

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA HASTANESİ  
PATOLOJİ BÖLÜMÜ  
Şef : Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN

**PROSTAT İĞNE BİOPSİLERİNDE  
ADENOKARSİNOM TANI KRİTERLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aylin YAZGAN**

Ankara, 1997

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA HASTANESİ  
PATOLOJİ BÖLÜMÜ  
Şef : Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN

**PROSTAT İĞNE BİOPSİLERİNDE  
ADENOKARSİNOM TANI KRİTERLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aylin YAZGAN**

Ankara, 1997

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam

Patoloji Bölümü Őefi

Doç.Dr.Hüseyin ÜSTÜN'E

Tez olgularımın temini için yardımlarını esirgemeyen S.B Numune Hastanesi

Patoloji Bölümü Őefi

Doç.Dr. Fehmi AKSOY'A

Tez çalışmalarımın değerlendirilmesinde yardımlarını ve desteğini gördüğüm Başasistan Dr.Esgel TEKAKÇA'ya, başasistanlarımız Dr:Muzaffer ÇAYDERE ve Dr.Haluk PULAT'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma ve Patoloji Bölümü personeline ;

Tez çalışmamda desteğini gördüğüm eşim Alper YAZGAN'A ve ayrıca aileme

Sonsuz teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	5
<b>GENEL BİLGİLER</b>	6
<b>PROSTAT ADENOKARSİNOMU</b>	9
<b>İNSİDANS, YAŞ</b>	9
<b>PATOGENEZ</b>	11
RİSK FAKTÖRLERİ	11
PREMALİGN LEZYONLAR	12
<b>SINIFLANDIRMA</b>	14
<b>DERECELENDİRME</b>	16
GLEASON DERECELENDİRME SİSTEMİ	17
<b>MORFOLOJİ</b>	21
MAKROSKOBİ	21
MİKROSKOBİ	21
PROSTAT ADENOKARSİNOM VARYANLARI	22
<b>KLİNİK VE TANI YÖNTEMLERİ</b>	24
<b>AYIRICI TANI</b>	28
PREMALİGN LEZYONLAR	28
PSEUDOKARSİNOMATÖZ LEZYONLAR	28
<b>YAYILIM VE METASTAZ</b>	29
<b>TEDAVİ VE PROGNOZ</b>	29
<b>PROGNOSTİK FAKTÖRLER</b>	31
TNM EVRELENDİRMESİ	31
HİSTOLOJİK DERECELENDİRME	31
PSA DÜZEYİ	32
DNA PLOIDY	32
TÜMÖR ANJİOGENEZİSİ	32
NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON	33
MORFOMETRİK ÇALIŞMALAR	33
NÜKLEER PROLİFERASYON	33
KANTİTATİF PSA İMMUNHİSTOKİMYASI	34
APOPTOZİS	34
TÜMÖR SUPRESÖR GENLER	34
<b>MATERYAL VE METOD</b>	35
<b>PAS ALCIAN BLUE PH 2.5 KOMBİNE METODU</b>	38
SOLÜSYONLAR	38
METOD	38
SONUÇ	39

<i>BULGULAR</i>	40
MÜSİN ÖZELLİKLERİ	49
<i>TARTIŞMA</i>	55
<i>SONUÇLAR</i>	70
<i>ÖZET</i>	73
<i>LİTERATÜR</i>	74

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri ABD'de erkeklerde en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı alır (28,29,94).

Erkekler için önemli bir sağlık problemi olması ve tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle son yıllar içerisinde prostat iğne biopsilerinde sayıca artış görölmektedir. Prostat kanser taramasında serum PSA değerlerinin kullanılması, transrektal ultrason ile radyolojik olarak görölebilir lezyonlardan biopsi alınmasının sağlanması ve daha ince biopsi iğnelerinin kullanılmaya başlanması ile patoloğlar tanı güçlükleri yaşıyabilen, çok sayıda küçük prostat iğne biopsileri ile karşı karşıya gelmektedirler (41). İğne biopsilerinde prostat karsinomunun doğru tanısı yanı sıra tedavide yol gösterici prognostik bilgileri de vermek zorundadırlar (2).

Bu çalışmada da prostat iğne biopsisinde tanısal kriterlerin gözden geçirilip, değerlendirilmesi ile birlikte değişik kriterlerin tümör derecesi ile ilişkisi incelenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

İnsan prostatı bağı dokusundan oluşan bir kapsülle sıkıca biraraya gelmiş çeşitli glandüler ve nonglandüler elementlerden oluşan bir organdır (17). Gestasyonun 3. ayında ürogenital sinüsün arka kısmından gelişen epitelyal tomurcuklardan oluşur (29). Diferansiyasyonu ve bunu takip eden büyümesi testiste sentezlenen androjenik hormonlara bağlıdır (94). Stroma bu süreçte testesteronun dihidrotestesterona dönüşümü ile rol oynar (29).

İnsan prostatı ortalama 2.5-3 cm yükseklikte, 4 cm genişlikte ve 2.5 cm kalınlıktadır. Üretranın mesaneden çıkan kısmını kuşatır. Altta ürogenital diafram, üstte mesane, önde pubis simfiz, arkada rektum ile sınırlıdır (81).

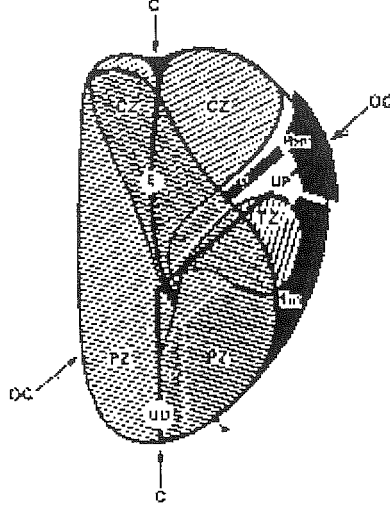
Pubertede anlamlı prostat büyümesi ortaya çıkana kadar postnatal prostatik gelişim azdır. Adult dönemde ortalama 14-26 gram ağırlığa ulaşır. 50 yaşta progresif atrofiye gitmeye başlar. Yaşlı erkeklerde nodüler hiperplaziden dolayı prostatik büyüme de vardır. Sıklıkla ikisi birarada bulunur. 80 yaş civarında prostatik asinüslerin yarısından fazlası oblitere olur (85).

Klasik olarak prostat ortada üretra lokalize olmak üzere iki lateral lob, ön, orta ve arka loblara bölünür. Patolojik ve fizyolojik görünüşleri ile daha uyumlu olan iç ve dış zon olarak bölünür (94). Bu bölünmenin modifikasyonu olan zonal anatomi kavramı McNeal tarafından tanımlanmıştır (17). Glandüler prostat histolojik ve biyolojik olarak birbirinden farklı olan üç zondan meydana gelir.

1. Periferal zon
2. Santral zon

### 3. Transizyonel zon

Santral zon glandüler prostatın %25'ini, transizyonel zon yaklaşık %5-10'unu, periferal zon %70'ini oluşturur (17,29),(Şekil 1).



**Şekil 1:** Sagittal planda prostatik zonlar (CZ:Santral Zon, PZ:Periferal Zon, TZ:Transizyonel Zon, OC:Oblik Koronal Plan, UD:Distal Prostatik Üretral Segment, UP:Proksimal Üretral segment, E:Ejerkuluar Duktus, bn:Mesane Boynu, fm:Anterior Fibromusküler Stroma, s:Sfinkter)

Anatomik olarak periferal zon distal prostatik üretra ile ilişkili ve rektum ile komşudur. PIN ve karsinom ile karsinomu taklit edebilen atrofi ve inflamasyonun en sık görüldüğü bölgedir. Periferal zon glandları düz kas ve kollajenden oluşan gevşek stroma içinde yer alan basit, küçük, yuvarlak glandlardır (17,29).

Santral zon koni şeklinde olup, prostatın tabanını içerir. Ejerkuluar duktuslarla ilişkili ve vezikula seminalislerle komşudur. Kompakt stroma içerisinde geniş poligonal glandlar izlenir. Epitelin

stromaya oranı yüksektir (17,29). Santral ve periferel zon birlikte nontransizyonel zon olarak da adlandırılır (29).

Transizyon zonu proksimal prostatik uretra ile ilişkili ve mesane boynu ile komşudur. Kompakt stroma içerisinde basit, küçük ve yuvarlak glandlar izlenir (17,29).

Zonlar arasında biyokimyasal farklılıklar da mevcuttur. Prostatın 4 ana proteolitik enzimlerinden pepsinojen II ve doku plazminojen aktivatörü sadece santral zonda üretilir. Zonlar arasındaki bu morfolojik ve biyokimyasal farklılıklar santral zonun Wolffian kökenli, diğer zonların ise ürogenital sinüs kökenli olduğunu düşündürmektedir (17).

Prostat kapsülü içte düz kas, dışta kollajenden oluşur (17,94). Ancak sabit bir anatomik yapı değildir. Prostat apeksinde anterior ve anterolateral bölgede defekt vardır (17).

Prostat arter dallarını A.iliaca internadan alır. Prostatik venler ise prostatik pleksusa ve internal iliak vene dökülür. Lenfatiklerde ana olarak internal iliak lenf nodlarına ve eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına dökülür. Prostat, prostatik pleksus tarafından innerve edilir. Çift nörovasküler demet, taban yakınında prostatın lateral kenarlarına erişim gösterir. Anatomik ganglia nörovasküler demet bölgesinde yüzeyde kümelenir. Bu bölgeden köken alan küçük sinir demetleri prostat yüzeyinde dallanarak kapsülü penetre eden küçük dallar verir. Bu dallar prostatik parankimde duktus ve asini duvarları ile ilişkidir. Bu görünüm perinöral invazyon değerlendirilirken gözönünde bulundurulmalıdır (17).

Glandüler prostatın epiteli üç ana hücre tipinden oluşur.

1. Sekretuar luminal hücreler

2. Bazal hücreler

3. Nöroendokrin hücreler

Sekretuar hücreler glandın luminal yüzünde bulunurlar. Küboidal-kolumnar, soluk ve şeffaf sitoplazmalıdır. Prostatik asit fosfataz (PAP), prostat spesifik antijen (PSA) ve az miktarda müsin üretirler (29,94).

Bazal hücreler sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran ince ve devamlı bir tabakadır (94). Yüksek proliferatif aktivite gösteren bu hücreler sekretuar hücreleri yeniden oluşturan stem hücreler olarak düşünülmektedirler (29). Bazal hücreler ile sekretuar hücreler arasında bulunan bazal membran biyokimyasal olarak tip IV kollajen, laminin ve heparan sülfat proteoglikan gibi proteinleri içerir. Laminin immunreaktivitesinin dediferansiyasyon ile kaybolduğu gösterilmiştir (10).

Nöroendokrin hücreler genellikle HE'de tanınmaz. Görevleri tam bilinmemekle birlikte büyüme ve gelişmede endokrin-parakrin regülatuar rolleri olduğu düşünülmektedir. Kromogranin A ve B, sekretogranin II ve çeşitli peptid hormonları eksprese ederler (94).

## **PROSTAT ADENOKARSİNOMU**

### **İNSİDANS, YAŞ**

Prostatik karsinom tüm dünyada 1975 yılında erkeklerde görülen maligniteler arasında 5. sırada iken ilk kez 1990 yılında ABD'de prevalansı akciğer karsinomunu geçerek erkeklerde en sık görülen malignite haline gelmiştir (23, 45, 85,111,115). Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır (23,27).

Prostatik karsinom insidansı ırka va coğrafi bölgeye bağılı olarak geniş farklılıklar gösterir. ABD, Kuzey Amerika, ve İskandinav ülkelerinde yüksek sıklıkta görülürken, Güney Asyada az sıklıkta, Avrupa'da orta sıklıkta izlenir (114,115). ABD'de prostat karsinomu her yıl yaklaşık %6 oranında artış gösterir (110). Prostat karsinomu insidansı Afrika kökenli Amerikalılarda (100/100.000), beyazlardan (70.1/100.000) daha yüksekken beyazlar içerisinde Asya kökenlilerde daha düşüktür (29,45,85,114,115). Ancak bu bulguların ırksal farklılıklara mı yoksa erken tanı başarısızlığına mı bağılı olduğu açık değildir (96).

Latent karsinom olarak adlandırılan, klinik olarak saptanmayıp otopsi çalışmalarında saptanan veya Amerikan sistemine göre evre A'daki olguların prevalansının klinik olarak tespit edilenlerinkine paralel olduğu farklı popülasyonlarda gösterilmiştir (17).

Klinik davranıştaki farklılıklar nedeniyle erken tanındığında prostat karsinomunun biolojik davranışını tahmin etmek güç olmaktadır. Prostat karsinomunun biolojik davranışı dünyanın çeşitli yerlerinde farklıdır. Mortalite Batı Avrupa ve ABD'de yüksek iken Asya ülkelerinde son derece düşüktür. Tüm dünyada en yüksek mortalite ABD'de Afrika kökenli Amerikalılarda izlenmektedir (85).

Prostat karsinomlu hastaların yaklaşık %75'i 60-79 yaş arasındadır (85). Ancak genç adultlerde ve hatta adolesanlarda ve çocuklarda da görülebilir (17,94). Her dekada insidans yaklaşık iki katına çıkarak 50'li yaşlarda %10 iken 80'li yaşlarda %70-80'e erişir (29,45).

## **PATOGENEZ**

Hormonların prostat kanseri gelişiminde esas etyolojik faktör olduğu düşünülmektedir. Normal prostat büyümesinin androjenlerle testiküler kontrolü tümör hücrelerinin büyümesi ve yaşaması için esastır (29,85,115). Androjenlerin patogenezdaki rolünü düşündüren klinik gözlemler puberteden önce kastre edilmiş erkeklerde prostatik hiperplazi ve karsinom gelişmeyişi, primer ve metastatik karsinomun terapötik kastrasyon ve ekzojen östrojene cevap verişidir (85,115). Heredite prostat kanseri gelişiminde en güçlü risk faktörü olarak gözükmektedir. Erken prostat karsinomunda ailesel yatkınlık %9 oranında izlenmektedir. Birinci derece akrabada karsinom varsa risk 2 kere artmaktadır (24, 29,115).

## ***RİSK FAKTÖRLERİ***

Prostat kanseri gelişimi için kanıtlanmış risk faktörü yoksa da önerilen pekçok risk faktörü vardır.

- Heredite
- Diet (yağ, kadmium, çinko)
- Hormonlar
- Alkol
- Sigara içme alışkanlığı
- Seksüel aktivite
- Veneral hastalıklar (HSV II, CMV )
- Vazektomi
- Benign prostat hiperplazisi

## **PREMALİGN LEZYONLAR**

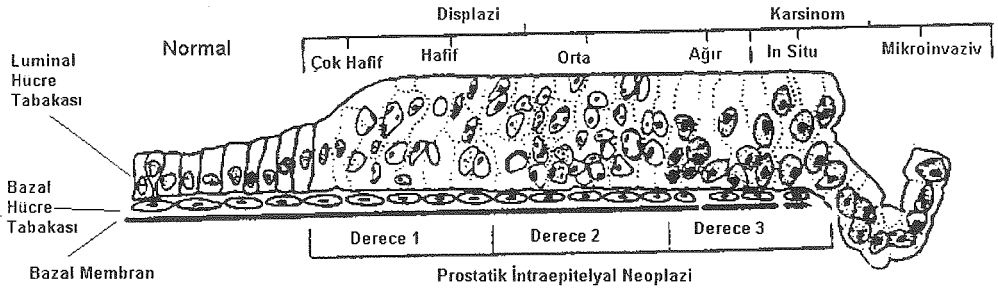
Prostatın premalign lezyonları prostatik intraepitelyal neoplazi ve atipik adenomatöz hiperplazi olmak üzere iki grupta incelenir (17,29)

### **PROSTATİK INTRAEPİTELYAL NEOPLAZI**

Prostatik intrepitelyal neoplazi prostatik asini ve duktuslarda luminal hücre tabakasının proliferasyonu ve sitolojik atipi ile karakterize prekanseröz bir lezyondur (20). Prostatik duktus ve asinilerdeki bu proliferasyon ve displastik değişikliklerin premalign özelliğinden ilk kez McNeal söz etmiştir. (17). McNeal Ve Bostwick bu lezyonları intraduktal displazi olarak isimlendirmiş ve üç kategoride derecelendirmiştir (67). Bu lezyon için kullanılan çeşitli adlandırmaların yerine 1987'de Bostwick ve Brawer tarafından önerilen prostatik intraepitelyal neoplazi kısaca PIN terimi 1989'da "Workshop on Prostatic Dysplasia" toplantısında kabul edilmiştir (12,79). Ayrıca bu toplantıda üçlü derecelendirme sistemi yerine PIN 1 low grade, PIN 2 ve 3 high grade lezyonlar olarak kabul edilmiştir (29).

- Low Grade PIN: Duktus ve asinilerde epitelyal hücre kalabalıklaşması ve stratifikasyon, anizonükleoz vardır. Nükleuslarda elongasyon, hiperkromazi vardır. Küçük nükleol olabilir; fakat belirgin değildir (29).
- High Grade PIN: Epitelyal hücre kalabalıklaşması ve stratifikasyon daha belirgindir. Tufting, mikropapiller, kribriform ve flat olmak üzere dört farklı patern izlenir. Nükleusların çoğunda genişleme olduğu için boyutlar arasında daha az farklılık vardır. Nükleol belirginliği ve birden çok nükleol varlığı tanısaldır (11,29).

İnsan prostatında prostatik intraepitelyal neoplazi ile karsinom gelişimi arasındaki çok adımlı ilişki şöyle açıklanmaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2:**İnsan prostatında karsinogenezis

Normal prostatik epitelden artan PIN derecelerine ve erken invaziv karsinoma morfolojik olarak devamlılık gösteren bir ilerleyiş olduğu kabul edilmektedir (17,18). Bu çok basamaklı malign transformasyon teorisinde low grade PIN hafif displaziye, high grade PIN orta, ağır displaziye ve karsinoma in situya karşılık gelmektedir. Karsinom prekürsörü olarak düşünülen bu durum malign hücreler stromayı invaze ettiğinde son bulmaktadır. İnvazyon bazal hücre tabakasının ayrılma gösterdiği yerde ortaya çıkmaktadır. Stromal invazyonun meydana gelebilmesi için önceden gerçekleşmesi gerekli olan orta basamağın high grade PIN olduğu görülmektedir (12,17,29).

High grade PIN prostat karsinomunun en muhtemel prekürsürüdür (18,59,67,69,74,83). Bu görüşe varmayı sağlayan ve destekleyen sonuçlara sahip pek çok çalışma vardır. High grade PIN ve erken invaziv karsinomun her ikisinde bazal hücre tabakasında ayrılma, nükleer ve nükleole ait anormalliklerde artma, sekretuar ve nöroendokrin diferansiyasyon kaybı, proliferatif potansiyelde artma, DNA içeriğinde değişme, neovaskülarizasyon, kromozomal anomaliler gösterirler (12,13,18,31,36,56,66,69,79,112). Karsinom ve PIN en sık

periferal zonda lokalize ve multifokaldirler. Bu da çok basamaklı karsinogenez teorisine uymaktadır (12,18,29,60,66,79)

### *ATİPİK ADENOMATÖZ HİPERPLAZİ*

Küboidal veya alçak kolumnar hücrelerle döşeli, sıkıca biraraya gelmiş küçük glandların proliferasyonudur. Genellikle apekse yakın, transizyon zonunda ve periüretral bölgede görülür. İnsidansı TUR spesimenlerinde %19.6, otopsi serilerinde %24'tür (18). Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), iyi diferansiye karsinomdan belirsiz nükleol, seyrek kristaloid varlığı ve fragmante bazal hücre tabakasının varlığı ile ayrılır. Karsinomla ayrımı güçtür. Ayırıcı tanıda immunhistokimyadan yararlanılabilir. Karsinomda bazal hücre tabakası yok iken AAH'de bazal hücre tabakasının düzensiz ve fragmante olduğu yüksek molekül ağırlıklı keratin ile gösterilebilir (29).

