Carlos de Vicente J, Herrero-Zapatero A, Fresno MF, López-Arranz JS. Expression of cyclin D1 and Ki-67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance. *Oral Oncol.* 2002 Apr;38(3):301-8.
 109. Kaufmann C, Kempf W, Mangana J, Cheng P, Emberger M, Lang R, Kaiser AK, Lattmann E, Levesque M, Dummer R, Koelblinger P. The role of cyclin D1 and Ki-67 in the development and prognostication of thin melanoma. *Histopathology.* 2020 Sep;77(3):460-470.
 110. Sayar İ. Prognostic significance of Cyclin d1 / p16 / Ki-67 markers in bladder urothelial carcinomas. *Ortodogu Tıp Derg.* 2017;9(2):73-8.
 111. Iqneibi S, Nazzal J, Owda B, Sultan H, Amoudi R, Amarin JZ, Al-Ghnimat S, Ahram M, Al-Hussaini M. Immunohistochemical Expression of p27^{Kip1}, p57^{Kip2}, Cyclin D1, Nestin, and Ki-67 in Ependymoma. *Brain Sci.* 2022 Feb 17;12(2):282.
 112. Shi XY, Bhagwandeem B, Leong AS. p16, cyclin D1, Ki-67, and AMACR as markers for dysplasia in Barrett esophagus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008 Oct;16(5):447-52.