Atipik adenomatöz hiperplazinin adenokarsinom prekürsörü olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Premalign lezyon olduğunu destekleyen bulgular şunlardır. AAH'ın karsinomla birlikte görülme insidansı yüksektir. Kanseroz prostatlarda %31, nonkanseroz prostatlarda %15 oranında görülür. Küçük asiner karsinomla topografik yakınlığı vardır. Yaş pik insidansı karsinomdan öncedir. Yüksek AgNor sayımı, nükleer alan ve çapta artma mevcuttur. Proliferatif hücre indeksi normal ve hiperplastik epitelden anlamlı olarak yüksek olup küçük asiner karsinoma benzer (29). Ancak genel düşünce karsinomla AAH arasındaki ilişkinin bütünüyle negatif olmasa da zayıf olduğu yönündedir (74,88).

### **SINIFLANDIRMA**

Prostatik karsinomlar H.Rosai'ye göre köken aldıkları bölge ve morfolojik görünümleri temel alınarak iki ana sınıfa ayrılabilir (94).

1. Periferal duktus ve asinüslerin adenokarsinomu
2. Geniş (primer) duktus adenokarsinomu
  - Endometrioid adenokarsinom
3. Primer transizyonel hücreli karsinom
4. Mikst adenokarsinom – Transizyonel hücreli karsinom
5. Diğer mikroskobik tipler
  - Nöroendokrin görünümlü karsinom
  - Taşlı yüzük hücreli karsinom
  - Adenoskuamöz hücreli karsinom
  - Skuamöz hücreli karsinom
  - Adenoid bazal hücreli karsinom
  - Bazaloid karsinom
  - Lenfoepitelioma benzeri karsinom

Damjanov ve Linder prostat adenokarsinomu sınıflandırmasını şu şekilde almışlardır (29).

1. Prostat adenokarsinomu
2. Prostat adenokarsinomu varyantları
  - Duktal (endometrioid) karsinoma
  - Küçük hücreli undiferansiye karsinoma (yüksek dereceli nöroendokrin karsinoma)
  - Müsinöz (kolloid) karsinoma

- Taşlı yüzük hücreli karsinoma
- Prostatın skuamöz hücreli karsinomu
- Prostatın sarkomatoid karsinomu
- Karsinosarkom
- Prostatın transizyonel hücreli karsinomu
- Adenoid bazal hücreli tümör (Adenoid kistik karsinoma veya bazal hücreli karsinoma)
- Lenfoepitelioma benzeri karsinoma
- Androjenden yoksun bırakma tedavisinden sonra adenokarsinom

## **DERECELENDİRME**

Uzun yıllardan beri prostat karsinomlarının biolojik malignitesi ve histolojik yapısı arasında güçlü korelasyon bildirilmektedir. Az diferansiye tümörler hızlı ilerler; iyi diferansiye tümörler yavaş ilerler (17). Ancak var olan derecelendirme sistemleri orta derecede diferansiye tümörlerin klinik ve biolojik davranışını tahmin etmede daha az başarılıdır (16,71).

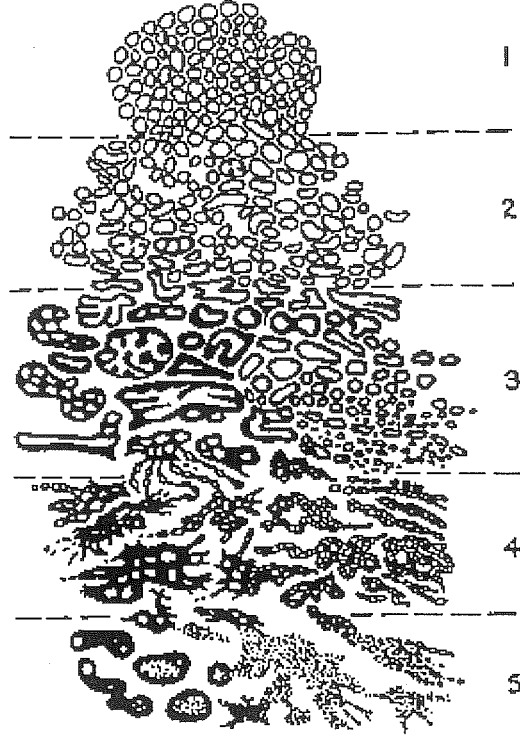
1960-1975 yılları arasında 4000'den fazla hasta üzerinde yürüttükleri sistemli çalışma sonunda VACURG grubu bugün dünyanın pekçok yerinde kullanılan Gleason derecelendirme sistemini önermişlerdir. Dünyada geniş çapta kullanılan diğer derecelendirme sistemleri Mostofi (WHO) ve Böcking sistemleridir (16,46). Bu üç sistemde tümör progresyon paternleri, pelvik lenf nod metastazı ve tümör rekürrensi ile korele ve klinik olarak yararlıdır (16).

## **GLEASON DERECELENDİRME SİSTEMİ**

Gleason derecelendirme sisteminde yapısal glandüler diferansiyasyon derecesi ve tümörün prostatik stroma içerisinde büyüme paterni temel alınır (16),(Şekil 3). Bu sistemde baskın olan paterne ve varsa ikincil paterne olası beş dereceden biri uygulanır. Gleason skoru olarak adlandırılan kombine derece tümörde baskın olan derece ve ikincil derece toplanarak elde edilir. Tümörün derecesi bütün alanlarda aynı ise skor tümör derecesi iki ile çarpılarak bulunur (94).

- Derece I : Tek tek, birbirlerinden ayrı, uniform, sıkıca biraraya gelmiş glandlardan oluşan kitleler. Tümör keskin, genellikle yuvarlak bir sınırla komşu dokudan ayrılır.
- Derece II : Tek tek, birbirlerinden ayrı, daha az uniform, gevşek düzenlenmiş glandlar. Tümör sınırı çok keskin değildir.
- Derece III a : Tek tek, birbirlerinden ayrı, uniform olmayan glandlar. Sıkıca biraraya gelmiş olabilirler, ancak genellikle irregüler dağılım gösterirler. Sınır düzensizdir.
- Derece III b : III a gibidir, fakat çok küçük glandlar veya çok ufak hücre kümeleri vardır.
- Derece III c : Keskin sınırlı, yuvarlak, papiller veya gevşek kribriiform tümör kitlelerinden meydana gelmiştir (papiller intraduktal tümör).
- Derece IV a : Düzensiz sınırlı, infiltran birleşmiş glandüler tümör.
- Derece IV b : VI a' ya benzer ancak hücreler daha geniş ve soluktur.
- Derece V a : Keskin sınırlı, yuvarlak, solid kribriiform tümör kitleleri. Genellikle santral nekroz mevcuttur (komedokarsinoma).

- Derece V b : Düzensiz, anaplastik karsinom kitleleri. Adenokarsinom tanısı konmasına yetecek kadar gland formasyonu veya vakuol mevcut.



**Şekil 3:** Prostat adenokarsinomu Gleason derecelendirme sisteminde histolojik paternlerin basit şematizasyonu

### EVRELENDİRME

Evre prostat karsinomunda hastalığın sonlanışını en iyi tahmin edebilen faktördür (48). Günümüzde kullanılan iki ana sistem modifiye Amerikan sistemi ve TNM 'dir. Bu iki evreleme sistemi birbirine benzer ancak TNM sisteminde çoğu evre için daha fazla sayıda alt sınıf vardır (29). AJCC (American Joint Committee on Cancer/ International Union Against Cancer) 'ın 1992 yılında revize ettiği TNM sistemi prostat kanseri evrelendirilmesi için internasyonal bir standart olarak görülmektedir.

TNM sisteminde T primer tümörü, N rejyonel lenf nodunu, M metastazı niteler. Modifiye Amerikan sistemindeki karşılıkları ise A, B, C, D olarak belirtilmiştir (52).

#### Primer Tümör

Tx : Primer tümörün varlığını ortaya koymak için veriler yetersiz.

T0 : Tümör mevcut değil.

T1 : Görüntüleme yöntemleri ve palpasyonla klinik olarak tespit edilemeyen tümör.

T 1 a (A 1) : Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında tespit edilen insidental histolojik bulgu.

T 2 b (A 2) : Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden çoğunda tespit edilen insidental histolojik bulgu.

T 1 c (B 0) : İğne biopsisi ile tanımlanan tümör.

T 2 : Tümör prostata sınırlı.

T 2 a (B 1) : Tümör bir lobun yarısını veya daha azını tutuyor.

T 2 b (B 1) : Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutuyor ancak her iki lobta değil.

T 2 c (B 2) : Tümör her iki lobu tutuyor.

T 3 : Tümör prostatik kapsülü aşar.

T 3 a (C 1): Unilateral ekstrakapsüler uzanım var.

T 3 b (C 1) : Bilateral ekstrakapsüler uzanım var.

T 3 c (C 2) : Tümör vezikula seminalisleri invaze eder.

T 4 : Tümör fiksedir ve komşu dokuları tutar.

T 4 a (C 2) : Tümör mesane boynu, eksternal sfinkter veya rektumdan birini invaze eder.

T 4 b (C 2) : Tümör levator kasları tutar ve/veya pelvik duvara fiksedir.

Rejyonel Lenf Nodları

N x : Bölgesel nodları belirlemek için veriler yetersiz.

N 1 (D 1) : 2 cm veya daha az çaplı tek lenf nodu metastazı.

N 2 (D 1) : 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı veya hiç biri 5 cm'i aşmayan çok sayıda lenf nodu metastazı.

N 3 (D 1) : 5 cm çaptan büyük lenf nodu metastazı.

Uzak Metastaz

M x : Uzak metastazın varlığını ortaya koymak için veriler yetersiz.

M 0 : Uzak metastaz yok.

M 1 (D 2) : Uzak metastaz var.

M 1 a (D 2) : Nonrejyonel lenf nod tutulumu

M 1 b (D 2) : Kemik tutulumu

M 1 c (D 2) : Diğer bölgelerin tutulumu.

Evre grupları Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I:Evre grupları**

Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
T1a,N0,M0	T1a,N0,M0	T2,N0,M0	T3,N0,M0	T4,N0,M0
	T1b,N0,M0			Herhangibir T,N1,M0
	T1c,N0,M0			Herhangibir T,N2,M0
	T1,N0,M0			Herhangibir T,N3,M0
				Herhangibir T
				Herhangibir N,M1

## **MORFOLOJİ**

### **MAKROSKOBİ**

Prostat adenokarsinomu multifokal olup periferal zonda yerleşmeye eğilimlidir. Gross olarak ancak 5 mm'den büyük tümörler görülebilir. Gri veya sarımsı beyaz renkli, stromal desmoplazi nedeniyle sert kıvamdadırlar (29,94).

### **MİKROSKOBİ**

Totten ve arkadaşları klasik makalelerinde dört ana patern tanımlarlar. Orta boyutta glandlar, küçük glandlar, diffüz tek hücre infiltrasyonu ve kribriform yapı. Genel olarak normal prostatik glandların düzgün, yuvarlak konturlarından sapmalar gösteren irregüler glandüler kontürler izlenir. Orta boyutta gland paterninde sıkıca biraraya gelmiş, sırtıta vermiş glandlar vardır. Arada stroma çok az veya hiç yoktur. Küçük gland paterninde düzenli, yuvarlak şekilli küçük boyutta glandlar izlenir (29,94).

Sitolojik olarak nükleer ve nükleolar genişleme son derece önemli görüntülerdir. Nükleol belirginliği 1.25-1.50 mikron veya daha büyük olarak tanımlanmaktadır (29). Helpap'a göre birden çok nükleol görülebilir ve malignite tanısı açısından çok önemlidir (51).

Bazal hücre tabakası benign glandların periferinde gözlenirken karsinomda yoktur (29). Prostat karsinomunda bazal membranın destrüksiyonu ve yüksek düzeylerde tip IV kollajenaz ekspresyonu gösterilmiştir (103). Perinöral invazyon malignitenin güçlü bir kanıtı ancak patognomonik değildir; seyrek olarak benign glandlarda da gözlenir (5). İyi diferansiye tümörlerde az görülen mitoz anlamlı bir görünümdür (94). Kristaloidler sıklıkla iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerin lümeninde görülen, parlak eozinofilik değişik görünümde yapılarıdır; ancak karsinoma spesifik değildir (95).

PAS reaktif nötral müsin içeren normal prostatik epitel aksine asidik müsin adenokarsinomların çoğunda HE ile lümende bazofilik materyal olarak gösterilmiştir; ancak bu bulgu da adenokarsinoma spesifik değildir (29,37). Eozinofilik, asellüler, fibriler stromal nodüler kitleler olarak izlenen kollajenöz mikronodüller az görülmesine rağmen spesifiktirler (29).

### ***PROSTAT ADENOKARSİNOM VARYANLARI***

#### ***DUKTAL (ENDOMETRİOİD) ADENOKARSİNOM:***

Geniş periüretral prostatik duktuslarda ve verumontanumda papiller, kribriform, ve solid epitelyal proliferasyon ile karakterizedir. H.Rosai'nin sınıflamasına göre geniş duktus adenokarsinomunun bir varyantıdır. Patern ve sitolojik görünüm endometrial karsinoma benzediği için endometrioid olarak adlandırılmıştır. Tümör hücreleri PAP ve PSA reaktiftir. (17,29,76,77,85,94). Gleason paterni 3 veya 5'tir (16).

#### ***KÜÇÜK HÜCRELİ, UNİFERANSİYE KARSİNOMA (YÜKSEK DERECELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOMA):***

Akciğer ve diğer bölgelerde görülen karşılıkları ile aynı özelliktedir. Prognoz son derece kötü, ortalama yaşam 2 yıldan azdır. Bunun yanında prostatik adenokarsinomlarda nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilirler ve bu tümörlerin prognozu son derece kötüdür (17,29,76,77,94). Gleason paterni 5'tir (16).

#### ***MÜSİNÖZ (KOLLOİD) KARSİNOMA :***

Tümörün %25'inden fazlası ekstrasellüler müsinde oluşur (17,85). Mikrogländüler, kribriform, komedo, solid ve hipernefroid görünümde olabilir (29). Genellikle PAP ve PSA reaktiftirler (76,77,94). Gleason paterni 4'tür (16).

#### *TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOMA:*

Tümörün %50'den fazlası PAP ve PSA reaktif olan taşlı yüzük hücrelerinden oluşur (17). Genellikle tipik asiner adenokarsinom ile karışıktır. Prognozu son derece kötüdür (29). Gleason paterni 5'tir (16).

#### *SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA:*

En sık mikst adenoskuamöz karsinoma olarak izlenir. Pür de görülebilir. Pür skuamöz hücreli karsinomun prognozu çok kötüdür (17,29,76,77,94).

#### *SARKOMATOİD HÜCRELİ KARSİNOMA:*

Genellikle tipik asiner karsinomla birlikte olan içsi hücreli karsinomdur. Kötü prognozludur (17,29). Gleason paterni 5'tir (16).

#### *KARSİNOSARKOM:*

Sarkomatöz elementler içeren adenokarsinomdur. Sarkomatoid hücreli karsinom ile aynı prognozu gösterir (29). Gleason paterni 5'tir (16).

#### *TRANSİZYONEL HÜCRELİ KARSİNOMA:*

Prostat veya prostatik üretranın primer tümörü olabilir ya da mesane tutulumuna ikincildir. Periüretral prostatik duktus ve asinileri tutar. Prognozu kötüdür (17,29).

#### *ADENOİD BAZAL HÜCRELİ TÜMÖR:*

Sıklıkla kribriform patern gösteren yuvarlak oval bazaloid hücre adalarından oluşur. Çok seyrek. Metastaz veya ölüm tanımlanmamıştır (29). Gleason paterni 3 ila 5'tir (16).

### **METASTATİK KARSİNOMA:**

Lösemi, lenfoma, mesane ve rektum tümörlerinin yayılımı dışında prostata metastaz seyrekir. Prostata en sık metastaz yapan tümör akciğer karsinomudur (17).

### **KLİNİK VE TANI YÖNTEMLERİ**

Prostat karsinomu genellikle klinik olarak sessizdir. Üriner obstrüktif semptomlara neden olabilir ya da metastazla açığa çıkabilir. Prostat karsinomu klinikte 40 yaş üzerindeki erkeklerde rutin tarama yapılırken, transüretal rezeksiyon spesimenlerinde (TUR) insidental olarak, primeri bilinmeyen okkült karsinom ya da rektal kitle olarak ortaya çıkmaktadır (29). Klinik manifestasyonları üç tipe ayrılabilir.

- Tip 1 : Karsinom tümüyle sessiz kalır. Hastanın beklenen yaşam süresinde değişiklik yoktur. İnsidental olarak saptandığında genellikle mikroskobik, fokal ve histolojik olarak iyi diferansiyedir.
- Tip 2 : Bir kere başladıklarında yavaş fakat progresif olarak büyürler. Lokal kalmaya eğilimli olup, rejyonel metastaz yapmadan önce klinik olarak saptanmaya olanak verirler.
- Tip 3 : Büyüme ve invazyon virulandır. Erken metastaz yapar. Bu agresif tümörler genellikle kötü diferansiye histolojiye sahiptirler (110).

Dijital rektal muayene, transrektal ultrasonla görüntüleme ve serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri günümüzde erken prostatik karsinom tanısında kullanılan en güçlü araçlardır (94). 40 yaşın üzerindeki dijital rektal muayenesi prostatta nodüler veya diffüz genişleme gösteren, serum PSA'sı 4.0/ng/ml'den yüksek olan, transrektal ultrason bulguları karsinomu işaret eden erkeklerde lezyona

direk ya da sistematik sekstant olarak uygulanan iğne biopsilerinin histopatolojik incelemesi ile karsinom tespiti mümkün olmaktadır (29).

Serum PSA değeri en önemli, doğru ve klinik olarak yararlı olan biyokimyasal bir markerdir (19). PSA 1979 yılında Wang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (87). Prostat epitel hücrelerinde üretilen ve duktal sisteme salınan 34 kD serin proteazı olan prostat spesifik antijen seminal koagulumun likefaksiyonunu katalize eder (19). Prostata normal yapısını bozan herşey PSA'nın stromadan içeri sızmasına ve küçük damarlar aracılığı ile kana karışmasına neden olur. Prostatitis, benign prostat hiperplazisi, prostatik infarkt, iğne biopsisi ya da transüretal rezeksiyon gibi travmalardan sonra, en önemlisi de adenokarsinomda serum PSA değeri yükselir (19). Prostat karsinomunda her gram için normal prostat dokusundan 10 kat fazla PSA üretilir (45,94). Prostatik karsinomlu hastaların yarısına yakınında serum PSA değeri 10 g/ml'den yüksektir. Yakın zaman içerisinde serum PSA'nın öngörü değerini artırabilmek için beş yeni parametre tanımlanmıştır. Yaş spesifik referans aralığı ile ilerleyen yaşla serum PSA'sının arttığı gösterilmiştir. PSA dansitesi, serum PSA düzeyinin prostat hacmine oranını gösterir. PSA hızı, serum PSA düzeylerinde zamanla görülen değişiklik oranını verir. PSA kanser dansitesi, serum PSA x kanser hacmi/prostat hacmidir. Serum PSA testinin yüksek sensitivite, spesifite göstermesi, hızlı, ucuz ve minimal invaziv olması ile 50 yaş üzerindeki erkeklerde rutin tarama testi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (19). PSA'nın immunhistokimyasal ekspresyonu ile prostat karsinomunu ürotelial karsinomlar, kolonik karsinomlar ve karsinomu taklit eden lezyonlardan ayırmak ve metastatik karsinomlarda primeri belirlemek mümkündür (29,63). Serum PSA aktivitesinin yaygın olarak kullanılmasından önce biyokimyasal marker olarak kullanılan prostatik fosfataz aktivitesi günümüzde PSA

immunhistokimyasal boyaması ile kombine kullanıldığında değerlidir (29).

Transrektal sonogramlarda prostat periferal zonunda hipoekoik lezyonların saptanması karsinomu düşündürür. Hipoekoik veya hiperekoik lezyon meydana getirmeyen, küçük ya da diffüz infiltrasyon yapan karsinomlar saptanamaz (101). Transrektal ultrasonda (TRUSG) hipoekojenite yaratan lezyonların %63'ü kanser olarak bulunmuştur (9). Tüm prostat karsinomlarının %24-39'u ise izoekoiktir (34,94). Tarama programı olarak tek başına kullanılması elverişli değildir (49,105,108). TRUSG ile periferal zondaki hipoekoik lezyonların saptanması ve bilateral segmental random biopsi uygulanması ile prostat karsinomu tanılarında anlamlı artış tespit edilmektedir (9,101). TRUSG'un tanı yanısıra evrelemede kullanımı da araştırılmaktadır. Ohori ve arkadaşları erken evre prostat karsinomunda vezikula seminalis invazyonun saptanmasında kesin doğru sonuçlar vermediğini bildirmişlerdir (82). Ancak Rorvik ve arkadaşları TRUSG'un ekstrakapsüler tümör yayılımını saptamada dijital rektal muayene ve bilgisayarlı tomografiye üstün olduğunu bildirmektedirler (93)

Günümüzde kör biopsilerde geleneksel olarak kullanılan 14 gauge tru-cut iğne biopsisi yerini TRUSG eşliğinde kullanılan 18 gauge tru-cut iğne biopsisine bırakmıştır. Perineal ve transrektal olarak uygulanan 18 gauge iğne daha az morbidite ile daha çok örnekleme yapılabilmesini sağlamaktadır. Zincke ve arkadaşları iğne biopsilerinde 4 yıllık izleme oranı ile %12 yalancı negatiflik bildirmişlerdir (94). Multipl biopsiler için bir başka risk faktörü de hacmi 0.5 cc'den az olan, klinik olarak anlamsız ya da önemli kabul edilmeyen kanserleri saptayabilmesidir. Terris ve arkadaşları 816 vakalık bir seride klinik olarak önemsiz kanser saptama oranlarını %4 olarak vermişlerdir (107).

Transüretal rezeksiyonlarda insidental tümör saptanması periferel zondan köken alan karsinomun geniş yayılımını ya da transizyon zonundan köken alan karsinomu işaret eder. Tümör saptama oranı TUR'un örnekleme miktarı ile yakın ilişkilidir. 12 grama kadar olan bütün TUR spesimeni takibe alınmalıdır (97). 5 blok veya gelişigüzel seçilmiş 12 gram TUR örneği ile %90 oranında, 8 blok ile %98 oranında karsinom saptamak mümkün olmaktadır (78,94).

İnce iğne aspirasyon biopsisi deneyimli patologlar tarafından uygulanırsa prostat karsinomunu tespit etmede çok etkili bir yöntemdir. Esposti'nin 1110 olguluk serisinde yalancı pozitiflik yokken yalancı negatiflik %10 olarak bildirilmiştir (94). 103 hastalık iğne biopsileri ile karşılaştırma yapılan bir seride sensitivite %76, spesifite %100 olarak verilmektedir (62). 86 olguluk bir seride yalancı negatiflik aspirasyon biopsilerinde %1.4, iğne biopsilerinde %15'tir (32). Epstein 118 olguluk serisinde aspirasyon sitolojisi ile iğne biopsilerin korele bulmuştur. Birlikte kullanıldığında karsinomu saptama oranı %95.8'dir (94). İnce iğne aspirasyon biopsileri anestezi ve antibiyotik profilaksisi gerektirmeden kullanılması, komplikasyon oranı düşük ve hızlı değerlendirilebilen bir metod olması ile avantajlarına rağmen iyi diferansiye karsinomu tanımak güç ve prostat sitolojisi konusunda deneyim az olduğu için geniş kullanım alanı bulamamaktadır (35,62,70).

İmmunhistokimya karsinomun morfolojik ayırıcı tanısında yardımcı olarak kullanılabilir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin 34B E 12 ile karsinomlarda izlenmeyen bazal hücre tabakasının varlığını saptamak mümkündür (22,63).

## **AYIRICI TANI**

Ayrıcı tanıda gözönüne alınması gereken lezyonlar premalign ve pseudokarsinomatöz lezyonlardır.

### ***PREMALİGN LEZYONLAR***

- Prostatik intraepitelyal neoplazi
- Atipik adenomatöz hiperplazi

### ***PSEUDOKARSİNOMATÖZ LEZYONLAR***

- Atrofi
- Hiperplazi varyantları (Küçük asiner hiperplazi, bazal hücreli hiperplazi, kribriform hiperplazi).
- Sklerozan adenozis
- Mezonefrik kalıntıların hiperplazisi
- Prostatik üretranın prostatı tutan nefrojenik adenomu
- Skuamöz metaplazi
- Prostatitis ve malakoplaki
- Prostat spesimenlerinde vezikula seminalis dokusu, Cowper glandları ve paraganglianın bulunması.
- Sinirlerin ve çizgili kas dokusunun etrafında benign glandların varlığı
- Radyasyon ve antiandrojen terapilerin etkisi

## **YAYILIM VE METASTAZ**

Prostat karsinomunda kapsül invazyonu siktir. İlerleyen tümör komşuluk yoluyla vezikula seminalisler, glandın apeksi, prostatik üretra ve mesaneyi tutabilir. Prostatın posterior yüzündeki Denonvillier fasiyası sayesinde rektal invazyon nadirdir (94).

En sık metastaz bölgeleri pelvik lenf nodları, kemikler ve akciğerdir. Nodal tutulumda pelvik zincirden retroperitoneal lenf nodlarına doğru yayılım olur. Kemik metastazları genellikle multipl ve osteoplastiktir (85). Batson'unun venöz pleksus yoluyla lumbal omurga, sakrum ve pelvis en sık tutulan lokalizasyonlardır. Sistemik yayılımla akciğer dışında testis, meme, karaciğer, adrenal gland, santral sinir sistemi, göz, deri ve diğer bölgelere metastaz yapabilir (94).

## **TEDAVİ VE PROGNOZ**

Prostat karsinomu tedavisinde genelde kullanılan seçenekler radikal prostatektomi, radyoterapi, androjenden yoksun bırakma ve bekleyerek takip etmedir (29). Lokalize prostat karsinomlarında tedavi seçenekleri radikal prostatektomi, radyasyon terapi ve bekleyerek takip (94). Tedavi prosedürünün seçimi hastanın yaşı, sağlık durumu, yaşam beklentisi, klinik evre, serum PSA düzeyi ve tümör derecesi temel alınarak yapılır (29). Bütün evreler için 10 yıllık kanser spesifik yaşam beklentisi %51, tahmin edilen kür oranı %32'dir. Klinik olarak lokalize hastalığı olanların yaşam beklentisi daha iyidir. Adolffson ve arkadaşları 10 yıllık hastalık spesifik yaşam beklentisini radikal prostatektomiden sonra % 93, bekleyerek izlemede % 83 ve eksternal radyoterapide % 74 olarak bulmuşlardır (1).

Önemli ve güç bir karar latent (insidental ) karsinom bulunan hastalarda ileri tedaviye gerek olup olmadığıdır. Prostat karsinomunun konservatif tedavi uygulandığında progresif bir hastalık olduğu

gösterilmiştir (25).Tedavi edilmemiş evre T1a (A1) hastalarında uzun süreli dönemde progresyon azdır (17). Bir çalışmada progresyon oranı %8-37 arasında bulunmuştur. 10 yıllık yaşam beklentisi %95 leredir. Bu oran yaş spesifik yaşam beklentisine benzemektedir. Bu da tedavinin gerekli olup olmadığını düşündürmektedir (29). Chodak ve arkadaşları 828 hasta üzerinde yaptıkları geniş araştırmada iyi diferansiye ve lokalize karsinomlarda özellikle yaşam beklentisi 10 yıldan azsa başlangıçta konservatif gözlem ve geç evrelerde hormon tedavisinin en iyi seçenek olduğunu söylemektedirler (25). 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda dikkatli bir gözlemlerle progresyon ortaya çıktığında cerrahi tedavi öneren yazarlar vardır (28). Evre A2 de olan hastalarda 5 yıllık periyotta %30-50 oranında progresyon beklenir; tedavi edilmezlerse mortalite %20'dir (28).

Radikal prostatektomi için en uygun hasta grubu evre B1 deki hastalardır (106). Evre B 'de 10 yıllık yaşam beklentisi %50-79'dur. (85).

Östrojen formları, LH-Rh analogları ve orşiektomi esas olarak lokal ilerlemiş ve metastatik tümörlerde özellikle kemik ağrılarını azaltmak için palyatif olarak kullanılmaktadır (94). Gleason ve VACURG grubu östrojenle tedavi edilen hastalarda evre A'da yaşam beklentisini %69, evre B'de %79 bulmuşlardır. Dikkat edilmesi gereken nokta östrojen tedavisinin kardiovasküler hastalıklarla düşük evrede daha yüksek mortaliteye yol açmasıdır (17).

En kötü gidiş 10 yıllık yaşam beklentisi %40 ve %10 olmak üzere reyonel lenf nodu metastazı ve uzak metastazı olan hastalardadır. Az diferansiye tümörü olan hastalarda konservatif tedavi ile cerrahi ve radyoterapi sonrası metastaz ve mortalite oranları aynı kalmaktadır. Bu hastalarda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (25).

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Prognostik faktör hastalığın gidişini artan doğrulukta tahmin eden marker olarak tanımlanabilir. Prognostik faktörlerin değeri yaşam beklentisini tahmin etmesi, terapi seçimini ve terapiye cevabı değerlendirmesi ile prognostik bilgileri karşılaştırabilmesinden ileri gelir. Bir prognostik faktör anlamlı, bağımsız, klinik olarak önemli ve tedavi kararını etkileyici olmalıdır. Prostat karsinomunda literatür tarafından geniş olarak desteklenen genel olarak kullanılan prognostik faktörler evre, histolojik derecelendirme ve PSA düzeyidir (73).

### ***TNM EVRELENDİRMESİ***

Klinik ve patolojik evrelendirmenin hasta prognozunda son derece önemli olduğu gösterilmiştir (38,47,98).

### ***HİSTOLOJİK DERECELENDİRME***

Tümörün derecesi biopsi spesmenlerinde tümör evresini, biopsi ve rezeksiyon spesmenlerinde hastalığın gidişini bağımsız ve anlamlı olarak belirleyici bir prognostik faktördür (38,47). Derecelendirmede standart olarak Gleason sistemi önerilmektedir (47). Humphrey ve arkadaşları Gleason skorunun radikal prostatektomiden sonra rekürrens zamanını en kuvvetle tahmin eden faktör olduğunu bulmuşlardır. McNeal ve arkadaşları düşük dereceli kanserlerin seyrek olarak 1cc'den fazla olduğunu, yüksek dereceli kanserlerin ise daima 1 cc'den daha fazla hacimde olduğunu göstermişlerdir. Blackwell ve arkadaşları serum PSA düzeyleri ile Gleason primer paterni arasında anlamlı pozitif korelasyon göstermişlerdir. Gleason skoru 7'den fazla olan karsinom olgularının ortalama serum PSA düzeylerinin skoru daha düşük olan olgulardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (16). Herhangi bir pür histolojik dereceye sahip tümörün

prognozunun daha düşük dereceli yapısal paternleri de içeren bir tümörün prognozundan daha kötü olduğu gösterilmiştir (46,99).

### ***PSA DÜZEYİ***

PSA'nın patolojik evreyi tahmin eden bağımsız bir değişken olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt vardır (73). Rutin hasta takibinde kullanımı önerilmektedir (1). Tümör hacmi, tümör uzanımı ve tedaviye cevabı dolaylı olarak gösterir (94,100).

### ***DNA PLOIDY***

Prostat karsinomunda DNA ploidy geniş olarak çalışılmıştır. DNA ploidy tipi ve diferansiyasyon arasında korelasyon bildirilmektedir (8). DNA ploidy histolojik derece ve evreden bağımsız bilgi vermekte ve olguların yarısına yakınında gözlenen aneuploidy kötü yaşam beklentisi ve metastatik potansiyel ile korele gözükmektedir (47,55,112). 87-93 yılları arasında yapılan 15 çalışmanın 12'sinde aneuploidy ile yaşam beklentisinin azaldığı gösterilmiştir. DNA diploid tümörler hormonal terapiye daha duyarlı olduklarından ek terapi kararı verilmesinde de yardımcı olabilir (47). DNA ploidy çalışmalarının iğne biopsilerindeki yararları tümör heterojenitesi ve metodolojik güçlükler nedeniyle kesin değildir (73).

### ***TÜMÖR ANJİOGENEZİSİ***

Çoğu deneysel kanıtlar tümör büyüme ve metastazının tümör anjiogenezisine bağlı olduğunu göstermektedir (111). Prostat adenokarsinomu ve PIN'de mikrodamar proliferasyonunun arttığı ve damar şekil, boyut ve yapısında anormallikler olduğu gösterilmiştir (23). Patolojik evre ve tümör rekürrensi ile korelasyonu gösteren çok sayıda çalışma vardır (21,23,94,109). Weidner ve arkadaşları mikrodamar yoğunluğu ile metastaz arasında özellikle kötü diferansiyasyonlu tümörlerde anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (111). Bir çalışmada az

diferansiye ve virulan formda prostat kanseri gösteren Çinli erkeklerde Amerikalılarla karşılaştırıldığında anjiogenezisin daha fazla olduğu gösterilmiştir (110). Prognozda potansiyel rolü olduğu, agresif adjuvan terapi uygulanacak hastaların seçimi ve antitümör kemoterapötik ajanların geliştirilmesinde kullanılabileceği için prognostik faktörler içerisinde öncelikle araştırılması gerektiği düşünülmektedir (47,111).

### ***NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON***

Prostatik nöroendokrin hücreler serotonin ve peptid hormonları üreten regülatör hücrelerdir. Değişik oranlarda olmakla birlikte tüm prostat karsinomlarında fokal nöroendokrin diferansiyasyon görülür (33). Cohen ve arkadaşları prostat karsinomunda kötü yaşam beklentisi ile nöroendokrin hücre varlığının korele olduğunu göstermişlerdir (27). Epstein'ın 104 hastalık serisinde radikal prostatektomilerde multivaryan analizlerde progresyonu tahmin eden sadece histolojik derece ve nöroendokrin diferansiyasyon olmuştur. Grignon ve arkadaşları nöroendokrin diferansiyasyon ile kötü yaşam beklentisini korele bulmuşlardır (33). Hangi antikorun nöroendokrin diferansiyasyon markerı olarak kullanılması gerektiği tartışmalıdır (109). Çalışmaların çoğu kromogranin A ve nöron spesifik enolaz çevresinde yoğunlaşmaktadır (33). Prognostik anlam ve metod konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (33,109).

### ***MORFOMETRİK ÇALIŞMALAR***

Nükleer yuvarlaklık faktörü patolojik evre ile korele bulunmuştur (26,109). Ancak metodolojik standardizasyon eksikliği söz konusudur (47,109). İğne biopsilerinde güvenilir olarak kullanılamamaktadır (26).

### ***NÜKLEER PROLİFERASYON***

PCNA ve Ki-67 gibi proliferasyon markerları ile yüksek derece ve ileri evrede yüksek proliferasyon oranları gösterilmiştir. Ancak patolojik

evreyi daha iyi tahmin edecek spesifik bir yaklaşım getirmemektedirler (47,109).

### ***KANTİTATİF PSA İMMUNHİSTOKİMYASI***

PSA ve PAP boyanması ile yaşam beklentisi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (47,94).

### ***APOPTOZİS***

Apoptozis inhibitörü olan bcl-2 onkogeninin overekspresyonun hormonal terapiye direnç ile korele olduğu gösterilmiştir (47). Öncelikle araştırılması gereken faktörlerdendir (109).

### ***TÜMÖR SUPRESÖR GENLER***

Tümör supresör genlerden üzerinde en çok çalışılanı p53'tür. Navone ve arkadaşları evre D2 tümörlerin %42'sinde, evre D1 tümörlerin %13'ünde p53 birikimi saptamışlardır ve bunun histolojik derece ile korele olduğunu bulmuşlardır. Bookstein ve arkadaşları 150 prostatik karsinomda %12.7 oranında p53 birikimi saptamışlar ve bunun tümör evresi ile korele olduğunu göstermişlerdir (80). Diğer tip neoplazmlarla karşılaştırıldığında prostat karsinomunda p53 değişiklikleri azdır. p53 gen mutasyonunun prostat karsinomunun geç progresyon evresinde rol oynaması daha muhtemeldir (29,80).

Bu faktörlerin yanısıra üzerinde çalışılan ve gelecek vaadeden prognostik faktörler androjen reseptör mutasyonu, prostat spesifik antijen izoformları, peptid growth faktörler, adhezyon molekülleri, onkogenler ve sitogenetik analizlerdir (80,104,109).

## MATERYAL VE METOD

S.B. Ankara Hastanesi Patoloji Bölümünde 1993-1997 yılları arasında tanı alan 64, S.B Numune Hastanesine 1995-1996 yılları arasında tanı alan 54, toplam 118 adet prostat iğne biopsisi çalışmamızın materyalini oluşturmaktadır. 118 prostat iğne biopsisinin tanısı adenokarsinom olan 55 adedi çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Geri kalan olgular müsin histokimyasal boyama yönteminde kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Olguların klinik ve makroskobik bulguları arşiv kayıtlarından elde edilmiştir.

%10'luk formalin ile fikse edilip rutin doku takibinden sonra HE boyanmış olan olgular ışık mikroskobu ile yeniden tanısal kriterler açısından değerlendirilmiştir. Arşiv blokları elde edilen olguların yeterli kesit elde edilebilen 67 adedine nötral ve asidik müsin değerlendirilme amacı ile PAS-Alcian blue Ph 2.5 kombine histokimyal boyama metodu uygulanmıştır.

Işık mikroskobu ile yeniden değerlendirilen olguların 55 adedi adenokarsinom, 25 tanesi nodüler hiperplazi, 17 tanesi nodüler hiperplazi ve kronik prostatitis, 15 tanesi prostat dokuları, 4 tanesi low grade PIN+nodüler hiperplazi+kronik prostatitis, 1 tanesi low grade PIN+nodüler hiperplazi, 1 tanesi high grade PIN şeklinde değerlendirilmiştir.

Spesmenler kör biopsi ve TRUSG eşliğinde 14 ve 18 gauge trucut iğne biopsileri ile 1 ila 7 kor olarak örneklenmiştir. Bütün olgularda örneklenen prostat alanları belli olmadığından biopsiler bir bütün olarak değerlendirilmiştir.

Adenokarsinom tanısı verilenlerde tümör tarafından tutulan kor sayısı, malign gland sayısı ve Gleason histolojik derecelendirme sistemine göre kombine skor saptanmıştır. Gleason skoru istatistiksel amaçlı olarak gruplanmak istendiğinde skor 2-4, 5-6, 7 ve 8-10 gruplaması tavsiye edilmektedir. Tanımlanmak istenirse bu gruplar iyi, orta, orta-az ve az derecede diferansiye olarak açılabilir (2,42). Olgu sayıları yeterli olmadığında gruplar sadece düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ayrılmak istenirse Gleason skor 6 ve aşağısı ile 7 ve yukarısı şeklinde ayırım tavsiye edilmektedir (2,16,42). Bizim çalışmamızda da bu nedenle Gleason kombine skoru istatistiksel değerlendirme sırasında 4-5-6 ve 7-8-9-10 olmak üzere düşük ve yüksek derece gruplarına ayrılmıştır.

Yine aynı olgular tümörün yapısal paternine göre şu şekilde sınıflanmıştır.

1. Geniş benign glandlar içerisinde küçük gland infiltrasyonu
2. Stromada, benign glandlardan uzakta gelişigüzel infiltratif büyüme paterni

Gözlenen diğer yapısal paternler :

A : Tek hücreler veya az forme glandlar

B : Kribriform büyüme paterni

C : Perinöral invazyon.

Az sayıda (bir veya iki) tanısal kriter taşıyan olgularda yapısal patern tanı için en canalıcı kriter olarak kabul edilmiştir.

Sitolojik olarak nükleer genişleme ve belirgin nükleol yaygınlıklarına göre skorlanmıştır.

- 0 (yok) : Malign tümör hücrelerinin hiçbirinde yok.
- 1 (nadir) : Malign tümör hücrelerinin %5'inden azında var.
- 2 (seyrek) : Malign tümör hücrelerinin %5 ila 50'sinde var.
- 3 (sık) : Malign tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında var.

Nükleer genişleme komşu benign prostatik epitel nükleusu ile kıyaslanarak göreceli olarak tanımlanmıştır. Spesimende benign gland yok ise nükleer genişleme değerlendirilemez olarak kabul edilmiştir.

Mitotik figür varlığı var (1) ve yok (0) olarak saptanmıştır. Gland lümenlerinde yoğun eozinofilik, geometrik şekilli kristaloidler var (1) ve yok (0) olarak kaydedilmiştir. İntralüminal sekresyonlar HE'de mavi müsinöz sekresyonlar ve pembe asellüler sekresyonlar olarak ikiye ayrılmıştır. Pembe asellüler sekresyon yapısı corpora amylaceadan farklı olarak, sınırlı ve lameller yapıda olmayan sekresyonlar olarak tanımlanmıştır. İntralüminal sekresyonlar var (1) ve yok (0) olarak saptanmıştır. High grade PIN aynı veya diğer korlarda var (1) ve yok (0) olarak kaydedilmiştir. Malign glandların sitoplazması çevredeki benign glandların sitoplazmasından koyu iken amfofilik, çevredeki benign glandlara benzer şekilde soluk-şeffaf iken amfofilik değil şeklinde karakterize edilmiştir. Benign glandların sitoplazmaları yoğun eozinofilik veya amfofilik olan spesmenlerde malign glandların amfofilisi değerlendirilemez olarak düşünülmüştür.

## PAS ALCIAN BLUE PH 2.5 KOMBİNE METODU

### SOLÜSYONLAR

#### 1. %1'lik Periodik asit solüsyonu

- Periodik asit 1 gr.
- Distile su 100 cc.

2. Schiff Reaktan: 1 gram bazik fuksin 200 cc kaynar distile suda çözülür. 50 C sıcaklıkta filtre edilerek 2 gram potasyum metabisülfite eklenir. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra 2 cc konsantre hidroklorik asit eklenir. Saman rengi olana kadar 48 saat karanlıkta saklanır. Daha sonra buzdolabında muhafaza edilir.

#### 3. %1 'lik Alcian blue solüsyonu pH : 2.5

- Alcian blue,8GX 1 gr
- %3'lük glacial asetik asit 100 cc.

Bir kaç adet timol kristali eklenerek Phmetre ile pH'ı 2.5 olarak ayarlanır.

#### 4. %0.5'lik sodyum metabisülfite solüsyonu

- Sodyum metabisülfite solüsyonu 0.5 gr
- Distile su 100 cc.

### METOD

- Kesitler deparafinize edildikten sonra, distile suda hidrate edilir.
- Alcian blue solüsyonunda 30 dakika bekletilir.

- Periodik asit solüsyonunda 5 dakika bekletilir.
- Akar suda 5 dakika yıkanır.
- Schiff reaktanında 10 dakika bekletilir.
- Herbirinde 2 dakika kalacak şekilde 3 defa sodyum metabisülfid solüsyonunda çalkalanır.
- Önce % 95'lik, sonra absolü alkolde dehidrate edilir.
- Ksilen ile parlatılır ve Kanada balsamı ile monte edilir.

### **SONUÇ**

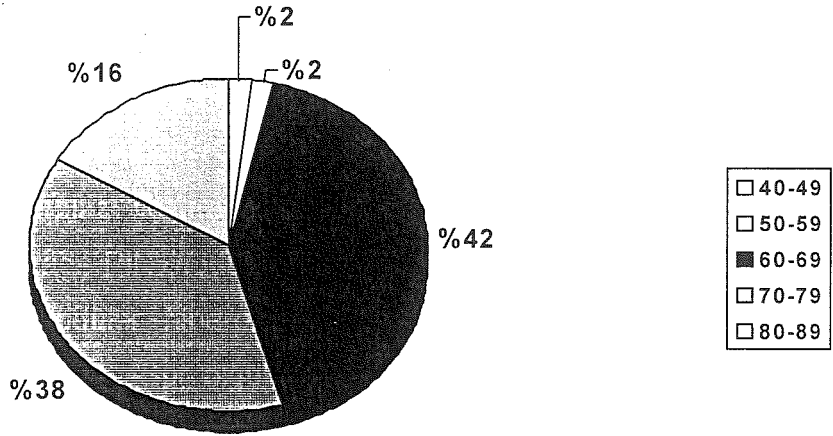
- Hyalüronik asit, sialomüsinler, kuvvetli asitli mukosubstanslar mavi
- Bütün polisakkaritler, hegzoz ve deoksihegzoz içeren mukosubstanslar magenta veya kırmızı boyanırlar (4).

İstatiksel değerlendirmeler "SPSS for Windows Release 5.0 yazılım programında tanısal kriterleri oluşturan parametrelerin tümör Gleason kombine skor grupları ile korelasyonu Chi-Square testi, malign gland sayısı ile Gleason kombine skoru arasındaki ilişki Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Işık mikroskobu ile yeniden değerlendirilen toplam 118 olgunun 55 adedi adenokarsinomdur. 25 tanesi nodüler hiperplazi, 17 tanesi nodüler hiperplazi ve kronik prostatitis, 15 tanesi prostat dokuları, 4 tanesi low grade PIN+nodüler hiperplazi+kronik prostatitis, 1 tanesi low grade PIN+nodüler hiperplazi, 1 tanesi high grade PIN şeklinde değerlendirilmiştir. Bu olgular arasındaki 55 adet adenokarsinom olgusu çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Benign olgular müsin histokimyasında kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Olguların Yaş Dağılımı



Adenokarsinom tanısı alan 55 adet spesmen karsinom tanısal kriterler açısından ışık mikroskobunda yeniden değerlendirildi.

Yapısal patern dağılımı Tablo II'de belirtildiği gibidir.

**Tablo II:** Yapısal patern dağılım yüzdesi

	I	II
A	26	31
B	22	28
C	17	28
Ek patern taşımayan olgular	35	12
Toplam	100	100

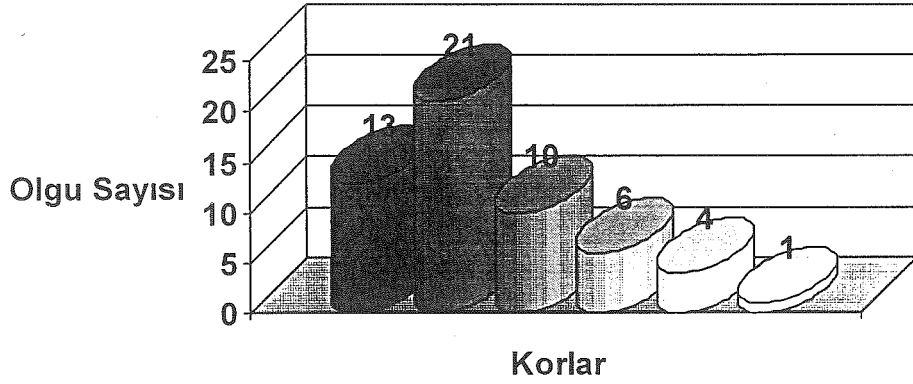
Yapısal olarak stromada, benign glandlardan uzakta gelişigüzel infiltratif büyüme paterni olan 2.patern tüm adenokarsinom olgularının %58'inde saptandı. Geniş benign glandlar içerisinde küçük gland infiltrasyonu olarak tanımlanan 1.yapısal patern % 42 oranında izlendi.

Yapısal patern dışında bir yada iki tanısal kriter taşıyan 17 olgu (% 30.9) tespit edildi.

Spesmen başına düşen ortalama malign gland sayısı **67**, medyan gland sayısı **46** olarak saptandı (Malign gland sayısı aralığı 0-246) .

Olguların %12 'sinde 10 veya daha az malign gland izlendi.

Tümör tarafından tutulan kor sayısının dağılımı Şekil IV'de belirtildiği gibidir.

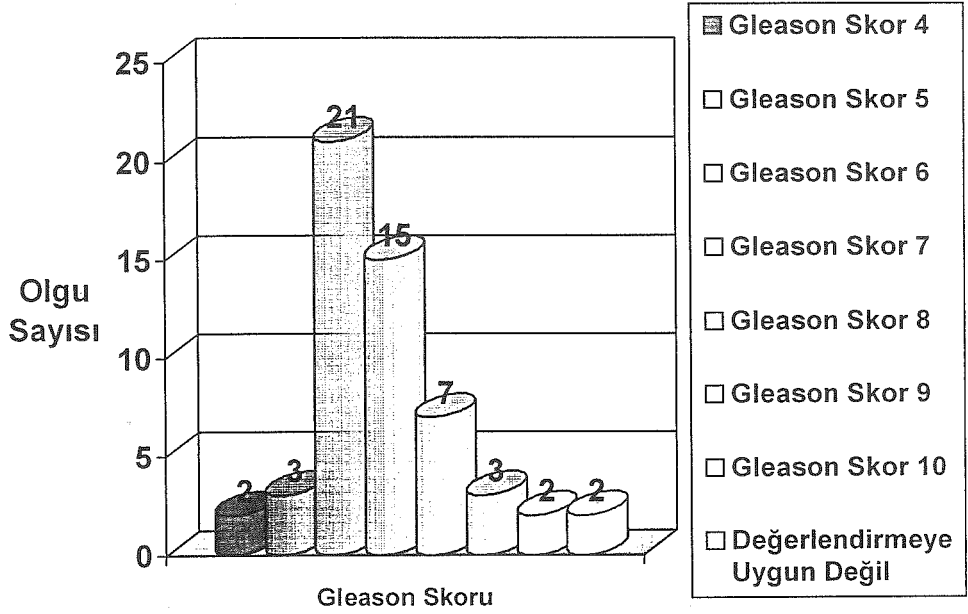


■ 1 Kor - %23.6	■ 2 Kor - %38.1	□ 3 Kor - %18.1
□ 4 Kor - %10.9	□ 5 Kor - %7.2	□ 6 Kor - %1.8

**Şekil IV:** Örneklenen kor sayısına göre tümör tarafından tutulan kor dağılımı

Örneklenen kor sayısı standart olmadığı için üst tarafta yer alan tümör tarafından tutulan kor sayısının dağılım grafiği gerçek yüzdeleri yansıtmamaktadır. Bu açıdan olgular örneklenen korların kendi içlerinde tutulma yüzdelerine göre de değerlendirildi. Buna göre olguların %55 'inde örneklenen korların hepsi tümör tarafından tutulmuştu. Olguların % 18'inde örneklenen korlarda tek kor tutulumu, %77 'sinde örneklenen korların yarısı ve üçte ikisinden fazlasında tümör tutulumu izlendi.

Olguların Gleason kombine skor dağılımı Şekil V'de belirtildiği gibidir.



Şekil V: Olguların kombine Gleason skor dağılımı

Olguların %65.3'u Gleason skor 6 ve 7 olmak üzere orta ve yüksek-orta derecede diferansiye izlendi. Olguların %3.6'sı Gleason skor 4, %5.4'ü Gleason skor 5, %38.1'i Gleason skor 6, %27.2'si Gleason skor 7, %12.7'si Gleason skor 8, %5.4'ü Gleason skor 9, %3.6'sı Gleason skor 10 olarak izlendi. Olguların %3.6'sı Gleason skoru değerlendirilemeyen gruptu.

Tanı kriterlerinin dağılımı Tablo III ve IV'de belirtildiği gibidir.

**Tablo III ve IV:** Tanı kriterlerinin olgularda izlenme sıklıkları

% Dağılımı	Nükleer Genişleme	Belirgin Nükleol	Pembe Asellüler Sekresyon	Mavi Müsin
Yok(0)	0.0	12.7	67.2	83.6
Çok Nadir(1)	10.9	36.3	21.8	14.5
Seyrek(2)	34.5	34.5	9.0	1.8
Difüz(3)	25.4	16.3	1.8	0.0
D.Uygun Değil	29.0	0.0	0.0	0.0

% Dağılımı	Amfofilik Stoplazma	Mitoz	Kristaloid	Perinöral İnvazyon	High Grade PIN
Yok(0)	30.9	74.5	78.1	74.5	81.8
Var(1)	25.4	25.4	21.8	25.4	18.1
D.Uygun Değil	40.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Tanısal kriter sıklıkları Tablo V'de belirtildiği gibidir.

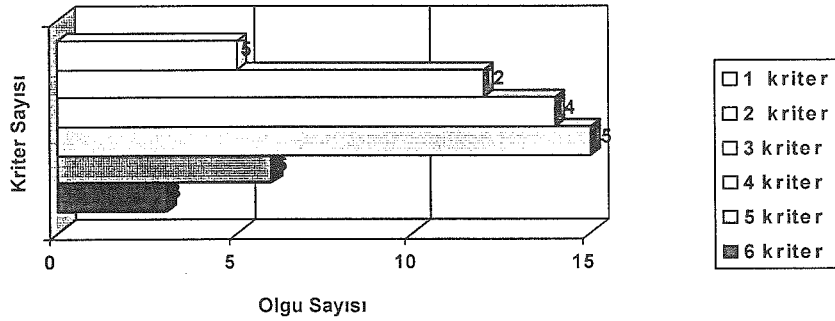
**Tablo V:** Olgu sayısı ve yüzde dağılımına göre tanısal kriter sıklıkları (\*Nükleer genişlemesi değerlendirilebilir olan 33 olgu)

KRİTER SIKLIKLARI	Olgu Sayısı	% Dağılımı
Nükleer Genişleme	33*	%100.0
Belirgin Nükleol	48	%87.2
Pembe Asellüler Sekresyon	18	%32.7
Mavi Müsin	9	%16.3
Amfofilik Stoplazma	14	%25.4
Mitoz	14	%25.4
Kristaloid	12	%21.8
Perinöral İnvazyon	14	%25.4
High Grade PIN	10	%18.1

Nükleer genişleme değerlendirilebilen %71 olgunun %100'ünde izlendi. Nükleer genişleme gözönüne alınmadığında belirgin nükleol %87 oranı ile bütün olgular içerisinde en sık görülen tanısal kriter olmuştur. Nükleol belirginliği seyrek veya yaygın olarak %50.8

spesimde izlenmiştir. Bu kriterleri %32.7 ile pembe asellüler sekresyon varlığı takip etmektedir. Amfofilik sitoplazma, mitoz ve perinöral invazyon eşit sıklıkta izlenmiştir. En az görülen tanı kriterleri kristaloid varlığı, high grade PIN ve mavi müsin varlığıdır.

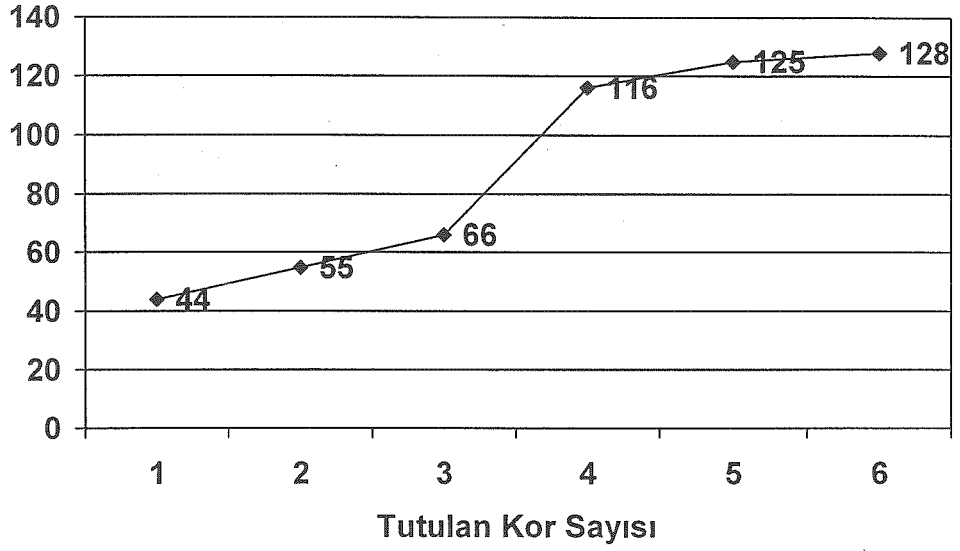
Taşıdıkları kriter sayısına göre olgu dağılımı Şekil 6'da belirtildiği gibidir.



**Şekil 6:** Taşıdıkları kriter sayısına göre olgu dağılımı

Olguların %69'unun üç veya daha fazla tanısal kriter taşıdıkları izlenmekteydi. Olguların %5.4'ünün 6 kriter, %10.9'unun 5 kriter, %27.2'sinin 4 kriter, %25.4'ünün 3 kriter, %21.8'inin 2 kriter, %9.0'unun tek kriter taşıdığı görüldü. 1 ya da 2 tanı kriteri varken en sık görülen kriter nükleol belirginliği idi. Sadece yapısal patern gözönüne alınarak karsinom tanısı konan spesmen olmadı.

Malign gland sayısı ile tümör tarafından tutulan kor sayısı arasındaki ilişki Şekil 7'de belirtildiği gibidir.



**Şekil 7:** Malın gland sayısı ile tümör tarafından tutulan kor sayısı arasındaki ilişki.

Tümör tarafından tutulan kor sayısı arttıkça malın gland sayısının doğru orantılı olarak arttığı izlenmektedir.

Tanısal kriterler ile Gleason skoru arasındaki ilişki Tablo VI, VIII, IX, X, XI ve XII'de belirtildiği gibidir. Gleason kombine skoru 4-5-6 ve 7-8-9-10 olmak üzere iki grupta toplanmıştır.

**Tablo VII:** Gleason skoru ile nükleer genişleme arasındaki ilişki

Nükleer Genişleme	1	2	3	Sıra Toplam
1 (Gleason 4-5-6)	3	9	6	18
Sıra Yüzde	16,7	50,0	33,3	46,2
Kolon Yüzde	50,0	47,4	42,9	
2 (Gleason 7-8-9-10)	3	10	8	21
Sıra Yüzde	14,3	47,6	38,1	53,8
Kolon Yüzde	50,0	52,6	57,1	
Kolon Toplamı	6	19	14	39
	15,4	48,7	35,9	100,0

Chi-square testinde  $p : 0.94733$  olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo VIII:** Gleason skoru ile nükleol belirginliği arasındaki ilişki.

Nükleol	0	1	2	3	Sıra Toplam
1(Gleason 4-5-6)	3	9	10	4	26
Sıra Yüzde	11,5	34,6	38,5	15,4	49,1
Kolon Yüzde	42,9	50,0	52,6	44,4	
2 (Gleason 7-8-9-10)	4	9	9	5	27
Sıra Yüzde	14,8	33,3	33,3	18,5	50,9
Kolon Yüzde	57,1	50,0	47,4	55,6	
Kolon Toplamı	7	18	19	9	53
	13,2	34,0	35,8	17,0	100,0

Chi-square testinde p:0.96230 olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo IX:** : Gleason skoru ile kristaloid arasındaki ilişki

Kristaloid	0	1	Sıra Toplam
1(Gleason 4-5-6)	16	9	25
Sıra Yüzde	64,0	36,0	48,1
Kolon Yüzde	40,0	75,0	
2 (Gleason 7-8-9-10)	24	3	27
Sıra Yüzde	88,9	11,1	51,9
Kolon Yüzde	60,0	25,0	
Kolon Toplamı	40	12	52
	76,9	23,1	100,0

Chi-square testinde p:0.033331 olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo X:** : Gleason skoru ile amfofilik stoplazma arasındaki ilişki

Amfofilik stoplazma	0	1	Sıra Toplam
1 (Gleason 4-5-6)	6	8	14
Sıra Yüzde	42,9	57,1	42,4
Kolon Yüzde	35,3	50,0	
2 (Gleason 7-8-9-10)	11	8	19
Sıra Yüzde	57,9	42,1	57,6
Kolon Yüzde	64,7	50,0	
Kolon Toplamı	17	16	33
	51,5	48,5	100,0

Chi-square testinde p:0.39296 olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo XI:** : Gleason skoru ile mitoz arasındaki ilişki

Mitoz	0	1	Sıra Toplam
1 (Gleason 4-5-6)	20	6	26
Sıra Yüzde	76,9	23,1	49,1
Kolon Yüzde	51,3	42,9	
2 (Gleason 7-8-9-10)	19	8	27
Sıra Yüzde	70,4	29,6	50,9
Kolon Yüzde	48,7	57,1	
Kolon Toplamı	39	14	53
	73,6	26,4	100,0

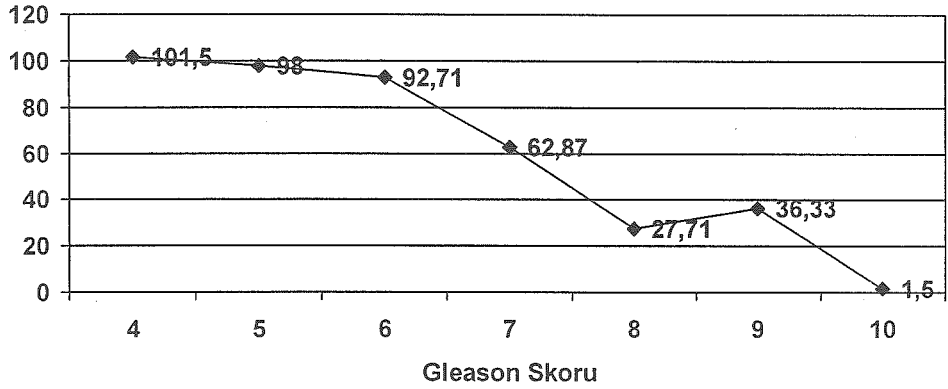
Chi-square testinde  $p:0.58856$  olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo XII:** : Gleason skoru ile pembe asellüler sekresyon arasındaki ilişki

Pembe asellüler sekresyon	0	1	Sıra Toplam
1 (Gleason 4-5-6)	14	12	26
Sıra Yüzde	53,8	46,2	49,1
Kolon Yüzde	41,2	63,2	
2 (Gleason 7-8-9-10)	20	7	27
Sıra Yüzde	74,1	25,9	50,9
Kolon Yüzde	58,8	36,8	
Kolon Toplamı	34	19	53
	64,2	35,8	100,0

Chi-square testinde  $p:0.12475$  olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Şekil 8'de Malign gland sayısı ile Gleason skoru arasında ters korelasyon dikkati çekmektedir.

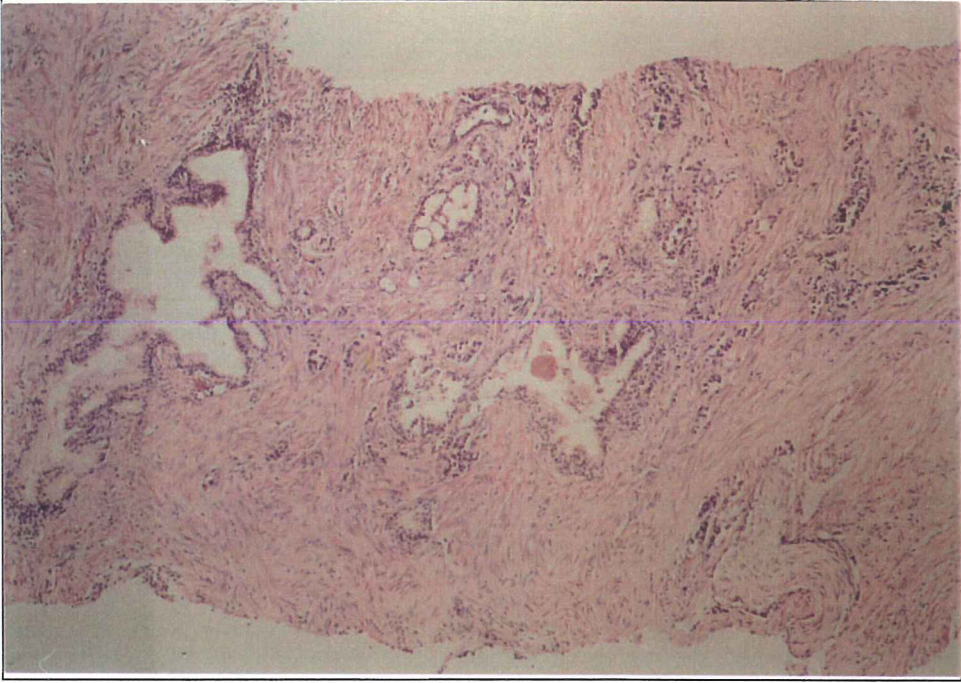


**Şekil 8:** Malign gland sayısı ile Gleason skoru arasındaki ilişki

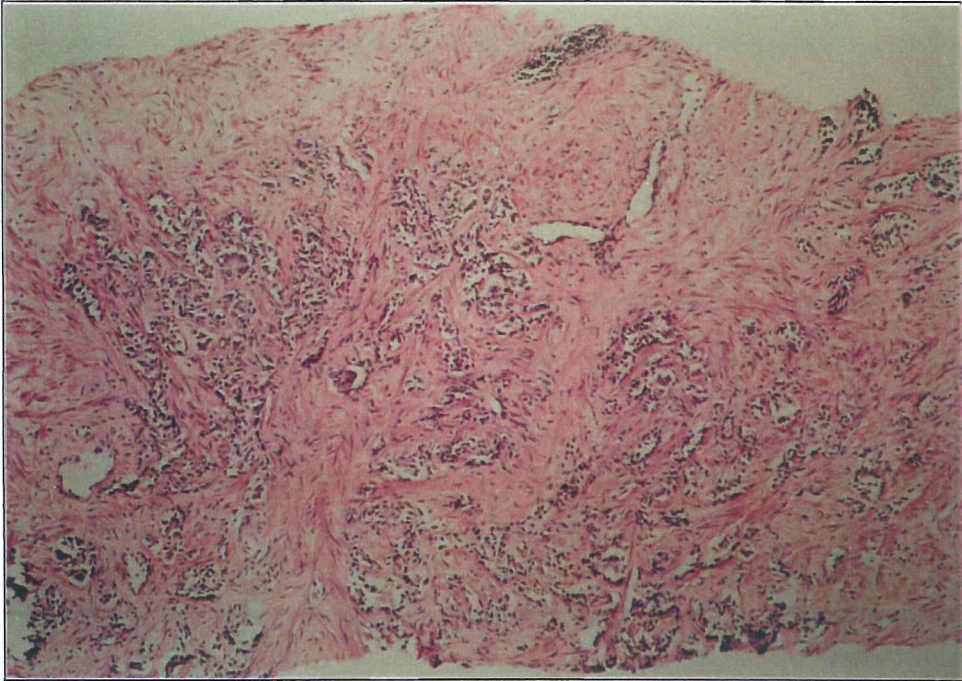
Gleason skoru arttıkça malign gland sayısının azalması Mann-Whitney U testi ile U: 160.5 ve p: 0.0007 değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

## MÜSİN ÖZELLİKLERİ

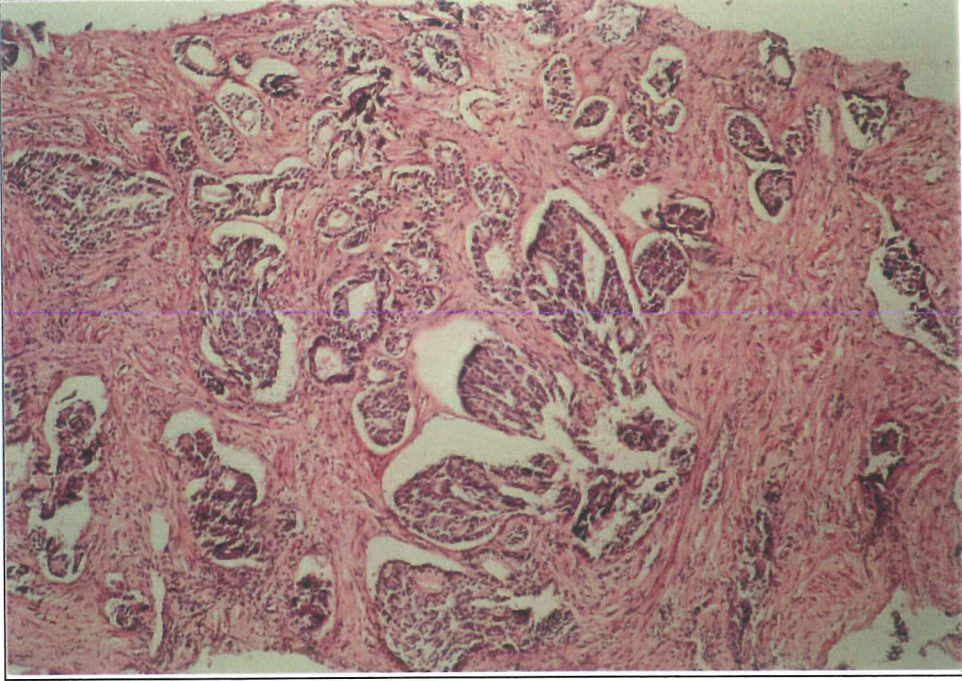
34 adet adenokarsinom, 7 adet nodüler hiperplazi, 10 adet prostat dokusu, 13 adet nodüler hiperplazi ve kronik prostatitis, 1 adet high grade PIN, 1 adet Low grade PIN, 1 adet nodüler hiperplazi, kronik prostatitis, low grade PIN tanılı olgu olmak üzere toplam 67 olguya PAS –Alcian blue pH 2.5 histokimyasal boyama yöntemi uygulanmıştır. Asidik müsin 3 tümör olgusunda kuvvetli diğerlerinde zayıf olmak üzere %44.1’inde pozitif saptanmıştır. Benign olguların hiçbirinde asidik müsin pozitifliği saptanmamıştır. Nötral müsin 8 tümör olgusu ve 17 benign olguda pozitif olarak izlenmiştir.



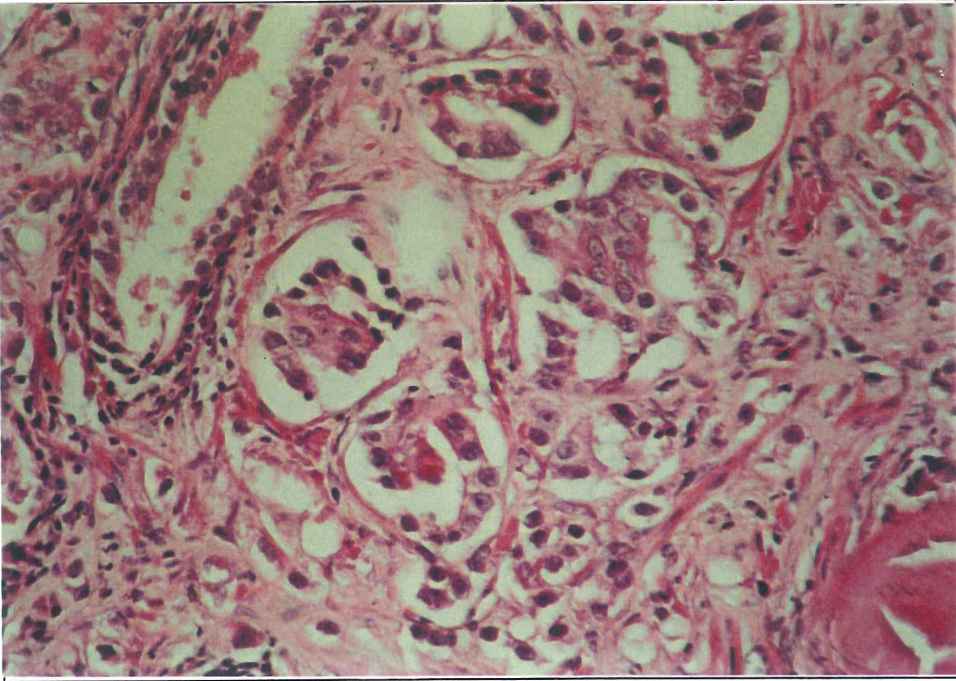
Resim I. 1. Yapısal Patern : Geniş benign glandlar arasında küçük glandların infiltrasyonu (H.E, x50)



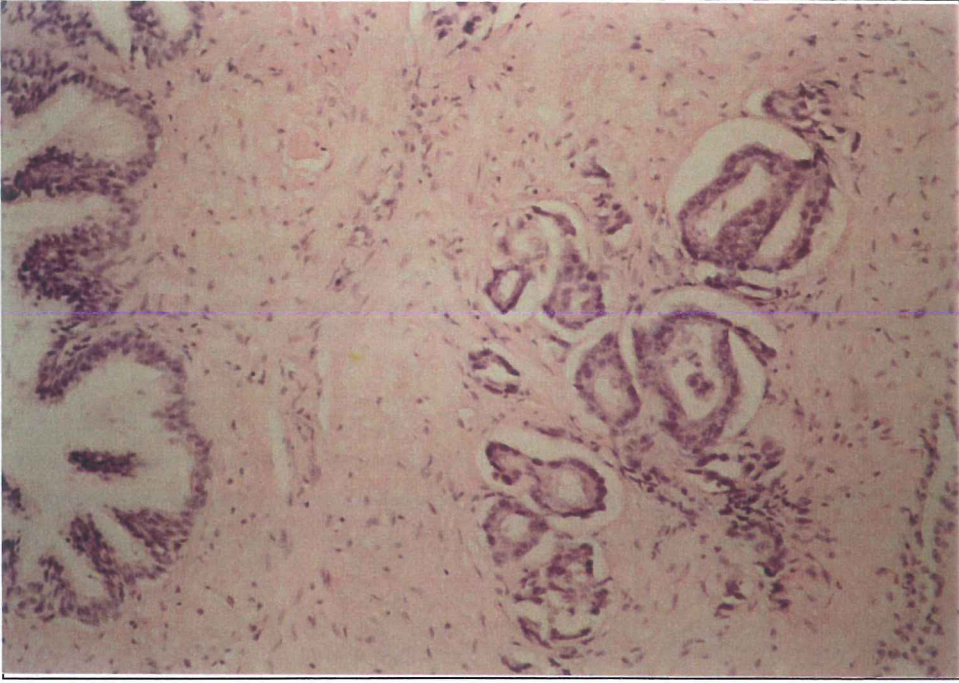
Resim II. 2. Yapısal Patern : Benign glandlardan uzakta gelişmiş güzel infiltratif büyüme paterni (H.E, x50)



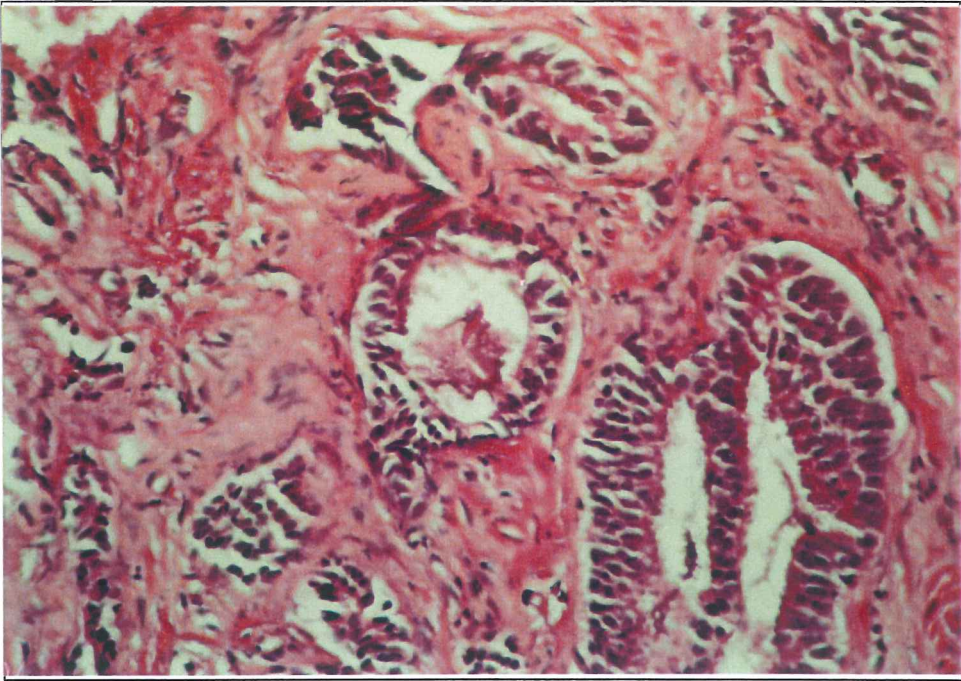
Resim III. Gleason 'a göre Grade III, skor 6 adenokarsinom (H.E, x100)



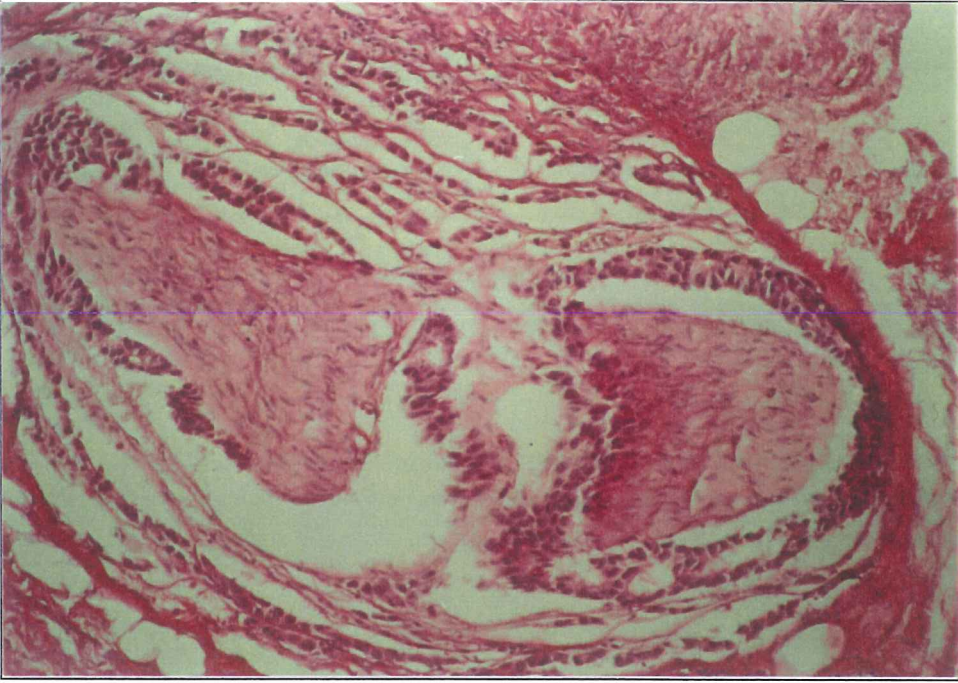
Resim IV. Nükleer genişleme ve nükleol belirginliği (H.E, x200)



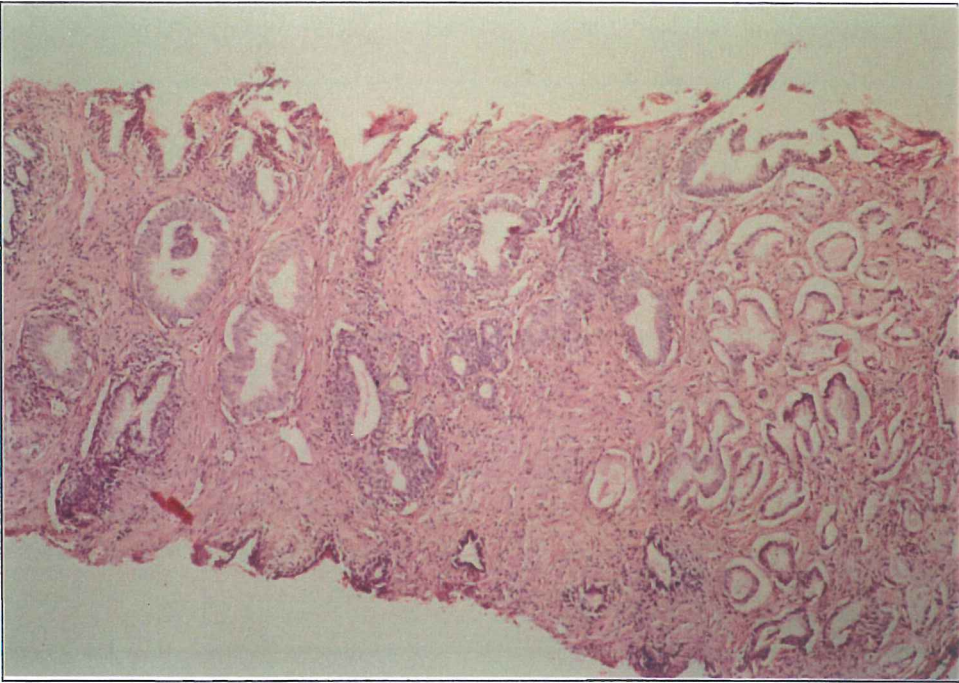
Resim V. Sitoplazmik amfofili (H.E, x100)



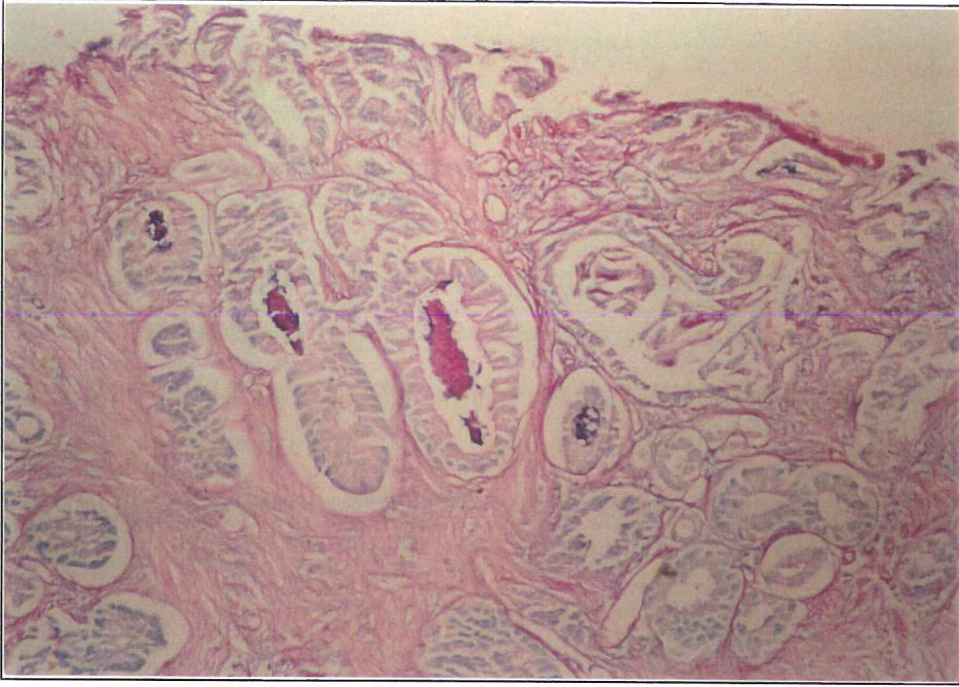
Resim VI. Kristaloid varlığı (H.E, x200)



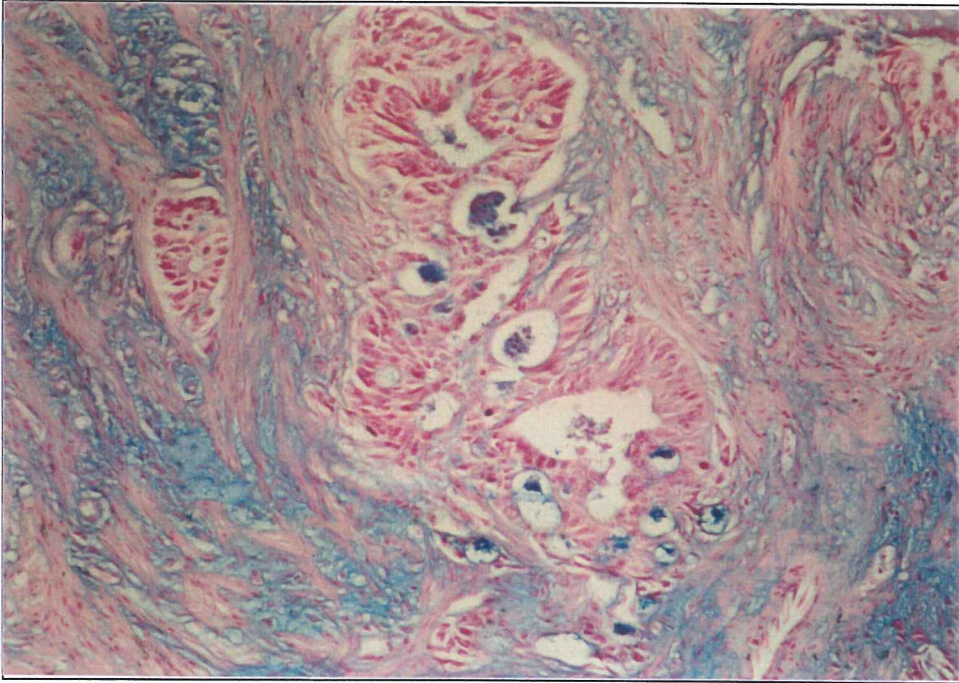
Resim VII. Perinöral invazyon (H.E, x100)



Resim VIII. Adenokarsinom alanına komşu high grade PIN alanı (H.E, x50)



Resim IX. PAS + Alcian blue pH : 2.5 ile adenokarsinom olgusunda nötral ve asitik müsin pozitifliği (H.E, x100)



Resim X. PAS + Alcian blue pH : 2.5 ile adenokarsinom olgusunda asitik müsin pozitifliği (H.E, x100)

## TARTIŞMA

Erkeklerde en sık görülen malignite ve kanserler içerisinde ikinci sıklıktaki ölüm nedeni olan prostat karsinomu önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (23,45,71,85,111,115). Artan iğne biopsi sayısı patoloğları az sayıda glandın görünümüne bakarak prostat karsinomu tanısı koyma problemiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Kör biopsilerde yetersiz örneklemeyle ilgili olarak ya da histopatolojik tanı güçlükleri nedeniyle yanlış negatif sonuçlarla karşılaşılabilir (42,59). Fortunoff 346 olguluk iğne biopsi serisinde doğruluk oranını %80.9 olarak bildirmiştir (43). Berild ve Nielsen 107 olguluk otopsi serilerinde yanlış negatif sonuç oranını %2.5 olarak vermektedirler (7) Bu çalışmada prostat adenokarsinomunda, sınırlı doku örnekleri olan iğne biopsilerinde kullanılan tanısal kriterler araştırılmıştır.

Prostat karsinomunu kesin tanımlayıcı kriterler Algaba ve arkadaşları tarafından 1995 yılında 'International Consultation on PIN and Pathologic Staging of Prostatic Carcinoma' toplantısında perinöral invazyon, glomeruloid glandlar ve kollajenöz mikronodüller olarak bildirilmiştir. Bu bulgular olmadığı takdirde her bir kriterin kendi başına tanısal olmadığına, yapısal ve sitolojik görünüm ve diğer bulguların kombinasyonu ile tanı konulabileceğine dikkat çekilmiştir (2).

Pek çok cerrahi patoloji spesmeninde klinik bilgi doğru histopatolojik tanıya ulaşmada değerlidir. Ancak bu prostatik patoloji olgularında genelde doğru değildir. Serum PSA, transrektal ultrason bulguları ve dijital rektal muayene bulguları nonspesifiktir ve prostat karsinomunu taklit eden pekçok durumda anormal olabilir. Tavsiye edilen prostat iğne biopsisini klinik bilgi olmadan değerlendirip tanıya ulaştıktan sonra klinik bilgi alarak histopatolojiyi değiştirebilecek durumları dikkate almaktır (42).

Major tanısal kriterlerden biri yapısal paterndir (2). Prostat adenokarsinomu sıklıkla stromayı farklı yönlerde gelişigüzel infitre eden bir büyüme paterni gösterir (61). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olguların %58'inde bu patern izlenmiştir. Bir diğer majör kriter karsinomatöz glandlarda tek hücre tabakası izlenmesi yani bazal hücre tabakasının olmamasıdır (2). Bazal hücrelerin olmaması stromal invazyonu düşündürür (77). Ancak bu kriterin sadece ışık mikroskobu ile değerlendirilmesi mümkün değildir. Özellikle neoplastik glandlara yakın fibroblastlar bazal hücre tabakasını taklit edebilir. Pratik olarak stroma invazyonu yapısal paternle; asinüslerin gelişigüzel dağılımı, stroma içerisinde ya da asinüslere komşu tek tek yada gruplar halinde neoplastik hücreler izlenmesi ile tanınabilir. (2). Fibroadipöz dokuda neoplastik asinüslerin bulunması ekstraprostatik dokuya invazyonu gösterir ve ileri evreyi işaret ettiği için patoloji raporunda belirtilmesi gerekir (77).

Çalışmamızda tümör tarafından tutulan kor sayısının malign gland sayısı ile pozitif korele olması, tümörün örneklenmesinin artmasına bağlı bir görünüm olarak değerlendirilmiştir. Sistemik sekstant biopsilerle saptanan tümör pozitif kor sayısı tümör hacmini en anlamlı olarak tahmin etmeye yardımcı faktör olarak kabul edilmektedir (50). Tüm prostat glandındaki tümör hacmi ile prostatik iğne biopsilerindeki tümör genişliği arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Peller ve arkadaşları 1 veya daha çok pozitif sekstant biopsisi olan ve serum PSA düzeyi 4.0 ng/dl'den yüksek olan hastaların çoğunun klinik olarak anlamlı tümörü olduğunu göstermişlerdir (84). Ackerman ve arkadaşları pozitif kor sayısını radikal prostatektomilerde cerrahi sınırları ve evreyi en anlamlı olarak belirleyen faktör olarak bulmuşlardır (54). Bir başka çalışmada Epstein ve arkadaşları üç veya daha fazla korda tümörün pozitif olmasının ya da korun %50'den fazlasının tümör olmasının

radikal prostatektomi spesmenlerinde tümör genişliğini ve Gleason derecesini tahmin etmeye yardımcı olduğunu bulmuşlardır (40). Bostwick ve arkadaşları transrektal iğne biopsilerindeki tümör miktarının radikal prostatektomilerde tümör hacmini zayıf olarak belirleyebildiğini bildirmişlerdir (54). Thomassen ve arkadaşları tümör genişliğinin iğne biopsileri ve bütün gland arasında açıkça pozitif ilişki gösterdiğini ancak bağlantının zayıf olduğunu bildirmişlerdir. Humphrey ve arkadaşları tümör pozitif iğne biopsi sayısı ile iğne biopsisindeki tümör oranının bütün glanddaki tümör hacmi ile arasında ilişki göstermişlerdir (54). Ravery ve arkadaşları örneklenen 6 kordan birinin %10'dan azında karsinom bulunmasının iyi prognoz ile korele olduğunu bildirmişlerdir (89). Bizim çalışma grubumuzdaki olguların da %77sinde örneklenen korların yarısı ve üçte ikisinden fazlasında pozitiflik olması bu olguların büyük tümör hacmi ve ileri evre gösterdiklerini düşündürmektedir. Ancak bu konuda yargıya varabilmek için bu olguların radikal prostatektomileri ile karşılaştırma yapmak gereklidir.

Belirgin veya genişlemiş nükleol prostat karsinomu tanısında sıklıkla en önemli karakteristik kriter olarak gösterilmektedir (59,61,76,77). Bizim çalışma grubumuzda belirgin nükleol varlığı %87.2 oranıyla en sık kriter olma özelliği ile literatür ile uyumludur. Çalışmamızda hiç nükleol göstermeyen olgular %12.7 ve malign hücrelerin %5'inden azında nükleol belirginliği gösteren olgular %36.3 oranındadır. İkinci tanısal paterndeki olguların yaklaşık üçte birinde nükleol belirginliği diğer tanısal görünümünün yokluğunda izlenen en sık tanısal kriter olmuştur. Epstein 300 prostat iğne biopsisini değerlendirdiği serisinde olgularının %76'sında belirgin nükleol izlerken % 24 olguda nükleol izlememiştir. Ancak bu oranın yüksekliğinin değerlendirilen olguların tanı güçlüğü nedeni ile konsültasyona gönderilen olgular olmasına bağlamaktadır (41). Biopsi örneklerinde

belirgin nükleol izlenmemesinin nedenleri tümörün belirgin nükleol içeren sahasında örnekleme yapılmamış olması; kullanılan fiksatifin türü, kesitlerin kalın olması ve hematoksil-eozin ile fazla boyanması nedeniyle nükleer detayın izlenememesi olabilir (2,41,61). Normalde incelenen iğne biopsilerindeki karsinom olgularında hücrelerin yarısında nükleolün izlenmesi gerekir. İzlenmiyorsa fiksatifde, hematoksil-eozin boyamada veya kesitlerde sorun var demektir (2).

Normal prostatda nükleol epitelyal hücrelerin %0.5'inde bulunabilir. Nodüler hiperplazi ve infarkt gösteren olgularda nükleol izlenebilir. Glandüler epitelin aktivasyonu ile birlikte inflamatuvar durumlarda özellikle granümatöz prostatitiste nükleusların %50'sinden fazlası nükleol içerir (51). Bazı atrofi olguları, atipik bazal hücre hiperplazisi ve high grade PIN belirgin nükleol gösterebilir (42). Nükleol belirginliğine güvenerek prostat adenokarsinomu tanısı koyulması anlamlı sayıda olgunun atlanması veya yanlış pozitif tanıya yol açacaktır (41). Nükleol belirginliği yapısal görünümün yanında bulgu olarak yorumlanmalıdır (61).

Nükleolar belirginlik literatürde değişik çalışmalarda ışık mikroskopunda 1 ila 3 mikron arasında tanımlanmıştır. Bu konuda kabul edilmiş bir standart yoktur (59,61). Kelemen ve arkadaşları belirgin nükleollü nükleus fraksiyonunu karsinom ve PIN alanlarında normal ve hiperplastik prostat alanlarından yüksek bulmuşlardır (59). Helpap karsinomun derecesi arttıkça nükleol ve birden fazla nükleol içeren nükleus sayısında artma ve atipi arttıkça nükleusda periferite itilme gözlemiştir (51). Montironi ve arkadaşları morfometrik olarak benign prostatik hiperplaziden PIN'e ve adenokarsinoma doğru gittikçe nükleollü nükleus oranının, birden fazla nükleol içeren nükleus oranının ve nükleolün nükleus periferine itilme oranının arttığını göstermişlerdir (75). Kramer ve Epstein tanı güçlükleri yaratabilen atipik adenomatöz

hiperplazi ve düşük dereceli adenokarsinom arasında belirgin nükleol sıklığındaki farkın çok anlamlı olduğunu bulmuşlardır (61).

Literatürde prostat karsinomunun histolojik derecesi arttıkça nükleol içeren nükleus sayısında artma bildirilmektedir (41,51). Bizim çalışmamızda yaygın olarak belirgin nükleol içeren olguların oranı Gleason skor 4, 5 ve 6 olarak gruplandırılan düşük ve orta dereceli grupta % 44.4 iken, Gleason skor 7,8,9 ve 10 olarak gruplandırılan yüksek orta ve yüksek dereceli grupta % 55.6 olarak daha yüksek izlenmiştir. Ancak sonuç chi-square testinde  $p : 0.96230$  ile istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir. Gruplara düşen olgu sayısının az olmasının anlamlı sonuç alınmasını engellediği düşünülmektedir.

Nükleer genişlemeye nükleol belirginliği kadar tanısal ağırlık verilirse de çevredeki benign glandların nükleusları ile karşılaştırma yoluyla kolaylıkla uygulanabilen ve yararlı bir kriterdir. Nükleol belirginliği ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda izlenir (41). Bizim olgularımızda değerlendirilebilen olguların %71'inde %100 oranında izlendi. Nükleol belirginliği ile karşılaştırıldığında seyrek veya yaygın olarak spesmenlerin daha büyük çoğunluğunda izlenmesi literatür bilgileri ile uyumlu bulundu. Nükleer genişleme değerlendirilmesinde komşu benign glandlarla karşılaştırma yapılması nedeniyle biopside benign gland bulunmaması veya var olan benign glandların atrofik olması bu tanısal kriterin kullanımını kısıtlayan önemli bir faktör oldu. Bizim çalışmamızda %29 olguda nükleer genişleme yukarıda bahsedilen nedenlerle değerlendirilemedi. Nükleer genişlemesi değerlendirilemeyen biopsilerin büyük çoğunluğunda örneklerin tamamının tümörden oluşmasının tümörün yaygınlığına ve hacminin büyüklüğüne bağlı olduğu düşünüldü.

Nükleer genişleme, nükleol belirginliği gibi literatürde tümörün histolojik derecesi ile korele bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda yaygın olarak nükleer genişleme içeren olguların oranı Gleason skor 4, 5 ve 6 olarak gruplandırılan düşük ve orta dereceli grupta % 42.9 iken, Gleason skor 7, 8,9 ve 10 olarak gruplandırılan yüksek orta ve yüksek dereceli grupta % 57.1 olarak daha yüksek oranda izlenmiştir. Ancak sonuç chi-square testinde p : 0.94733 değeri ile istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir. Bunun nedeni de gruplara düşen olgu sayısının az olması olarak yorumlanmıştır.

Yakın zamanda Epstein tarafından kabul edilmiş bir başka kriter pembe asellüler sekresyon varlığıdır (41). Çepeçevre sınırlı ve lameller yapı göstermeyen amorf asellüler sekresyonlar bizim olgularımızın %32.7'sinde gözlemlendi. Literatürle uyumlu olarak nükleol belirginliği ve nükleer genişlemeden sonra en sık rastlanan kriter olarak gözlemlendi. Gleason skoru ile arasındaki ilişki chi-square testinde p:0.12475 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ancak bu kriter ile ilgili incelediğimiz literatürlerde başka bir çalışmaya rastlanmadığından sağlıklı yorum yapılamadı. Bu sekresyonların tek hücre nekrozu manifestasyonu mu yoksa gerçek sekresyonlar mı olduğu henüz net değildir (41).

HE kesitlerde mavimsi müsinöz sekresyonlar prostat karsinomunda tanıya yardımcı olarak yakın geçmişte tanımlanmış bir kriterdir. Pembe sekresyonlardan daha az görülür ve daha spesifiktir (41). Bizim çalışmamızda mavimsi sekresyon olguların 9 adedinde %16.3 oranında izlendi. PAS Alcian blue pH 2.5 boyası uygulanan olgularda %44.4 oranında asidik müsin pozitifliği izlendi. Benign olguların hiçbirinde asidik müsin pozitifliği saptanmadı. 17 benign olguda PAS pozitif nötral müsin saptandı. Mavimsi sekresyonların

izlenebilmesinin kullanılan hematoksilen eozinin natürüne bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Aradaki fark bu faktöre bağlanmıştır. Asidik müsin pozitifliği oranları literatür bilgileri ile uyumludur. Prostatik karsinomlarda asidik müsin üretimi ilk kez 1964 yılında Franks ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (44). Normal ve hiperplastik prostat dokuları sadece nötral müsin salgımlarken latent ve klinik prostat karsinomları asit müsin salgımlarlar (64). Asit müsin PAS pozitif olan nötral müsinde Alcian blue pH: 2.5 boyası ile ayrılır (44). Hukill ve Vidone 50 prostat karsinomu olgusunun %66'sında, Taylor ve arkadaşları 1979 yılında olgularının %63'ünde, Ro ve arkadaşları 1988 yılında 343 olgusunun %61'inde, Pinder ve McMahon %38 oranında asidik müsin pozitifliği saptamışlardır (37,53,86). Asidik müsin pozitifliği en sık iyi ve orta derecede diferansiye olgular ve kolloid karsinomda izlenmiştir (3). Transizyonel metaplazi ve atrofik glandlar gibi nonneoplastik prostat dokularında nadiren izlendiğinin bildirilmesi de (37,44,65) asidik müsin pozitifliğinin özellikle iğne biopsilerinde karsinom ayırıcı tanısında kullanılabileceği fikrini doğurmuş ve bu fikir uzun süre destek bulmuştur (44,53,86). Mc Mahon ve arkadaşları benign prostatik glandlarda %15 oranında Alcian blue pH: 2.5 ile pozitif boyanma saptayarak asidik müsin tespitinin prostat karsinomu ayırıcı tanısında yeterli sensivite ve spesifiteye sahip olmadığını göstermişlerdir. İlk kez 1992'de Epstein iyi diferansiye adenokarsinomu en sık taklit eden glandüler proliferasyon olan adenozis olgularında asidik müsinin varlığını araştırmıştır. 28 adenozis foküsünün %15'inde sülfatsız müsin gösteren HID-AB boyası ile pozitif boyanma saptamıştır. Adenozisde pozitif görüleme sıklığı nedeniyle ayırıcı tanıda kullanılmaması gerektiğini ifade etmiştir (37). Ancak hematoksilen eozinde mavimsi müsinöz sekresyonların hiçde az olmaması ve adenozisde az görülmesi şüpheli glandüler proliferasyonların ayırıcı tanısında yardımcı olarak kullanılabileceğini ancak tanıda tek kriter gibi

kullanılmaması gerektiği sonucunu ortaya koymuştur (37,41). Bizim iğne biopsi olgularımızda adenozis olgusu bulunmaması bu konuda yorum yapmayı engellemektedir.

Asidik müsin sekresyonu ile ilişkili olduğu düşünülen ve ilk kez 1991'de McNeal tarafından tanımlanmış olan kollajenöz mikronodül bulgusu prostat adenokarsinomu için %100 spesifik görülmektedir. Kollajenöz mikronodül histogenezi kesin olmayan, asidik müsin ekstrasvazasyonu sonucu olduğu düşünülen mikroskobik stromal eozinofilik fibriler agregatlardır. Bostwick ve arkadaşlarının çalışmasında 308 iğne biopsisinde % 0.6 ve 39 prostatektomide %12.7 oranında saptanırken benign prostatik glandlar, hiperplastik glandlar ve PIN'de hiç saptanmamıştır. Kollajenöz mikronodül alanlarının sayısının tümörün müsin üretimi ile güçlü korele olduğu, prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür (14). Bizim çalışmamızda bu bulgu izlenmemiştir. Bunun iğne biopsilerinde %0.6 gibi çok düşük bir oranda görülmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Prostat adenokarsinomunda tanı için nükleusa dikkat edilsede tümör hücrelerinin stoplazmaları da yönlendirici olabilir. Bazı prostat karsinomlarında tümör hücrelerinin sitoplazmalarının çevredeki benign glandlardan daha amfofilik olduğunu Epstein gözlemiştir (41). Bizim olgularımızda benign gland epitel hücrelerinin sitoplazmalarında sitoplazmik amfofilisi değerlendirilebilenlerin %45'inin bu kriteri taşıdığı izlendi. Epstein'ın 300 iğne biopsilik serisinde bu oran değerlendirilebilen olguların %60'ı olarak verilmektedir (41). Bu kriterin efektif olarak kullanılabilmesi için benign glandların sitoplazmasının hafif eozinofilik veya şeffaf olması gerekir (2). Bizim çalışmamızdaki sitoplazmik amfofili oranının biraz daha düşük olması iki ayrı laboratuvarın hematoksilen eozin boyama standartlarının farkına bağlanmıştır. Algaba ve arkadaşları da pek çok laboratuvarın bütün

kesitleri amfofilik olduğu için bu kriterden yararlanmakta güçlük çektiğini söylemektedir (2). Bu kriterin varlığında tanıda yardımcı kriter olarak kullanılabileceğinin unutulmaması gerektiği düşüncesindeyiz.

Epstein amfofilik sitoplazma oranı ile Gleason skorunu korele bildirmektedir (41). Biz çalışmamızda sitoplazmik amfili gösteren olguları Gleason skor 4,5 ve 6 olarak gruplandırılan düşük ve orta dereceli grupta % 50.0, Gleason skor 7, 8, 9 ve 10 olarak gruplandırılan yüksek orta ve yüksek dereceli grupta % 50.0 olarak eşit oranda bulduk. Bu sonuç  $p:0.32424$  değeri ile istatistiksel anlamlılık göstermemektedir. Bu farklılığında hematoksilen eozin boyama standardı farkına bağlanabileceği düşünülmele birlikte incelediğimiz literatürde prostat karsinomunda sitoplazmik amfili oranları ve sitoplazmik amfiliinin Gleason skoru ile ilişkisine ait başka bir çalışma sonucunun izlenmemesinde sağlıklı yorum yapabilmeyi engellemektedir.

Prostatik intraluminal kristaloidler ilk kez Holmes tarafından 1977 yılında prostat karsinomlarında tanımlanmıştır (6,91). Prostatik intraluminal kristaloidler irregüler, eozinofilik, çubuk, rhomboid, hegzogonal, prizma, iğne veya tabak şekillerinde çeşitli şekiller gösterebilen 7-50 mikron büyüklükte nonproteinöz yapılardır (6,90,91,95). Biz olgularımızın %21.8'inde kristaloid saptadık. Kristaloid içeren olguların oranı Gleason skor 4, 5 ve 6 olarak gruplandırılan düşük ve orta dereceli grupta % 75 iken, Gleason skor 7,8,9 ve 10 olarak gruplandırılan yüksek orta ve yüksek dereceli grupta % 25 olarak görüldü. Bu oran istatistiksel olarak  $p:0.03331$  değeri ile istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Bu oranlar literatürle son derece uyumlu görülmektedir. Holmes 335 olguluk serisinde kristaloid oranını %23 olarak belirtmiştir. Jensen ile Ro ve arkadaşları %10 oranında saptamışlardır (6). Epstein 300 iğne biopsisi içeren serisinde kristaloid oranını %23 olarak bulmuş ve kristaloid varlığının Gleason skoru ile

ters korele olduğunu göstermiştir (41). Işık mikroskopi, histokimyasal ve elektronmikroskopik olarak prostatik corpora amylacea ve Bence Jones proteinlerinden farklı oldukları gösterilmiştir (6,91,95), Kristaloidler PAS, DPAS, Alcian blue pH: 2.7 ve 0.9, performic asid Alcian blue, musikarmin, kristal viole, ninhidrin schiff, kongo red ile reaksiyon vermemektedir (6,90,95). İmmunhistokimyasal olarak PSA, PAP, kappa ve lambda hafif zincirler ve hemoglobin negatiftir (95). Elektron prob ile uniform sülfür pikleri ve küçük sodyum pikleri saptanmıştır. Karakteristik element yoktur. Prostat ve vezikula seminalis sıvıları inorganik sülfürden zengin değildir. Bu bulgularla kristaloidlerin patogenezi aydınlatılamamıştır (6,90,95). Intraluminal kristaloidler düşük dereceli prostat adenokarsinomlarında daha sık izlenir. Yüksek dereceli tümörlerde de bildirilmiştir. Karsinom sınırındaki benign glandlarda da izlenebilir (72,90,95). Bennet ve Gardner 456 BPH olgusunda hiperplastik glandlarda %3.6 oranında kristaloid izlemişlerdir (91). Biopsilerde adenokarsinom yokken kristaloid varlığı klinik değerlendirme eşliğinde yeni biopsi için endikasyondur (6,91,95).

Benign prostatik glandlarda nadir izlenen mitoz, karsinom tanısında yardımcı olabilecek kriterlerden biridir. Bu çalışmada olguların %25.4'ünde mitoz saptanmıştır. Mitoz içeren olguların oranı p:0.58856 değeri ile istatistiksel anlamlılığa erişmese de Gleason skor 4, 5 ve 6 olarak gruplandırılan düşük ve orta dereceli grupta % 42.9 iken, Gleason skor 7, 8, 9 ve 10 olarak gruplandırılan yüksek orta ve yüksek dereceli grupta % 57.1 olarak daha yüksek izlenmiştir.

Prostat karsinomu için tanısal olan perinöral invazyon olgularımızın %25.4'ünde izlenmiştir. Bastacky ve arkadaşları 302 iğne biopsilik serilerinde %20 oranında perinöral invazyon saptamışlardır. Perinöral invazyonun biopsi kor sayısı ve örnekleme metoduna bağlı olmadığını göstermişlerdir (5). Sonucumuz literatür ile uyumludur.

Perinöral invazyon tanısal önemli bir kriter olmasının yanı sıra evrelemede yardımcı olacak bilgiler de verebilir. Bastacky ve arkadaşları iğne biopsisinde perinöral invazyonun kapsüler penetrasyonu özellikle Gleason skor 7 ve üzerindeki tümörlerde %36 sensitivite, %94 spesifite ile belirleyebildiğini göstermişlerdir (5). Algaba ve arkadaşları da ekstraprostatik tümör uzanımını işaret ettiği için iğne biopsilerinde perinöral invazyon varlığını rapor etmek gerektiğini söylemektedirler (2). Bunun evrelendirme ve tedavi planlamasında önemi büyüktür. Kapsüler penetrasyonu tahmin etmede kullanılan tümör hacmi, serum PSA, ultrason, MRI'nin spesifite ve sensitivite daha düşüktür. Sadece yüksek tümör histolojik derecesi benzer şekilde yüksek spesifite ve sensitivite ile kapsüler penetrasyonu belirlemektedir (5).

High grade PIN olgularımızın %18.1'inde izlenmiştir. Epstein'in serisinde bu oran %13'tür (41). PIN, ultrason eşliğindeki biopsilerin %11 ila 19'unda tanımlanmaktadır (20). Epstein iğne biopsisinde high grade PIN tanısı almış hastaların yarısında karsinom olduğunu göstermiştir (113). Brawer ve arkadaşları başlangıç biopsilerinde PIN tanısı olan hastalarda grade I olanların %18'inde karsinom saptarken high grade PIN olan hastaların hepsinde karsinom saptamışlardır (20). Davidson ve arkadaşları 212 hastada high grade PIN tanısı olanların %35'inde olmayanların %13'ünde karsinom tespit etmişlerdir (31). Serum PSA konsantrasyonu 4 ng/dl den yüksek olanlarda high grade PIN varlığının karsinom açısından daha anlamlı olduğunu söylemektedir. (31,58). Ronnett ve arkadaşları serum PSA düzeylerinin high grade PIN'e bağlı olarak değil altta yatan karsinom yada BPH nedeniyle yükseldiğini göstermişlerdir (92). Özellikle high grade PIN ile adenokarsinom birlikteliği McNeal ve Bostwick, Kovi ve arkadaşları ve Tronsoco tarafından üç büyük çalışma ile gösterilmiştir (67,113). High

grade PIN ile karsinom arasındaki ilişki her ikisinin prostat periferinin tercih etmeleri ile de desteklenmektedir (113). PIN; hasta yaşı, dijital rektal muayene ve serum PSA değerleri içerisinde, prostat karsinomu için en yüksek risk oranını gösteren bulgudur (31).

Prostat adenokarsinom tanısına götürecekt kriterlerden sonra prostat adenokarsinomu ile karışabilen benign lezyonların ayırıcı tanısı da çok önemlidir. Prostat karsinomunu en sık taklit eden ve en sık yanlış tanı verilen lezyon atrofidir. Basit tip atrofide kollaps gösteren bir duktusun çevresinde lobüler dizilim gösteren küçük glandlar izlenir (76,77). Glandlar küçük, koyu nükleuslu, dar stoplazmalı, tek tabaka halinde epitel hücreleri ile döşelidir (56,76,77). Küçük asiner hiperplazi düzenli boşluklar içeren belirgin nodüler konfigürasyonda benign sitolojik görünümde bir lezyondur. Kribriiform hiperplazi yapısal atipisi olup; sitolojik atipisi olmayan spesifik nonneoplastik bir lezyondur. Bazal hücre hiperplazisi benign prostat hiperplazisi zemininde görülen bazal hücrelerdeki hiperplazidir. Nadiren nükleol belirginliği görülebilir. Nükleol belirginliğine ek olarak mitoz varsa atipik bazal hücre hiperplazisi terimi kullanılmaktadır. Bazaloid karsinomdan belirgin sitolojik atipi, mitotik aktivite ve infiltrasyon olmayışı ile ayrılır. Sklerozan adenozis üstüste binmiş küçük asinilerin yaptığı irregüler sınırlı kordonlar ve kümelerden oluşur. Glandların çap ve şekilleri birbirinden farklıdır, bazal hücreler vardır ve sitolojik atipi yoktur. S-100 ve kas spesifik aktin ile bazal hücrelerin myoepitelyal diferansiyasyonu gösterilebilir. Skuamöz metaplazi özellikle infarkt alanlarının çevresinde izlenir. Nükleusların pleomorfizmi konfüzyon yaratsa da yeni ve eski kanama varlığı, iskemik nekroz ve skar dokusu lezyonun gerçek natürünü gösterir. Prostatitiste dejenere lenfositler taşlı yüzük hücrelerini anımsatabilir. Karsinomla karışan en sık form nonspesifik granüloamatöz prostatitistir. Ayırıcı tanıda histiyositlere ek olarak çok

sayıda lenfosit, plazmosit ve dev hücreler bulunur. Aynı kriterler malakoplaki için geçerlidir. Ayrıca malakoplakide histiositler içindeki Michealis Guttman cisimcikleri malakoplaki için tanısaldır. Prostatta karsinomla karışabilen bu benign lezyonların yanısıra normal dokularda malignite ile karışabilir. Prostatta normalde çizgili kas içerisinde gland bulunur. Ancak sitolojik atipi yoktur. Perinöral alanda benign glandlar olabilir ancak bunlar hiçbir zaman glandı tam olarak çevrelemezler. Cowper glandları lobüle bir dizilim gösterir; epitelde sitolojik atipi yoktur. Vezikula seminalise ait glandlar hiperkromazi ve pleomorfizm gösterirler. Atipi olabilir ancak mitoz yoktur ve stoplazmalarında lipofuksin pigmenti vardır. Ancak lipofuksin prostatik epitelde de bulunabilir (56,76,77). Paraganglion normalde radikal prostatektomilerde %8 oranında bulunur. Prostat glandının lateralinde ve kapsül dışında yer alır. Küçük yuvarlak oval nükleuslu, şeffaf stoplazmalı asiner yapılardır. Periprostatik dokuda bulunması ekstraprostatik tümör uzanımı ile karışabilir. Tubüler lümen ve belirgin nükleol yoktur. Stromal desmoplazi göstermez İmmunhistokimyasal olarak kromogranin A pozitifliği gösterirler (57).

Prostat iğne biopsilerinde sınırlı karsinom varlığında bile Gleason skorunun rapor edilmesi üzerinde görüş birliğine varılmış bir konudur (2). Çalışmamızda Gleason skoru arttıkça malign gland sayısının azalması Mann-Whitney U testi ile U: 160.5 ve p: 0.0007 değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Skor arttıkça malign gland sayısının azalması tümörün derecesi arttıkça glandüler diferansiyasyon derecesinin azaldığını göstermektedir.

Gleason sistemi mükemmel olmasa da pratikte ve literatürde geniş olarak kullanılan bir derecelendirme sistemidir (2,42). İğne biopsisinde yüksek dereceli tümör varlığı radikal prostatektomide korele iken düşük dereceli tümör varlığında radikal prostatektomide sonuçlar

korele olmayabilmektedir (39). İğne biopsilerinde Gleason skor 2-4 arasında tanı verilen çoğu olgunun radikal prostatektomisinde skor 5 ve yukarısı olmaktadır (2,42). Bunun nedeni düşük dereceli tümörlerin daha az olması değil; düşük dereceli tümörlerin transizyon zonundan çıkan küçük okkült tümörler olması ve iğne biopsisi ile örneklenememesidir (42). Çeşitli yazarlar tarafından gözlenen iğne biopsilerinin sıklıkla düşük derecelendirildiğidir (42). Tümör hacmi küçük ve tümör düşük dereceli ise derecelendirme hataları muhtemelen tümör heterojenitesine bağlı olarak daha fazla olmaktadır (15,16). Bostwick prostatektomi spesmenleri ile eşleştirildiğinde 18 gauge iğne kor biopsilerinde tümör derecesinin düşük tahmin edilme oranını %33-45; yüksek tahmin edilmesinin oranı ise %4-32 olarak bildirmektedir . Sonuçlar geleneksel 14 gauge tru-cut iğne biopsileri ile benzerdir (16). Biopsilerin derecelendirme hataları ve klinik evrelendirme hataları arasında korelasyon gözükmemektedir (16,102). Bu nedenle tümör küçük miktarlarda da olsa iğne biopsilerinde Gleason skoru verilmesi önerilmektedir (16).

American Joint Committee on Cancer'in araştırdığı tümörün histolojik derecelendirmesi ile diğer çeşitli prognostik değişkenlerin oluşturacağı multipl prognostik indeksin hastanın bireysel klinik gidişini belirlemede yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Multipl prognostik indeks değişkenleri arasında Gleason derecelendirmesi yanında Gleason patern 4 ve 5 oranı, tümör hacmi, serum PSA düzeyi, tümör orjini ve DNA içeriği vardır (16).

Prostat adenokarsinomu tanısı, tanısal kriterlerin tümü gözönüne alınarak konmalıdır. Bir olgu değerlendirilirken tüm kriterler malignite lehine ise malign gland sayısı çok az olsa bile karsinom tanısı verilebilir (41). Hem malign hem benign görünümüler içeren ve tanıdan emin olunamayan bir biopside 'Malignite açısından şüpheli fakat tanısal

değil' yorumu ve yeni biopsi önerisi çok daha akılcı bir yoldur. Yakın bir gelecekte patoloğlardan beklenen iğne biopsilerinde sadece doğru tanı koymaları değil, hastanın tedavi seçimi ve yönlendirilmesinde kullanılacak prognostik faktörlerinde bildirilmesi olacaktır. Bu nedenle biopsi raporlarında prognostik faktörlerin varlığı ve yokluğunun betimlenmesinin hem klinisyen hem de hasta için yararlı olacağı kanısındayız.

## SONUÇLAR

1. Yapısal olarak en sık görülen patern olguların **%58**'inde görülen stromada benign glandlardan uzakta gelişigüzel infiltratif büyüme paterni olan ikinci paterndi.
2. Olguların **%12**'sinde 10 veya daha az malign gland saptandı.
3. Olguların **%55**'inde örneklenen korların hepsi, **%18**'inde sadece tek korun tümör tarafından tutulduğu izlenmektedir.
4. Olguların **%65.3**'u orta ve yüksek orta derecede diferansiye olarak izlendi.
5. **%30.9** olguda yapısal patern dışında sadece bir ya da iki tanısal kriter mevcuttu.
6. Nükleer genişleme değerlendirilebilen olguların **%100**'ünde, nükleol belirginliği tüm olguların **%87**'sinde en sık izlenen iki tanı kriteri oldu.
7. Olguların en çok **%27.2** ile 4 tanısal kriter taşıdıkları izlendi.
8. Olguların **%69**'unun 3 veya daha fazla tanısal kriter taşıdığı izlendi.
9. Olgularda 1 ya da 2 tanı kriteri varken en sık izlenen kriter nükleol belirginliği oldu.
10. Olgularımızın **%12.7**'sinde nükleol izlenmedi.
11. Sadece yapısal paternle tanı konan olgu olmadı.
12. Malign gland sayısı ile tutulan kor sayısı arasında pozitif korelasyon bulundu.

13. Yaygın olarak belirgin nükleol içeren olguların oranı düşük ve orta derecede diferansiye grupta % 44.4 iken, yüksek orta ve yüksek derecede diferansiye grupta % 55.6 olarak daha yüksek izlendi. Ancak nükleol belirginliği ile Gleason derecelendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.96230).
14. Nükleer genişleme içeren olguların oranı düşük ve orta derecede diferansiye grupta % 42.9 iken, yüksek orta ve yüksek derecede diferansiye grupta % 57.1 olarak daha yüksek izlendi. Ancak nükleer genişleme ile Gleason derecelendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.94733).
15. Stoplazmik amfofili gösteren olgular düşük ve orta derecede diferansiye grupta % 50.0, yüksek orta ve yüksek derecede diferansiye grupta % 50.0 olarak eşit oranda bulundu. Stoplazmik amfofili ile Gleason derecelendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.39296).
16. Kristaloid içeren olguların oranı düşük ve orta derecede diferansiye grupta % 75 iken, yüksek orta ve yüksek derecede diferansiye grupta % 25 olarak görüldü. Kristaloid varlığı ile Gleason derecelendirmesi arasında ters korelasyon izlendi (p:0.03331).
17. Mitoz içeren olguların oranı düşük ve orta derecede diferansiye grupta % 42.9 iken yüksek orta ve yüksek dereceli grupta % 57.1 olarak daha yüksek izlendi. Mitoz ve Gleason derecelendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.58856).
18. Gleason skoru ile pembe asellüler sekresyon arasındaki ilişki chi-square testinde p:0.12475 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

19. Gleason skoru arttıkça malign gland sayısının azalması Mann-Whitney U testi ile U: 160.5 ve p: 0.0007 değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

20. Perinöral invazyon olgularımızın %25.4'ünde izlendi.

21. High grade PIN olgularımızın %18.1'inde izlendi.

22. PAS Alcian blue pH 2.5 ile boyanan olguların %44.4'ünde asidik müsin pozitifliği izlendi. Benign olgularda nötral müsin pozitifliği izlenirken asidik müsin pozitifliği izlenmedi.

## ÖZET

Çalışmamızda prostat iğne biopsilerinde adenokarsinom tanı kriterlerinin gözden geçirilip, sınıflandırılması ile birlikte çeşitli tanı kriterlerinin tümör derecesi ile ilişkisi incelenmiştir.

S.B Ankara Hastanesi ve S.B. Numune Hastanesi Patoloji bölümlerinde tanı alan toplam 118 adet prostat iğne biopsisi çalışmamızın materyalini oluşturmaktadır.118 prostat iğne biopsisinin tanısı adenokarsinom olan 55 adedi çalışma grubumuzu oluşturmaktadır.

Stromada benign glandlardan uzakta gelişigüzel infiltratif büyüme paterni en sık görülen patern olmuştur. %30.9 gibi önemli bir orandaki olguda yapısal patern dışında sadece bir ya da iki tanısal kriter izlenmiştir. Nükleol belirginliği tüm olguların %87'sinde ve 1 ya da 2 tanı kriteri taşıyan olgularda en sık izlenen kriter olarak saptanmıştır. Olgularımızın %12.7'sinde hiç nükleol izlenmemiştir. Kristaloid varlığı ile Gleason skoru arasında ters korelasyon izlenmiştir. Diğer tanı kriterleri ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Gleason skoru arttıkça malign gland sayısının azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak prostat karsinomu tanısı koymada yapısal paternin önemi görülmüştür. Nükleol belirginliğinin tek güvenilir kriter olamayacağı, karsinom tanısına ancak bütün tanısal kriterlerin birarada değerlendirilip yorumlanması ile varılabileceği kanısına varılmıştır. İğne biopsilerinde bahsedilen prognostik faktörlerin önemi ve yararını ortaya koyabilmek için histopatolojik çalışmalarla korele daha çok sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## LITERATÜR

- 1) Adolfsson J., Steineck G., Whitmore W. F.: Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 73: 310-322, 1993.
- 2) Algaba F., Epstein J.I., Aldape H.C. et al.: Workgroup 5: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy-Definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 78 (2): 376-381, 1996.
- 3) Allsbrook W.C., Simms W.W.: Histochemistry of the prostate. *Hum Pathol* 23: 297-305, 1992.
- 4) Bancroft J.D., Stevens A.: *Theory and Practice of Histological Technique*. 2.ed. Churchill Livingstone 180-217, 1982.
- 5) Bastacky S.I., Walsh P.C., Epstein J.I.: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 17(4): 336-341, 1993.
- 6) Benett B. D., Prostatic crystalloids. *JAMA* 260 (15): 2287, 1988.
- 7) Berild G.H., Nielsen K.: Accuracy in core biopsy of the prostate. *Urol.int.* 41: 276-278, 1986.
- 8) Berner A., Danielsen H.E., Pettersen E.O. et al.: DNA distribution in the prostate: Normal gland, benign and premalignant lesions, and subsequent adenocarcinomas. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 15 (4): 247-252, 1993.
- 9) Billebaud T., Villers A., Astiers A. et al.: Advantage of systematic random ultrasound-guided biopsies, measurement of serum prostate-specific antigen level determination of prostate volume in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 21: 6-14, 1992.
- 10) Bonkhoff H., Wernert N., Dhom G., Remberg K.: Basement membranes in fetal, adult normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 418: 375-381, 1991.
- 11) Bostwick D.G., Amin M.B., Dundore P., Marsh W., Schultz S.: Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 24: 298-310, 1993.
- 12) Bostwick D.G., Brawer M.K.: Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 59: 788-794, 1987.

- 13) Bostwick D.G., Dousa M.K., Crawford B.G., Wollan P.C.: Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 18(2): 1240-1246, 1994.
- 14) Bostwick D.G., Wollan P., Adlakha K.: Collagenous micronodules in prostate cancer: A specific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med* 119: 444-447, 1995.
- 15) Bostwick D.G., Gleason grading of prostatic needle biopsies: Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 18(8): 796-803, 1994.
- 16) Bostwick D.G., Grading of prostatic cancer. *Am J Clin Pathol* 102(1): S38-S56, 1994.
- 17) Bostwick D.G., Pathology of the prostate: Contemporary issues in surgical pathology. Churchill Livingstone 1-243, 1990.
- 18) Bostwick D.G., Prospective origins of prostate carcinoma: Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer* 78 (2): 330-336, 1996.
- 19) Bostwick D.G., Prostate-specific antigen: Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 102(1): S31-S37, 1994.
- 20) Brawer M.K., Bigler S.A., Sohlberg O.E., et al.: Significance of the prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 38(2): 103-107, 1991.
- 21) Brawer M.K., Deering R.E., Brown M., Preston S.D., Bigler S.A.: Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. *Cancer* 73: 678-687, 1994.
- 22) Brawer M.K., Peehl D.M., Stamey T.A., Bostwick D.G.: Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Research* 45: 3663-3667, 1985.
- 23) Brawer M.K., Quantitative microvessel density: A staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer* 78 (2): 345-349, 1996.
- 24) Carter B.S., Bova G.S., Beaty T.H. et al.: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *The Journal of Urology* 150: 797-802, 1993.
- 25) Chodak G.W., Thisted R.A., Gerber G.S. et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330: 242-248, 1994.

- 26) Clark T.D., Askin F.B., Bagnell C.R.: Nuclear roundness factor: A quantitative approach to grading in prostatic carcinoma, reliability of needle biopsy tissue, and effect of tumor stage on usefulness. *The Prostate* 10: 199-206, 1987.
- 27) Cohen R.J., Gleason G., Haffejee Z., Afrika D.: Prostatic carcinoma: Histological and immunohistological factors affecting prognosis. *British Journal of Urology* 66: 405-410, 1990.
- 28) Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L., Robbins Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders Company 5th Ed: 1026-1031, 1994.
- 29) Damjanov I., Linder J.: *Anderson's Pathology*. Mosby-Year Book, inc Vol 2 10th ed: 2197-2222, 1996.
- 30) Daniels G.F., McNeal J.E., Stamey T.A.: Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *The Journal of Urology* 147: 870-874, 1992.
- 31) Davidson D., Bostwick D.G., Qian J et al.: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. *The Journal of Urology* 154: 1295-1299, 1995.
- 32) Deliveliotis Ch., Stavropoulos N.J., Macrychoritis C., Koutsokalis G., Kostakopoulos A.: Transrectal needle aspiration versus transrectal needle biopsy in diagnosis of prostatic carcinoma. *International Urology and Nephrology* 27(2): 173-177, 1995.
- 33) Di Sant'Agnese P.A., Cockett A.T.K.: Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 78(2): 357-361, 1996.
- 34) Dyke C.H., Toi A., Sweet J.M.: Value of random US-guided transrectal prostate biopsy. *Radiology* 176: 345-349, 1990.
- 35) Eble J.N., Angermeier P.A.: The roles of fine needle aspiration and needle core biopsies in the diagnosis of primary prostatic cancer. *Hum Pathol* 23: 249-257, 1992.
- 36) Ellis D.W., Leffers S., Davies J.S.: Multiple immunoperoxidase markers in benign hyperplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Pathol* 81: 279-284, 1984.
- 37) Epstein J.I., Fynheer J.: Acidic mucin in the prostate: Can it differentiate from adenocarcinoma? *Hum Pathol* 23: 1321-1325, 1992.
- 38) Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C.: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71: 3582-3593, 1993.

- 39) Epstein J.I., Steinberg G.D.: The Significance of low grade prostate cancer on needle biopsy: A radical prostatectomy study of tumor grade, volume and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 66: 1927-1932, 1990.
- 40) Epstein J.I., Walsh P.C., Carmichael M., Bredler C.B.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable prostate cancer. *JAMA* 271: 368-374, 1994.
- 41) Epstein J.I., Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 26: 223-229, 1995.
- 42) Epstein J.I., The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 78 (2): 350-356, 1996.
- 43) Fortunoff S., Needle biopsy of the prostate: A review of 346 biopsies *The Journal of Urology* 87(2) : 159-163, 1962.
- 44) Franks L.M., O'Shea J.D., Thomson E.R.: Mucins in the prostate: A histochemical study in normal glands, latent, clinical, and colloid cancers. *Cancer* 17: 983-991, 1964.
- 45) Gittes R.F., Carcinoma of the prostate. *The New England Journal of Medicine*. 324(4): 236-245, 1991.
- 46) Gleason D.F., Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 23: 273-279, 1992.
- 47) Grignon D.J., Hammond E.H.: College of American pathologist conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 119: 1122-1126, 1995.
- 48) Grignon D.J., Sakr W.A.: Pathologic staging of prostate carcinoma. *Cancer* 78(2): 337-340, 1996.
- 49) Hammerer P., Huland H.: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *The Journal of Urology* 151: 99-102, 1994.
- 50) Hammerer P., Huland H., Sparenberg A.: Digital rectal examination, imaging, and systematic-sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 22: 281-287, 1992.
- 51) Helpap B., Observation on the number, size and localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. *Histopathology* 13: 203-211, 1988.
- 52) Henson D.E., Hutter R.V.P., Farrow G.: Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 118: 779-783, 1994.

- 53) Hukill P.B., Vidone R.A.: Histochemistry of mucus and other polysaccharides in tumors. *Lab Invest* 16 (3): 395-406, 1967.
- 54) Humphrey P.A., Baty J., Keetch D: Relationship between serum prostate specific antigen, needle biopsy findings, and histopathologic features of prostatic carcinoma in radical prostatectomy tissues. *Cancer* 75: 1842-1849, 1994.
- 55) Hutter R.V.P., Montie J.E., Busch C. et al.: Workgroup 3: Current prognostic factors and their relevance to staging. *Cancer* 78 (2): 369-371, 1996.
- 56) Jones E.C., Young R.H.: The differential diagnosis of prostatic carcinoma: its distinction from premalignant and pseudocarcinomatous lesions of the prostate gland. *Am J Clin Pathol* 101(1): 48-64, 1994.
- 57) Kawabata K., Paraganglion of the prostate in a needle biopsy: a potential diagnostic pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 121: 515-516, 1997.
- 58) Keetch D.W., Humphrey P., Stahl D., Smith D.S., Catalona W.J.: et al.: Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *The Journal of Urology* 154: 347-351, 1995.
- 59) Kelemen P.R., Buschmann R.J., Weisz-Carrington P.: Nucleolar prominence as a diagnostic variable in prostatic carcinoma. *Cancer* 65: 1017-1020, 1990.
- 60) Kovi J., Mostofi F.K., Heshmat M.Y., Enterline J.P.: Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Cancer* 61: 55-561, 1988.
- 61) Kramer C.E., Epstein J.I.: Nucleoli in low grade prostate adenocarcinoma and adenosis. *Hum Pathol* 24: 618-623, 1993.
- 62) Ljung B., Cherrie R., Kaufman J.J: Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: A study of 103 cases with histological followup. *The Journal of Urology* 135: 955-957, 1986.
- 63) Maygarden S.J., Applications of immunohistochemistry to the diagnosis and prognostication of prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol. Annu.* 29(Pt 1): 303-320, 1994.
- 64) Mazur M.T., Shultz J.J.: Prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 93: 466-470, 1990.
- 65) McMahon R.F.T., McWilliam L.J., Mosley S.: Evaluation of three techniques for differential diagnosis of prostatic needle biopsy specimens. *J Clin Pathol* 45 1094-1098, 1992.

- 66) McNeal J.E., Alroy J., Leav I. et al.: Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 90: 23-32, 1988.
- 67) McNeal J.E., Bostwick D.G.: Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 17: 64-71, 1986.
- 68) McNeal J.E., Villers A., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.: Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 66: 1225-1233, 1990.
- 69) McNeal J.E., Villers A., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.: Microcarcinoma in the prostate: Its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 22: 644-652, 1991.
- 70) Mohler J.L., Erozan Y.S., Walsh P.C., Epstein J.I.: Fine -needle core and aspiration biopsy: A new method for diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* 63: 1846-1855, 1989.
- 71) Mohler J.L., Partin A.W., Epstein J.I. et al.: Prediction of prognosis in untreated stage A2 prostatic carcinoma. *Cancer* 69: 511-519, 1992.
- 72) Molberg K.H., Mikhail A., Vuitch F.: Crystalloids in metastatic prostatic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 101: 266-268, 1994.
- 73) Montie J.E., Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 78 (2): 341-344, 1996.
- 74) Montironi R., Bostwick D.G., Bonkhoff H. et al.: Workgroup 1: Origins of prostate cancer. *Cancer* 78 (2): 362-365, 1996.
- 75) Montironi R., Braccishi A., Matera G., Scarpelli M., Pisani E.: Quantation of the prostatic intraepithelial neoplasia: Analysis of the nucleolar size, number and location. *Path. Res. Pract.* 187: 307-314, 1991.
- 76) Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Davis C.J.: A Pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer Supplement* 71(3) : 906-936, 1993.
- 77) Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Davis C.J.: Prostatic Carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Human Pathology* 23(3) : 223-240, 1992.
- 78) Murphy W.M., Dean P.J., Brasfield J.A., Tatum L.: Incidental carcinoma of the prostate: How much sampling is adequate?. *Am J Surg Pathol* 10 (3): 170-174, 1986.

- 79) Nagle R.B., Brawer M.K., Kittelson J., Clark V.: Phenotypic relationship of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. *Am J Pathol* 138: 119-128, 1991.
- 80) Netto G.J., Humphrey P.: Molecular biologic aspects of human prostatic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 102(1): S57-S64, 1994.
- 81) Odar I.V., *Anatomi. Elif Matbaası* 11.baskı 2.cilt: 321-323, 1978.
- 82) Ohori M., Shinohara K., Wheeler T.M.: Ultrasonic detection of nonpalpable seminal vesicle invasion: A clinicopathologic study. *British Journal of Urology* 72: 799-808, 1993.
- 83) Oyasu R., Bahnson R.R., Nowels K., Garnett J.E.: Cytological atypia in the prostate gland: Frequency, distribution and possible relevance to carcinoma. *The Journal of Urology* 135: 959-962, 1986.
- 84) Peller P.A., Young D.C., Marmaduke D.P., Marsh W.L., Badalament R.A.: Sextant prostate biopsies: A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 75: 530-538, 1995.
- 85) Petersen R.O., *Urologic Pathology*. J.B. Lippincott Company., Philadelphia 2th Ed: 575-648, 1992.
- 86) Pinder S.E., Mc Mahon R.f.T.: Mucins in prostatic carcinoma. *Histopathology* 16: 43-46, 1990.
- 87) Pontes J.E., *Biological markers in prostate cancer*. *The Journal of Urology* 130: 1037-1044, 1983.
- 88) Quinn B.D., Cho k.R., Epstein J.I.: Relationship between of severe dysplasia to stage B adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 65: 2328-2337, 1990.
- 89) Ravery V., Schmid H.P., Toublanc M., Boccon-Gibod L.: Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma. *Cancer* 78: 1079-1084, 1996.
- 90) Ro J.Y., Ayala A.G., Ordonez N.G. et al.: Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 57: 2397-2407, 1986.
- 91) Ro J.Y., Grignon D.J., Tronsoco P., Ayala A.G.: Intraluminal crystalloids in whole organ sections of prostate. *The Prostate* 13: 233- 239, 1988.
- 92) Ronnett B.M., Carmicheal M.J., Carter H.B., Epstein J.I.: Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate spesific antigen levels?. *The Journal of Urology* 150: 386-389, 1993.

- 93) Rorvik J., Servoll E., Halvorsen J.: Transrectal ultrasonography in the staging of localized prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 26: 15-19, 1992.
- 94) Rosai J., *Ackerman's Surgical Pathology*. C.V.Mosby Comp., St.Lois Vol 1 8th Ed: 1221-1244, 1996.
- 95) Rosario A.D., Bui H.X., Abdulla M., Ross J.S.: Sulfur-rich prostatic intraluminal crystalloids: Asurgical pathologic and electron probe X ray microanalytic study. *Hum Pathol* 24: 1159-1167, 1993.
- 96) Sakr W.A., Haas G.P., Cassin B.F., Pontes J.E., Crissman J.D.: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *The Journal of Urology* 150: 379-385, 1993.
- 97) Sakr W.A., Wheeler T.M., Blute M. et al.: Workgroup 2: Staging and reporting prostate cancer-Sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 78(2) . 366-368, 1996.
- 98) Scaletksy R., Koch M.O., Eckstein C.H., Bicknell S.E., Gray G.F., Smith J.A.: Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *The Journal of Urology* 152: 129-131, 1994.
- 99) Schroeder F.H., Blom J.H.M., Hop W.C.J., Mostofi F.K.: Grading of prostatic cancer: The prognostic significance of the presence of multiple architectural patterns. *The Prostate* 6: 403-415, 1985.
- 100) Shinohara K., Wolf J.S., Narayan P., Carroll P.R.: Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *The Journal of Urology* 152: 120-123, 1994.
- 101) Slonim S.M., Cuttino J.T., Johnson J.T. et al.: Diagnosis of prostatic carcinoma: Value of random transrectal sonographically guided biopsies. *AJR* 161: 1003-1006, 1993.
- 102) Spires S.E., Cibull M.L., Wood D.P., Et al.: Gleason histologic grading in prostatic carcinoma: Correlation of 18- gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* 118: 705-708, 1994.
- 103) Stearns M.E., Wang M.: Type iv collagenase(Mr 72000) expression in human prostate: Benign and malignant tissue. *Cancer Research* 53: 878-883, 1993.
- 104) Steiner M.S., Role of peptide growth factors in the prostate: A review. *Urology* 42 (1): 99-110, 1993.

- 105) Stilmant M.M., Kuligowska E.: Transrectal ultrasound screening for prostatic carcinoma with histopathologic correlation. *Cancer* 71: 2041-2047, 1993.
- 106) Tanagho A.E, Mc Aninch W.J.: *Smith's General Urology*. Appleton and Lange 369-380, 1988.
- 107) Terris M.K., McNeal J.E., Stamey T.A.: Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *The Journal of Urology* 148: 829-832, 1992.
- 108) Vallancien G., Prapotnich D., Veillon B., Brisset J.M., Andre-Bougaran J.: Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *The Journal of Urology* 146: 1306-1312, 1991.
- 109) Von Eschenbach A.C., Brawer M.K., Di Sant'Agnese P.A. et al.: Workgroup 4: Exploration of new pathologic factors in terms of potential for prognostic significance and future applications. *Cancer* 78(2): 372-375, 1996.
- 110) Von Eschenbach A.C., The biologic dilemma of early carcinoma of the prostate. *Cancer* 78(2): 326-329, 1996.
- 111) Weidner N., Carrol P.R., Flax J., Blumenfeld W., Folkman J. . Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 143: 401-409, 1993.
- 112) Weinberg D.S., Weidner N.: Concordance of DNA content between prostatic intraepithelial neoplasia and concomitant invasive carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 117: 1132- 1137, 1993.
- 113) Weistein M.H., Epstein J. I.: Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol* 24: 624-629, 1993.
- 114) Zaridze D.G., Boyle P., Smans M.: International trends in prostatic cancer. *Int J.Cancer* 33: 223-230, 1984.
- 115) Zaridze D.G., Boyle P.: Cancer of the prostate: Epidemiology and aetiology. *British Journal of Urology* 59: 493-502, 1987.